

---

# 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<sup>1)</sup>、森下英理子<sup>2)</sup>、津田博子<sup>3)</sup>、根木玲子<sup>4)</sup>、小嶋哲人<sup>5)</sup>、  
大賀正一<sup>6)</sup>、落合正行<sup>6)</sup>、安達知子<sup>7)</sup>、宮田敏行<sup>8)</sup>

- 
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	7
CQ1 遺伝性血栓性素因とは？	8
CQ2 アンチトロンビン（AT）欠乏症とは？	15
CQ3 プロテインC（PC）欠乏症とは？	19
CQ4 プロテインS（PS）欠乏症とは？	22
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？	25
CQ6 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？	26
CQ7 遺伝性血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？	32
CQ8 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩時の管理は？	39
CQ9 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩後の管理は？	43
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？	46
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？	49

## 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るわけではない）

## 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等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。

（2021年3月 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。わが国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（Figure 1）<sup>1)</sup>。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

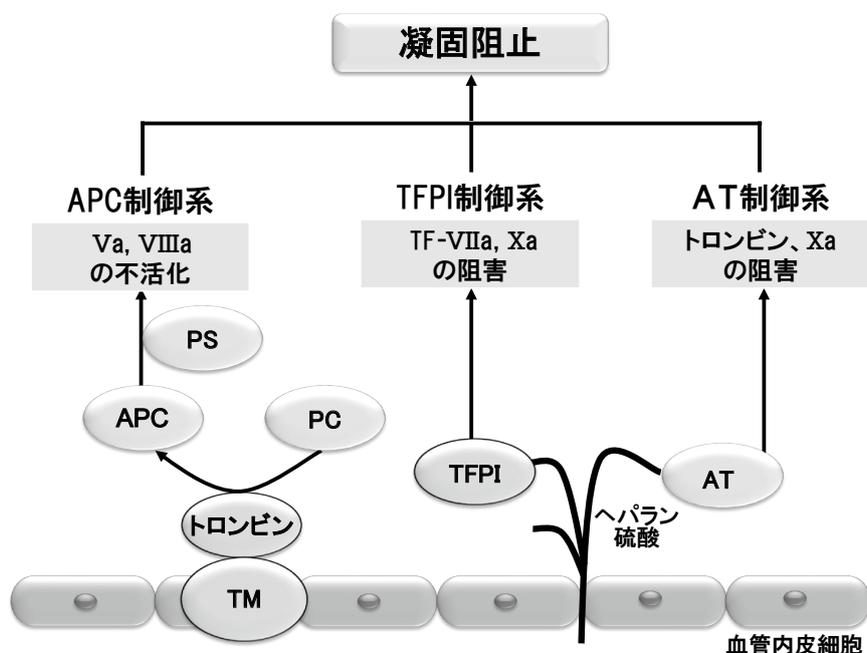


Figure 1. 凝固制御システム

AT; アンチトロンビン, APC; 活性化プロテインC, PC; プロテインC, PS; プロテインS, TF; 組織因子, TFPI; 組織因子経路インヒビター, TM; トロンボモジュリン

(文献1を引用して作成)

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を補因子として活性化第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。

その他にも、わが国において「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 Yukunashi (c.1787G>T, p.R596L) 変異が報告された<sup>2)</sup>。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)<sup>3)</sup> も報告されている。

また、VTEとの関連について解析したいくつかのgenome-wide association study (GWAS) の報告<sup>4)</sup> 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 $\gamma$ 鎖)、*PROCR* (血管内皮細胞PC受容体) locusに位置する一塩基多型 (SNP) が、VTE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ーションであるが、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<sup>5,6)</sup> や学会の全国調査<sup>7)</sup> 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的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%)<sup>8)</sup> 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%)<sup>9)</sup> と推定されている。PC欠乏症ヘテロ接合体の頻度も0.13%<sup>8)</sup> と推定され、欧米における頻度0.2-0.4%<sup>9)</sup> 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<sup>10)</sup>。なかでも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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。

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、Ohgawaraの報告<sup>13)</sup> 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VTE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<sup>14)</sup>。最近海外からのメタ解析結果<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>されている。一方、本邦からの報告<sup>17)</sup>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 (Figure 2)<sup>18)</sup>

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。

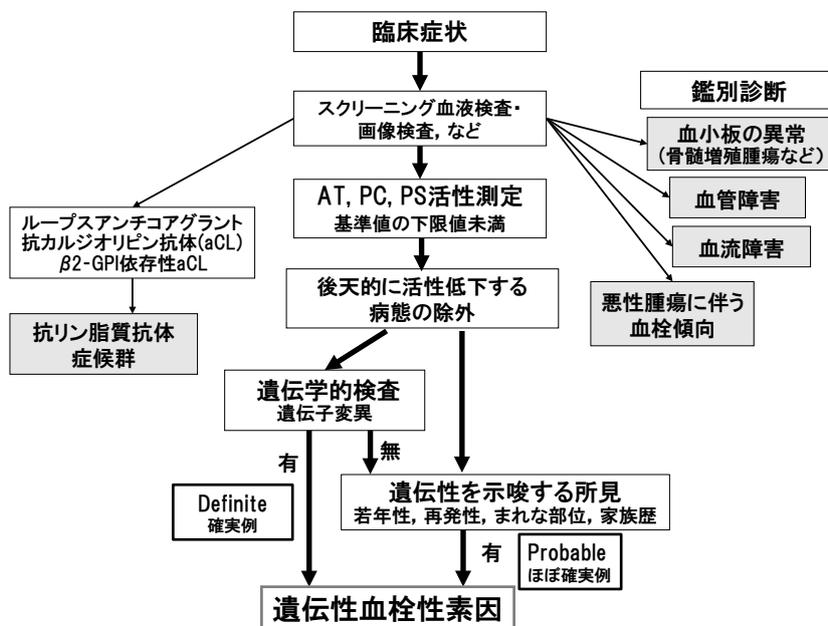


Figure 2. 成人遺伝性血栓性素因の診断チャート

AT; アンチトロンビン, PC; プロテインC, PS; プロテインS,  $\beta$ 2-GPI;  $\beta$ 2-グリコプロテインI

\* 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値未満（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（Figure 3）<sup>1)</sup>。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。

		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	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!)
	薬剤	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)		

Figure 3. 後天性にAT・PC・PS活性が低下する要因

APS; 抗リン脂質抗体症候群, AT; アンチトロンビン, C4BP; C4b結合タンパク質, DIC; 播種性血管内血液凝固症候群, PC; プロテインC, PS; プロテインS

(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、乾燥濃縮人活性化PC製剤による補充療法が必要となり、長期にわた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<sup>19, 20)</sup>。

### 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学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: 245-8.
- 2) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Kunishima S, Sakai M, Okamoto K, Matsushita T, Naoe T, Saito H, Kojima T. Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2390-6.
- 3) Nogami K, Shinozawa K, Ogiwara K, Matsumoto T, Amano K, Fukutake K, Shima M. Novel FV mutation (W1920R, FV Nara) associated with serious deep vein thrombosis and more potent APC resistance relative to FV Leiden. *Blood.* 2014; 123: 2420-8.
- 4) Tang W, Teichert M, Chasman DI, Heit JA, Morange PE, Li G, Pankratz N, Leebeek FW, Paré G, de Andrade M, Tzourio C, Psaty BM, Basu S, Rutter R, Rose L, Armasu SM, Lumley T, Heckbert SR, Uitterlinden AG, Lathrop M, Rice KM, Cushman M, Hofman A, Lambert JC, Glazer NL, Pankow JS, Witteman JC, Amouyel P, Bis JC, Bovill EG, Kong X, Tracy RP, Boerwinkle E, Rotter JI, Trégouët DA, Loth DW, Stricker BHC, Ridker PM, Folsom AR, Smith NL. 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): 512-21.
- 5) Ota S, Matsuda A, Ogihara Y, Yamada N, Nakamura M, Mori T, Hamada M, Kobayashi T, Ito M. Incidence, characteristics and management of venous thromboembolism in Japan during 2011. *Circ J* 2018; 82: 555-60.
  - 6) Ishiguro A, Ezinne CC, Michihata N, Nakadate H, Manabe A, Taki M, Shima M. Pediatric thromboembolism: a national survey in Japan. *Int J Hematol* 2017; 105: 52-8.
  - 7) Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, Takayama M, Komori K, Yamada N, Origasa H, Satokawa H, Maeda H, Tanabe N, Unno N, Shibuya T, Tanemoto K, Kondo K, Kojima T. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan. *Circ J.* 2014; 78: 708-17.
  - 8) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 528-30.
  - 9) Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New Engl J Med.* 2001; 344: 1222-31.
  - 10) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: The Suita Study. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1012-3.
  - 11) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T. Protein S-K196E mutations as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood.* 2006; 107: 1737-8.
  - 12) Liu W, Yin T, Okuda H, Harada KH, Li Y, Xu B, Yang J, Wang H, Fan X, Koizumi A, Miyata T. Protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism, is limited to Japanese. *Thromb Res.* 2013; 132: 314-5.
  - 13) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T, on behalf of the Japan Childhood Thrombophilia Study Group. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood: *Pediatr Int.* 2013; 55: 267-71.
  - 14) Sakata T, Kario K, Katayama Y, Matsuyama T, Kato H, Miyata T. 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, Chen Y, Crowther M, Garcia D, Chai-Adisaksopha C, Messé SR, Cuker A. 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, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, Carson N, Carrier M, Rennicks White R, Shachkina S, Wen SW. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(4): 469-78.
  - 17) Neki R, Miyata T, Fujita T, Kokame K, Fujita D, Isaka S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res.* 2014; 133: 914-8.
  - 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: 258-61.
  - 19) Matsunami M, Ishiguro A, Fukuda A, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Kanazawa H, Sakamoto

- S, Ohta M, Nakadate H, Horikawa R, Nakazawa A, Ishige M, Mizuta K, Kasahara M. 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, Uchida H, Shigeta T, Hirata Y, Kanazawa H, Horikawa R, Nakazawa A, Suzuki T, Mizuta K, Kasahara M. 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ラ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150～310 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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体の症例が報告<sup>1,2)</sup>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<sup>3)</sup>、欧米の報告では500人～5,000人に1人 (0.02-0.2%)<sup>4)</sup>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 (Table 1)<sup>5)</sup>。現在一般に用いられてい

Table 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	
	活性中心部位の異常: RS	正常	低下
II型 (質的異常)	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

AT; アンチトロンビン, HBS; ヘパリン結合部位, PE; 多面的効果, RS; 反応部位

\*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)

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。

### 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<sup>5)</sup>、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<sup>5)</sup>。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<sup>5)</sup>。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、静脈血栓塞栓症（VTE）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。さらに、I型のVTEリスク（OR；132.8、95%CI；26.5-666.1）は非常に高いという報告もある<sup>6)</sup>。しかし、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,  $p < 0.001$ 〕<sup>7)</sup>。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) ホモ接合体保有妊婦では不育症をきたし、拳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<sup>8)</sup>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%）〕<sup>9)</sup>。さらに、AT欠乏症I型ヘテロ接合体保有妊婦は、胎盤循環障害による産科合併症のリスクも増加する<sup>10)</sup>。

### d) 検査・診断

通常、AT活性が成人の基準値の下限值（70%程度）未満（使用する測定試薬によって基準値は若干異なる）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。時に血族者（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<sup>11)</sup>。したがって、新生児期から小児期の年齢別下限値は、成人の下限値に対する割合の表（Table 2）<sup>12)</sup>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。

Table 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%

AT; アンチトロンビン, PC; プロテインC, PS; プロテインS

\*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）

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) 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<sup>13)</sup>されており、DOAC内服時は留意する必要がある。

#### 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<sup>14)</sup>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<sup>4)</sup>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 Фонда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, Auburger K, Gandenberger-Bachem S, Pabinger I, Olds RJ, Thein SL. 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, Djordjevic V, Muszbek L, Bereczky Z. Early onset of abdominal venous thrombosis in a newborn with homozygous type II heparin-binding site antithrombin deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017; 28(3): 264-6.
- 3) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:

528-30.

- 4) Caspers M, Pavlova A, Driesen J, Harbrecht U, Klamroth R, Kadar J, Fischer R, Kemkes-Matthes B, Oldenburg J. Deficiencies of antithrombin, protein C and protein S - practical experience in genetic analysis of a large patient cohort. *Thromb Haemost* 2012; 108: 247-57.
- 5) Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1229-39.
- 6) Mitsuguro M, Sakata T, Okamoto A, Kameda S, Kokubo Y, Tsutsumi Y, Sano M, Miyata T. 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: 468-73.
- 7) Luxembourg B, Pavlova A, Geisen C, Spannagl M, Bergmann F, Krause M, Alesci S, Seifried E, Lindhoff-Last E. 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): 249-57.
- 8) Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, Mandic V, Miljic P, Mitrovic M, Tomic B, Bereczky Z. The influence of specific mutations in the AT gene (SERPINC1) on the type of pregnancy related complications. *Thromb Res*. 2019; 173: 12-9.
- 9) Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. 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, Clerici M, Artoni A, Bucciarelli P, Capecchi M, Peyvandi F, Martinelli I. 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: e320-8.
- 11) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D and Hara T on behalf of the Japan Childhood Thrombophilia Study Group. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int*. 2013; 55: 267-71.
- 12) Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Tanaka K, Matsunaga Y, Kusuda T, Inoue H, Ishimura M, Takimoto T, Koga Y, Hotta T, Kang D and Hara T. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism. *Pediatr Res*. 2016, 79: 81-6.
- 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: 23-9.

## 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因子と活性化第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 $\mu$ g/mLで男女間の差異はなく、新生児では健常成人の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<sup>1)</sup>。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<sup>2-4)</sup>。

##### 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<sup>5)</sup>。

##### 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・出産、ストレス、エストロゲン製剤使用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<sup>6)</sup>。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<sup>1)</sup>。

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が、PC活性の測定法は標準化されていないため、用いた検査法での基準下限値（55～70%）を下回る場合、PC欠乏症を疑う。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<sup>7)</sup>。

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11.2kb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1.8kbで461アミノ酸をコードしている<sup>8)</sup>。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クエンスする。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<sup>5)</sup>、日本でも85種類の変異が確認されている<sup>9)</sup>。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乾燥濃縮人活性化PC製剤が保険適用となっている。

#### 文献

- 1) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D and Hara T on behalf of the Japan Childhood Thrombophilia Study Group. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilia in childhood. *Pediatr Int* 2013; 55: 267-71.
- 2) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 528-30.
- 3) Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, Conkie JA, Bertina RM. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 73: 87-93.

- 4) Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 154-64.
- 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: 149-53.
- 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: 3147-53.
- 8) Foster DC, Yoshitake S, Davie EW: The nucleotide sequence of the gene for human protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4673-7.
- 9) Japanese Thrombophilia Mutation Database (JTMD). [http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol\\_%26\\_Gene\\_Res\\_Lab/Japanese\\_Thrombophilia\\_mutation\\_database\\_%28JTMD%29.html](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320nM (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<sup>1)</sup>。PSはC4BPのβ鎖にCa<sup>2+</sup>依存性に強い親和性 (Kd 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<sup>2,3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。

##### 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<sup>6)</sup>。

##### 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<sup>7)</sup>。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、測定方法が標準化されていないので、PS活性測定に用いた検査法での成人の基準値の下限値（60-70%程度）未満の場合に、PS欠乏症を疑う。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<sup>8)</sup>、直接経口抗凝固薬（DOAC）による偽高値<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>、DOACによる影響を受けない<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。

#### 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クエンスするが、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<sup>14)</sup>、日本人のデータベースの81種類<sup>15)</sup>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<sup>13)</sup>。

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) Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders.

- Blood 2008; 112: 19-27.
- 2) Nomura T, Suehisa E, Kawasaki T, Okada A. Frequency of protein S deficiency in general Japanese population. *Thromb Res* 2000; 100: 367-71.
  - 3) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: the Suita Study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1012-3.
  - 4) Tsuda H, Noguchi K, Oh D, Berezcky Z, Lee LH, Kang D, Dusse LMS, Carvalho MG, Morishita E, SSC Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the ISTH. Racial differences in protein S Tokushima and two protein C variants as genetic risk factors for venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4: 1295-300.
  - 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, Thompson E, de Frutos PG, Dahlbäck B, Lane DA. 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: 4364-70.
  - 7) Neki R, Fujita T, Kokame K, Nakanishi I, Waguri M, Imayoshi Y, Suehara N, Ikeda T, Miyata T. Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol* 2011; 94: 150-5.
  - 8) Persson KE, Hillarp A, Dahlbäck B. Analytical considerations for free protein S assays in protein S deficiency. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1144-7.
  - 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, Jin X, Sata S, Miya M, Nakano S, Tsuda H. 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, Motoyama K, Takazaki S, Hatae H, Jin X, Tsuda T, Tsuda H, Hamasaki N. Protein S-specific activity assay system is not affected by direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2018; 168: 60-2.
  - 12) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T on behalf of the Japan Childhood Thrombophilia Study Group. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int* 2013; 55: 267-71.
  - 13) Marlar RA, Gausman JN, Tsuda H, Rollins-Raval MA, Brinkman HJM. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2021; 19: 68-74.
  - 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<sup>1)</sup>。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—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<sup>2)</sup>。

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<sup>3-5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

### 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](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—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; 23:108-11.
- 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: 512-28.

## 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法は、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射を提案する。(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<sup>1-4)</sup>。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<sup>1)</sup>。

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<sup>1)</sup>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の持続点滴静注を開始する。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<sup>5,6)</sup>。そこでNekiらはWilliams Obstetrics 23rd Edition<sup>7)</sup>を改変し、日本人向けに控えめの投与量で調整している（Table 1）<sup>6)</sup>。

Table 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	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 を引用して作成)

すなわち、ヘパリンを80単位/kgでローディングの後に、ヘパリン持続点滴静注を15単位/kg/時間で開始する。ヘパリン持続点滴静注開始 4 時間後にAPTTを測定し、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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>1)</sup>。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注射投与が有用である。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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup> 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<sup>1,3,12)</sup>。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<sup>1,3,12)</sup>。

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、5mg（体重50kg未満）、7.5mg（体重50～100kg）または10mg（体重100kg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<sup>1,3,13,14)</sup>。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<sup>13)</sup>。

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60kg以下：30mg、体重60kg超：60mg、腎機能、併用薬に応じて1日1回30mg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15mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15mg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10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mg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、30mg 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、乾燥濃縮人活性化PC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解療法がある。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6～24万単位を持続点滴静注し、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てのみ検討される。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<sup>1)</sup>。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SpO<sub>2</sub> 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。治療アプローチ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) であるモンテプララーゼだけである。モンテプララーゼは、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。

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<sup>15)</sup>。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。予防量皮下注射は、妊娠36週以降には入院の上、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（「CQ8」を参照のこと）。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<sup>16)</sup>」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<sup>17)</sup>。

なお、DVTが軽快した後で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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf)
- 2) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. 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—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: 385-92.
- 6) Neki R, Mitsuguro M, Okamoto A, Ida K, Miyoshi T, Kamiya C, Iwanaga N, Miyata T, Yoshimatsu J. A less-intensive anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant patients. Int J Hematol 2019;110:550-8.
- 7) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Thromboembolic disorders. In: Fried A, Davis K, eds. Williams Obstetrics, 23 edn. New York: McGraw Hill, 2009; 1013-32.
- 8) 山崎哲, 鈴木典子, 後藤宏実, 高山成伸. 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, Sano M, Miyata S, Neki R, Araki T, Hamamoto T, Yoshimatsu J, Miyata T. Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin. Int J Hematol 2015; 101: 119-25.
- 10) Marciniak E, Gockerman JP. Kinetics of elimination of antithrombin III concentrate in

- heparinized patients. *Br J Haematol* 1981; 48: 617-25.
- 11) Di Minno MN, Dentali F, Veglia F, Russolillo A, Tremoli E, Ageno W. Antithrombin levels and the risk of a first episode of venous thromboembolism: a case-control study. *Thromb Haemost.* 2013; 109(1): 167-9.
  - 12) 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; 363-70.
  - 13) Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S. Subcommittee on the Control of Anticoagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1154-6.
  - 14) Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1673-6.
  - 15) Fukuda W, Chiyoya M, Taniguchi S, Daitoku K, Fukuda I. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism (venous thromboembolism) during pregnancy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2016; 64: 309-14.
  - 16) 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](http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf)
  - 17) 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: 71-5.

## 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製剤の補充を提案する。（B）

#### **〈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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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。PS欠乏症とPC欠乏症では、妊娠中は慎重に経過観察とするが、AT欠乏症では抗凝固療法を行うことを考慮する。(C)

### 〈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（Table 1）<sup>1)</sup>（Table 2）<sup>3-6)</sup>。また、遺伝子多型からみた場合、日本人固有のPS欠乏症であるPS Tokushima (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<sup>5)</sup>。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

Table 1. 欧米人を対象にした一般人口および妊娠時の静脈血栓塞栓症（VTE）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 (%)	妊娠時のVTEリスク (VTE既往歴なしでの頻度) (%)	妊娠時のVTEリスク (VTE既往歴ありでの頻度) (%)	すべての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)

Table 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)	3
I型 (量的異常)	0.04	5.56	132.8 (26.5-666.1)	6
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)	3
プロテインS欠乏症	1.12	n.d.	n.d.	4
PS p.K196E <sup>§</sup>	1.8	9.3	4.72 (2.39-9.31)*	5

n.d.; not determined, <sup>§</sup>; プロテインS Tokushima, \*; 年齢と性で調整した値

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。

(文献3-6より引用して改変)

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。Table 2にこれらの非妊娠時での深部静脈血栓症(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<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。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(OC)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OC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、OC内服によりさらに約8%の活性低下を認めた。このようにOC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<sup>9)</sup>。PS抗凝固活性は妊娠、OC内服、腎障害等で低下することが知られており、本バリエーション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<sup>7)</sup>。

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ーションを認めたと、AT欠乏症の原因遺伝子の病的バリエーションは認めなかった<sup>10)</sup>。病的バリエーションを有する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。病的バリエーション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ーションと考えられた。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を認めたと<sup>7,10)</sup>。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Table 1に示す<sup>1,7)</sup>。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<sup>11,12)</sup>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<sup>13-15)</sup>。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<sup>15)</sup>。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いう報告もある<sup>16)</sup>。

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<sup>17)</sup>。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1,000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<sup>18)</sup>。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<sup>6,17)</sup> (Table 2)。

AT欠乏症では抗凝固療法は必要と考えられるが、その方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發揮しにくい。

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<sup>19,20)</sup>。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<sup>21)</sup>、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<sup>17,22)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>23)</sup>。こうした場合には、低分子量ヘパリン<sup>24)</sup>、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<sup>25)</sup>。

現時点では、AT欠乏症のタイプ分類と妊娠関連VTEとの関係はまだ明らかではないので、II型AT欠乏症もI型と同様に対応する<sup>19)</sup>。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OC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Table 3<sup>1,7)</sup>に示す。

Table 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**
PS p.K196E <sup>§</sup>	DNA解析	Yes	Yes	Yes
	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を引用して作成)

## 文献

- 1) ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132: e18-e34.
- 2) Di Minno MN, Dentali F, Veglia F, Russolillo A, Tremoli E, Ageno W. Antithrombin levels and the risk of a first episode of venous thromboembolism: a case-control study. *Thromb Haemost.* 2013; 109(1): 167-9.
- 3) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 528-30.
- 4) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: the Suita Study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1012-3.
- 5) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood* 2006; 107: 1737-8.
- 6) Mitsuguro M, Sakata T, Okamoto A, Kameda S, Kokubo Y, Tsutsumi Y, Sano M, Miyata T. 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: 468-73.
- 7) 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: 385-92.
- 8) Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, Okamoto A, Okayama A, Tomoike H, Miyata T. Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2010-3.
- 9) Miyoshi T, Oku H, Asahara S, Okamoto A, Kokame K, Nakai M, Nishimura K, Otsuka F, Higashiyama A, Yoshimatsu J, Miyata T. Effects of Low-Dose Combined Oral Contraceptives

- and Protein S K196E Mutation on Anticoagulation Factors: A Prospective Observational Study. *Int J Hematol* 2019; 109: 641-9.
- 10) Neki R, Fujita T, Kokame K, Nakanishi I, Waguri M, Imayoshi Y, Suehara N, Ikeda T, Miyata T. Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol* 2011; 94: 150-5.
  - 11) De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, Barbui T, Finazzi G, Bizzi B, Mannucci PM. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71: 799-800.
  - 12) Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, Prandoni P, Buller HR, Girolami A, Prins MH. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 955-60.
  - 13) Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990; 63: 319-20.
  - 14) 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: 127-41.
  - 15) Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft fur Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 742-8.
  - 16) Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:243-59.
  - 17) 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; 363-70.
  - 18) McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, Carty MJ, Greer IA. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183-8.
  - 19) Bramham K, Retter A, Robinson SE, Mitchell M, Moore GW, Hunt BJ. How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thromb Haemost* 2013; 110: 550-9.
  - 20) Rogenhofer N, Bohlmann MK, Beuter-Winkler P, Wurfel W, Rank A, Thaler CJ, Toth B. Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficiency. *Ann Hematol* 2014; 93: 385-92.
  - 21) Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood* 2016; 128: 2343-9.
  - 22) 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; 438-43.
  - 23) Marciniak E, Gockerman JP. Kinetics of elimination of antithrombin III concentrate in heparinized patients. *Br J Haematol* 1981; 48: 617-25.
  - 24) Dawes J, Bara L, Billaud E, Samama M. 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: 116-22.

- 25) Endo S, Shimazaki R and the Antithrombin Gamma Study Group. An open-label, randomized, phase 3 study of the efficacy and safety of antithrombin gamma in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation syndrome. *J Intensive Care*. 2018; 6: 75. doi: 10.1186/s40560-018-0339-z. eCollection 2018.

## 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週以降には皮下注射から持続点滴静注に切り替え計画分娩とし、計画分娩あるいは帝王切開術開始の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週以降には皮下注射から持続点滴静注に切り替える<sup>1)</sup>。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。計画分娩あるいは帝王切開術開始の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<sup>1-4)</sup>。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、分娩時に帝王切開になる場合や、昨今の無痛分娩の増加に伴い、分娩時に麻酔を必要とする妊産婦が少なくない。血液凝固障害のある患者に脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔を行うと、硬膜外血種のリスクが増加するため、慎重な対応が必要となる。硬膜外血種は非可逆的な神経障害をもたらさうためである。一方で抗凝固療法を受けた患者であっても、抗凝固療法の一時的な中止によって脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔を行える場合が多く、区域麻酔よりリスクの高いことが知られる全身麻酔を避けることも可能である。そのため、抗凝固療法を行うことの多い血栓性素因患者の妊娠分娩管理について、以下のごとく麻酔について予め検討しておくことを推奨する<sup>4-6)</sup>。

1. 抗凝固療法中の産婦における帝王切開や無痛分娩などの麻酔は慎重な検討を要するため、麻酔科医と事前の相談を行う。
2. 適切な抗凝固療法中止期間をもうけることができる症例では、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔を行うことを検討する。
3. 帝王切開術後などに硬膜外鎮痛を行いながら、抗凝固療法を開始する場合は、硬膜外カテーテル抜去と抗凝固薬投与のタイミングについて関係科で協議する。

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<sup>7)</sup>。

## 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

1. 予防量のヘパリンは個々に患者へのリスク・ベネフィットを考慮しながら、原則として妊娠36週以降に皮下注射から持続点滴静注に切り替える。母児共にリスクの少ない症例での経膈分娩の場合は陣痛発来時に、計画分娩や帝王切開の場合は開始の6時間前に点滴を中止する。(C)
2. 予防量のヘパリンの場合は、妊娠36週以降に皮下注射から持続点滴静注に切り替えずに、陣痛発来時に、皮下注射投与を中断することも許容される。(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、個々に患者へのリスク・ベネフィットを考慮しながら、原則として妊娠36週以降に皮下注射から持続点滴静注に切り替える<sup>3)</sup>。その理由は、皮下注射投与3時間後にヘパリンの最大血中濃度に達した時に胎児機能不全などのイベントが発症した際、緊急帝王切開施行時の脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔の対応に苦慮するからである。また、分娩時に硬膜外麻酔を強く必要とする症例や、帝王切開による全身麻酔がハイリスクである場合、これを避けるために計画分娩とすることが望ましいとする報告もある<sup>1)</sup>。さらに、予防量のヘパリン皮下注射でも、緊急時のneuraxial anesthesia（脊髄幹麻酔）はヘパリン投与後4～6時間以上の待機、もしくは凝固機能の評価後に行うことを提案している報告がある<sup>4)</sup>。したがって、母児共にリスクの少ない症例での経膈分娩の場合は陣痛発来時に、計画分娩や帝王切開の場合は開始の6時間前にはヘパリンの点滴を中止する。なお、予防量のヘパリンの場合は、妊娠36週以降に皮下注射から持続点滴静注に切り替えずに、陣痛発来時に、皮下注射投与を中断することも許容される<sup>1,8)</sup>。

以上より、個々に患者へのリスク・ベネフィットを考慮しながら、原則として妊娠36週以降に皮下注射から持続点滴静注に切り替える。その方法の一例としては、ヘパリン1万単位（10mL）と生理食塩水（14mL）の合計24mLとし、1mL/時で投与すれば1日投与量が1万単位となり、計算しやすくなる。その他の方法として、ヘパリン1万単位（10mL）と生理食塩水（470mL）の合計480mLとし、20mL/時で投与すれば1日投与量が1万単位となるが、他に輸液が必要な場合は1日の総輸液量を考慮しながら適宜判断する。

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<sup>3,9-11)</sup>。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<sup>12)</sup>。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（遺伝子組換え製剤は3,600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60kg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母児にとって安全な分娩様式を決定するが、器械分娩、特に吸引分娩はなるべく避けることを検討する。(C)

### 〈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<sup>13)</sup>。ただし、鉗子分娩の適応と要約を満たし、これに熟達した医師による分娩の場合はこの限りではないかもしれない。一方、新生児期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、血栓症を疑った児には積極的に画像診断を行い、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<sup>14)</sup>。母親の血栓性素因とその病型の情報を新生児科医に予め伝えておくことが、その後の初動にとって重要である。詳細は「CQ10-1」を参照のこと。

### 文献

- 1) Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, Vazquez SR, Greer IA, Riva JJ, Bhatt M, Schwab N, Barrett D, LaHaye A, Rochweg B. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018; 2(22): 3317-59.
- 2) Neki R, Mitsuguro M, Okamoto A, Ida K, Miyoshi T, Kamiya C, Iwanaga N, Miyata T, Yoshimatsu J. A less-intensive anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant patients. *Int J Hematol* 2019; 110: 550-8.
- 3) 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; 363-70.
- 4) Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Dubois H, Fernando R, Houle T, Kopp S, Montgomery D, Pellegrini J, Smiley R, Toledo

- P, members of the SVTET. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* 2018; 126(3): 928-44.
- 5) ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited thrombophilias in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Obstet Gynecol* 2018; 132(1): e18-34.
  - 6) 抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン. 日本ペインクリニック学会・日本麻酔科学会・日本区域麻酔学会合同抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン作成ワーキンググループ編. [https://anesth.or.jp/files/pdf/guideline\\_kouketsusen.pdf](https://anesth.or.jp/files/pdf/guideline_kouketsusen.pdf)
  - 7) Konishi H, Miyoshi T, Neki R, Fukuda T, Ishibashi-Ueda H, Ogo T, Nakanishi N, Yoshimatsu J. Intrapartum temporary inferior vena cava filters are rarely indicated in pregnant women with deep venous thromboses. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015; 3: 370-5.
  - 8) 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.
  - 9) 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-先天性トロンボフィリアを中心に-. *臨床血液* 2019; 60: 1292-8.
  - 10) 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.
  - 11) Di Minno MN, Dentali F, Veglia F, Veglia F, Russolillo A, Tremoli E, Ageno W. Antithrombin levels and the risk of a first episode of venous thromboembolism. A case-control study. *Thromb Haemost.* 2013; 109(1): 167-9.
  - 12) Endo S, Shimazaki R and the Antithrombin Gamma Study Group. An open-label, randomized, phase 3 study of the efficacy and safety of antithrombin gamma in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation syndrome. *J Intensive Care.* 2018; 6: 75. doi: 10.1186/s40560-018-0339-z. eCollection 2018.
  - 13) Chaireti R, Tronnhagen I, Bremme K, Ranta S. Management and outcomes of newborns at risk for inherited antithrombin deficiency. *J Thromb Haemost.* 2020; 00: 1-8.
  - 14) Matsuoka W, Yamamura K, Uike K, Nagata H, Ohga S, Hara T. Tachyarrhythmia-induced cerebral sinovenous thrombosis in a neonate without cardiac malformation. *Pediatr Neonatol.* 2014; 55(5): 412-3.

## 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<sup>1)</sup>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—産科編2020<sup>2)</sup>では、血栓性素因を有する場合、VTEの既往がある場合もしくは既往がなくと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、Table 1<sup>2)</sup>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、できるだけ碎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<sup>3,4)</sup>。

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<sup>1,2)</sup>。

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、30mg 1

Table 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>以上BMI35kg/m<sup>2</sup>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)

Table 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ビン、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(診断は札幌クライテリア・シドニー改変に準じる)が含まれる。

(文献2より引用)

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<sup>1,5)</sup>。

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。この理由は、ワルファリンの抗凝固効果が発現するまでには時間を要すること、およびワルファリンの効果が不十分なうちにヘパリンを中止すると血栓症リスクが増えることによる<sup>6)</sup>。ワルファリンは、初めから3~5mg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か月間、誘因のない場合は少

なくとも3か月間（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<sup>7)</sup>。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か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か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か月以内で適宜判断する。

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1,500～3,000単位<sup>8)</sup>（遺伝子組換え製剤の場合はその1.2倍の用量<sup>9)</sup>）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を合併した場合は乾燥濃縮人活性化PC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<sup>3,4)</sup>。

## 文献

- 1) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. 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；pp13-7.
- 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. 産婦人科の実践 臨時増刊号 2016; 65: 1423-34.
- 5) Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016; 14: 1673-6.
- 6) Rehman R. Paradoxical increased risk of thrombosis after initiation of vitamin K antagonists in thromboembolic disease. J Clin Case Rep 2013; 3: e121.
- 7) 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf)
- 8) Di Minno MN, Dentali F, Veglia F, Russolillo A, Tremoli E, Ageno W. Antithrombin levels and the risk of a first episode of venous thromboembolism: a case-control study. Thromb Haemost. 2013; 109(1): 167-9.
- 9) Endo S, Shimazaki R and the Antithrombin Gamma Study Group. An open-label, randomized, phase 3 study of the efficacy and safety of antithrombin gamma in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation syndrome. J Intensive Care. 2018; 6: 75. doi: 10.1186/s40560-018-0339-z. eCollection 2018.

## 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<sup>1,2)</sup>。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（Thrombophilia：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<sup>3)</sup>。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<sup>®</sup>）、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（Table 1）<sup>4,5)</sup>。

Table 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	10-20mL/kg以上を必要に応じて12-24時間ごとに繰り返し投与 <sup>4)</sup>
注射用アナクトC <sup>®</sup>	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 <sup>5)</sup>

AT; アンチトロンビン

電撃性紫斑病に対してアナクトC<sup>®</sup>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、再度ボラ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が約半数、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<sup>2, 6, 7, 8)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>®</sup>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, Ochiai M, Doi T, Ishimura M, Kayamori Y, Urata M, Yamamoto J, Suenobu S, Kanegane H, Ikenoue T, Shirahata A and Hara T. Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. Haemophilia 2013; 19(3): 378-84.
- 2) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T,

on behalf of the Japan Childhood Thrombophilia Study Group. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int* 2013; 55: 267-71.

- 3) Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Tanaka K, Matsunaga Y, Kusuda T, Inoue H, Ishimura M, Takimoto T, Koga Y, Hotta T, Kang D and Hara T. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism. *Pediatr Res* 2016; 79: 81-6.
- 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; pp50-1.
- 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, Sato T, Urata M, Ishimura M, Koga Y, Hotta T, Hara T, Kang D and Ohga S. 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, Nakadate H, Amari S, Fujinaga H, Tsutsumi Y, Kang D, Ohga S and Ishiguro A. 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, Ishimura M, Shiraishi A, Fujiyoshi J, Yamashita H, Sato K, Matsumoto S, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, and Ohga S. Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency. *J Perinatol* 2019; 39(2): 212-9.

## 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〉

不育症とは2回以上流産や死産を繰り返して生児を得られない状態をいう<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>、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<sup>1-12)</sup>。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<sup>9-12)</sup>。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<sup>13)</sup>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<sup>6,9)</sup>。

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<sup>1,14)</sup>。反復流産(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、抗リン脂質抗体症候群、頻度は少ないながら一部の先天性出血性素因(無フィブリノゲン血症、先天性第XIII因子欠乏症<sup>15)</sup>)などが知られている<sup>1)</sup>。しかし、原因不明のものも多く、30-40%を占めるとされている<sup>1)</sup>。血栓性素因に関しては、FV LeidenやプロトロンビンG20210Aでの反復流産の発生率は約2倍程度高いとのメタ解析<sup>2)</sup>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<sup>7)</sup>。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<sup>2)</sup>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ともに反復流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<sup>8)</sup>。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<sup>3)</sup>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<sup>9)</sup>やAT、PC、PS欠乏症では妊娠中期以降の流産に關与する可能性があるとの報告がみられる<sup>10)</sup>。また、330例の不育症患者と血栓性素因に関する検討<sup>11,16)</sup>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されている<sup>12)</sup>。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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。

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か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<sup>1)</sup>。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<sup>19-22)</sup>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ー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<sup>1,23)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>1,10)</sup>。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<sup>24)</sup>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<sup>21,23)</sup>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<sup>10)</sup>、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<sup>9)</sup>。前述したように後天性のFXII低下症<sup>16)</sup>やPS低下症<sup>17)</sup>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<sup>25)</sup>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5,000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2,850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<sup>21)</sup>
- 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（4,000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<sup>25)</sup>
- 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（4,000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<sup>26)</sup>
- 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<sup>22)</sup>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5,000単位の皮下注射を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<sup>23)</sup>、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<sup>27)</sup>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<sup>28-30)</sup>。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<sup>28)</sup>。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<sup>29)</sup>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、FV 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: 545-53.
- 2) Lund M, Nielsen HS, Hviid TV, Steffensen R, Nyboe Andersen A, Christiansen OB. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. Hum Reprod 2010; 25: 2978-84.
- 3) Besharat M, Tabandeh A, Keshitkar A, Mobasheri E, Besharat S, Joshaghani H. Evaluation of some plasma coagulation factors in women with spontaneous miscarriage. Int J Fertil Steril 2015; 9: 309-12.
- 4) Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet 2003; 361: 901-8.
- 5) Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complication. Blood 2004; 103: 4003-9.
- 6) Pauer HU, Burfeind P, Köstering H, Emons G, Hinney B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. Fertil Steril 2003; 80: 590-4.
- 7) Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006; 132: 171-96.
- 8) Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, Carson N, Carrier M, Rennicks White R, Shachkina S, Wen SW. 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, Ozaki Y, Suzumori K. Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III, or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage. Ferti Steril 2001; 75: 916-9.
- 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, Kokame K, Fujita D, Isaka S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. Thromb Res 2014; 133: 914-8. doi: 10.1016/j.thromres.2014.02.012.
- 12) Matsukawa Y, Asano E, Tsuda T, Kuma H, Kitaori T, Katano K, Ozaki Y, Sugiura- Ogasawara M.

- 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: 90-7. doi: 10. 1016/j. ejogrb. 2017. 01. 056.
- 13) Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, Mandic V, Miljic P, Mitrovic M, Tomic B, Bereczky Z. The influence of specific mutations in the AT gene (SERPINC1) on the type of pregnancy related complications. *Thromb Res.* 2019; 173: 12-9.
  - 14) Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601-11.
  - 15) Asahina T, Kobayashi T, Okada Y, Itoh M, Yamashita M, Inamoto Y, Terao T. Studies on the role of adhesive proteins in maintaining pregnancy. *Horm Res* 1998; 50 Suppl 2: 37-45.
  - 16) 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: 339-48.
  - 17) 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: 357-65. doi: 10. 1002/rth2. 12081. eCollection 2018 Apr.
  - 18) 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.
  - 19) Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695-9.
  - 20) Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, Holm JP, van der Meer J. 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: 656-61.
  - 21) Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Büller HR, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362: 1586-96.
  - 22) Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleussner E, Laskin CA, Rodger MA. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016; 127: 1650-5.
  - 23) ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group: 12. Treatment for RPL and thrombophilia. *Recurrent Pregnancy Loss Guideline of the ESHRE, 2018; p93-7.*
  - 24) Morita K, Ono Y, Takeshita T, Sugi T, Fujii T, Yamada H, Nakatsuka M, Fukui A, Saito S. Risk factors and outcomes of recurrent pregnancy loss in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45(10): 1997-2006.
  - 25) Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KWM, Kaaja RJ. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. *HABENOX: a randomized multicenter trial. Thromb Haemost* 2011; 105: 295-301.
  - 26) Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, Whyte S, Greer IA. 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: 4162-7.
  - 27) 竹下俊行. 不育症 血栓性素因. *産婦の実際* 2018; 67: 851-6.
  - 28) Grandone E, Colaizzo D, Lo Gue A, Checchia MG, Cittadini E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril* 2001; 76: 201-2.

- 29) Azem F, Mnay A, Yovel I, Yovel I, Amit A, Lessing JB, Kupfermanc MJ. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. Hum Reprod 2004; 19: 368-70.
- 30) Demura TA, Kogan EA, Znozin AS, Kolosovsky DY, Faizullina NM, Kalinina EA. 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.

### 利益相反

有：小林隆夫 講演料 日本コヴィディエン株式会社

有：森下英理子 研究費・助成金 シノテスト株式会社、シスメックス株式会社

有：大賀正一 奨学寄附金 アステラス製薬株式会社、中外製薬株式会社

無：津田博子、根木玲子、小嶋哲人、落合正行、安達知子、宮田敏行

### 謝辞

この診療の手引きは、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業の補助金を得て作成された。また、貴重なパブリックコメントを下さいました日本産科婦人科学会、日本産科麻酔学会、日本産婦人科・新生児血液学会、日本血栓止血学会、日本循環器学会、日本血液学会、日本小児科学会の皆さまに深謝いたします。