

プロテインS低下症が原因と考えられた妊娠初期妊婦  
の深部静脈血栓症の1例  
-カプロシン皮下注射を用いた周産期管理-

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2009-02-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井隼, 彰夫, 田中, 國義, 上坂, 孝彦, 田中, 哲文, 森岡, 浩一, 山田, 就久, 李, 偉, 佐々木, 正人, 高森, 督, 半田, 充輝, 田邊, 佐和香, 西島, 浩二, 打波, 郁子, 宿南, 憲一, 小辻, 文和, 大月, 澄 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10098/1912">http://hdl.handle.net/10098/1912</a>



# プロテインS低下症が原因と考えられた 妊娠初期妊婦の深部静脈血栓症の1例

—カプロシン皮下注射を用いた周産期管理—

井隼彰夫\* 田中國義\* 上坂孝彦\* 田中哲文\* 森岡浩一\*  
山田就久\* 李 偉\* 佐々木正人\* 高森 督\* 半田充輝\*  
田邊佐和香\* 西島浩二\*\* 打波郁子\*\* 宿南憲一\*\* 小辻文和\*\*  
大月 澄\*\*\*

## はじめに

妊娠ならびに産褥期は、静脈血栓塞栓症の危険性の高い時期である。分娩前後の深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis : DVT) の頻度は、出生 1,000 につき 0.5 から 1.0 と報告<sup>1)</sup>され、DVT の 10 例に 1 例は肺塞栓症を合併する<sup>2)</sup>。周産期においては、遺伝的な血栓性素因や DVT に関する一般的な危険因子に加え、妊娠に関連した因子として安静臥床、妊娠悪阻、羊膜感染、胎盤剥離、高血圧、妊娠中毒症、子宮内胎児発育不全などを考慮する必要がある<sup>3)</sup>。今回、我々は、プロテイン S 低下症が原因と考えられた妊娠初期妊婦の深部静脈血栓症の 1 例を経験したので、カプロシン皮下注射を用いた周産期管理を中心に報告する。

## I. 症 例

症例：30 歳，女性（1 回経産婦）

主訴：左下肢の腫脹と疼痛

家族歴：家系内における血栓症の発生は認めず。

既往妊娠・分娩歴：28 歳で正期産（経膈分娩）。

妊娠合併症なし。

既往歴：特になし。

現病歴：2 回目の妊娠にて近くの産婦人科に通院していた。妊娠 10 週 6 日に突然、左下肢の腫脹と疼痛が出現し総合病院の外科を受診した。その際、超音波検査で左下肢の DVT と診断され当科へ紹介された。

入院時現症：血圧 126/82 mmHg，脈拍 87 bpm（整），呼吸数 16/分，体温 37.2℃。大腿周径（右：44.0 cm，左 48.0 cm），下腿周径（右：34.0 cm，左：37.5 cm）と左下肢の腫脹を認めた。

いはやあきお，他 \* 福井大学医学部器官制御医学講座外科学 (2) \*\* 同産科婦人科学 \*\*\* 大月産婦人科クリニック院長 [〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23]

表 血液検査成績

RBC	4.27 × 10 <sup>6</sup> /μl	(3.8 ~ 5.0)
Hb	10.4g/dl	(11 ~ 15)
Ht	31.5%	(34 ~ 45%)
Plt	306 × 10 <sup>3</sup> /μl	(129 ~ 410)
PT	12.0 秒	(10 ~ 12 秒)
APTT	40.6 秒	(21 ~ 42 秒)
FIBG	316.0 mg/dl	(140 ~ 340)
トロンボテスト	109.3%	(> 70%)
プロテイン C 活性	76%	(67 ~ 128%)
プロテイン S 活性	25.0%	(60 ~ 127%)
プロテイン S 抗原量	45%	(65 ~ 135%)

( ) は正常値

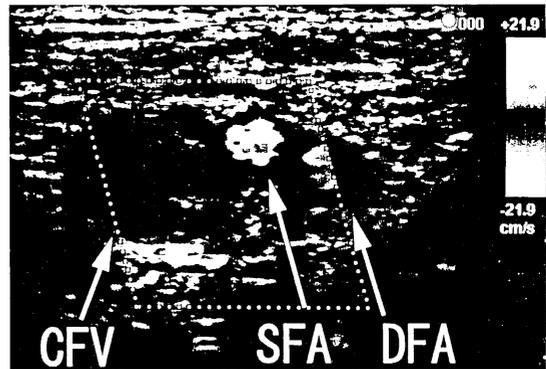


図 1 左鼠径部の超音波像（カラードプラ法）

左総大腿静脈は著明に拡張し血流信号が完全に消失、さらに静脈内に血栓エコーを認めた。

CFV：総大腿静脈、SFA：浅大腿動脈、DFA：深大腿静脈

検査成績：赤血球数は  $4.27 \times 10^6 / \mu l$ ，Hb 10.4 g/dl と低色素性貧血を認め、CRP は 3.53 mg/dl (3+) と上昇を認めた。凝固系検査では、プロテイン S 活性 (60 ~ 127%) が 25.0%，プロテイン S 抗原量 (65 ~ 135%) が 45% と低下を認めた (表 1)。

超音波検査：左外腸骨静脈から膝窩静脈に及ぶ広範囲の静脈血栓を認めた (図 1)。

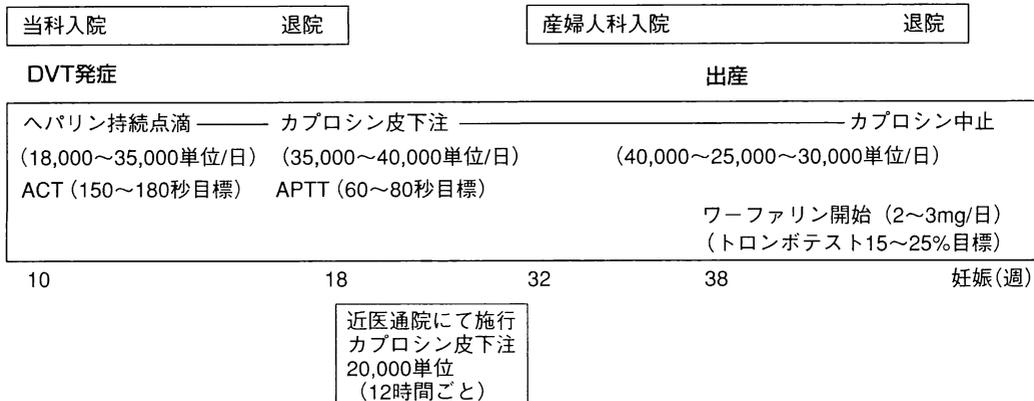


図2 治療経過表

**入院後経過：**入院後、直ちにヘパリン5,000単位を静注したところ、賦活化凝固時間(activated clotting time: ACT)が216秒と延長した(正常値:100~120秒)。続いてヘパリン18,000単位/日の持続投与を開始し、ACTを150秒から200秒を目標として5日目から35,000単位/日へ増量した(ACT185秒)。左下肢の疼痛は消失し、大腿レベルで1.5cm、下腿レベルで1cmの周径差と改善を認めた。入院8日目にはACTが192秒となり、1日ヘパリン投与量を33,000単位に減量したが、15日目にはACTが128秒となり、1日ヘパリン投与量を再度35,000単位に増量した。入院28日目からカプロシン17,500単位皮下注(12時間ごと)に変更し、活動範囲を病棟内に拡大した。34日目のAPTT(正常値:21~42秒)が66.8秒のためカプロシンを20,000単位皮下注(12時間ごと)に増量した。入院42日目には下肢の腫脹も下腿レベルでのみ1cmの周径差と著明な改善を認め、入院55日目に退院した。

**退院後の経過：**退院後は、カプロシン20,000単位皮下注(12時間ごと)を近医(産婦人科)で継続し、妊娠33週目に当院産婦人科に入院した。入院後、カプロシン(20,000単位から12,500単位)の皮下注(12時間ごと)を継続し、妊娠38週1日に女兒(3,068g)を経膣分娩した。子宮復古不全のために貧血が進行し、Hb5.7g/dlまで低下したが保存的治療で改善し、抗凝固療法も分娩後4日目からワーファリンの内服(3mg/日)を開始し、分

娩後9日目にはトロンボテストが25.6%(PT-INR1.8)となりカプロシンの皮下注を中止した。貧血はHb7.9g/dlへ改善し、分娩後19日目に退院した。

## II. 考 察

深部静脈血栓症(DVT)は下肢や骨盤内静脈などの深部静脈に血栓を生じるものであり、形成された血栓が血管壁から遊離して肺動脈に達すると肺塞栓症(pulmonary thromboembolism: PE)となり、死亡率は18~30%と極めて高く予後不良である。血栓形成の要因としてVirchowは①血液凝固能の亢進、②血流の停滞、③血管内皮の損傷を挙げているが、周産期は妊娠中の凝固能亢進状態<sup>4)</sup>に加えて分娩・手術操作による産道や骨盤内組織の挫滅、血管内皮の障害、手術体位などによる静脈のうっ滞などが起こるなど、静脈血栓症が極めて発生しやすい状態となっている。本邦での妊産婦の静脈血栓・塞栓症の頻度は0.15%<sup>5)</sup>でDVTは0.125%、PEは0.036%であり、1991~2000年までの日本産婦人科新生児血液学会の全国調査では妊産婦肺塞栓の頻度は0.014%(39/281,595)であった<sup>6)</sup>。以上の結果から、本邦でも3,000~7,000分娩に1件の割合でPEが起こり、DVTはその5~20倍の頻度で発症している計算になる<sup>7)</sup>。

妊産婦における静脈血栓・塞栓症の発生は妊娠第3期と産褥期に多く認められるが、本例では妊娠10週6日の発症であった。プロテインSは活性

化プロテインCの補酵素として働き、抗凝固機構に重要な役割を果たしている。本例の入院時のプロテインSの活性値が25.0%と低下し、分娩後の外来での再検査でも34%と依然低値を示したことから、プロテインSの低下がDVTの原因として考えられる。

診断の手段として、RIアンギオグラフィーは静脈造影に比べ胎児への被曝が少ないとされているが、簡便性と非侵襲性の面から超音波検査が推奨される。まずBモードで腫脹肢の大腿静脈や膝窩静脈を描出し、圧迫による血管の変形の有無を観察する(圧迫法 compression echography)。さらに、カラードプラ法で血流の有無や下腿の圧迫や呼吸による血流の変動を評価することでDVTの診断が確定できる。本例の診断は、紹介医で超音波検査を用いて既に確定されていたが、当科入院中、退院時、分娩前の各時期にも経時的に超音波検査を施行して血栓の部位や退縮などの変化を観察した。

妊娠中は胎児催奇形性と胎盤通過性の問題からワーファリンは使用できない。このためDVT発症後、臨床症状の軽快と凝固線溶系検査や炎症所見が正常化するまではヘパリン療法を実施する。村山ら<sup>9)</sup>はヘパリン療法に引き続いて低用量アスピリン療法を分娩まで継続しているが、再燃例ではヘパリン療法を継続しAPTTを1.5~2.0倍に延長するのに必要なヘパリン量は、妊娠初期で15,000単位/日、妊娠後期で25,000単位/日であったと報告している。

本例では臨床症状が軽快したあと、ヘパリンの持続静脈内投与からカプロシンの皮下注に変更し、分娩のために当院の産婦人科に入院する妊娠32週まで近医での投与(カプロシン20,000単位1日2回皮下注)を依頼した。産婦人科入院後はカプロシンをAPTTの値を指標に増減し、産褥期は約1週間カプロシンによる抗凝固療法を継続しながらワーファリン療法を開始し、トロンボテスト(TT)が15~20%になった時点でカプロシンを完全に中止した(図2)。

本症例でカプロシンの皮下注投与を継続できたのは、近医の協力で連日投与が可能であったから

である。妊娠早期に深部静脈血栓を合併した場合にはヘパリンの投与期間が長期となるが、本例のように必ずしも通院での投与ができるとは限らず低用量アスピリン療法を選択する場合もある。カプロシン皮下注射を用いた周産期管理は通院中の肺塞栓発生時への緊急対応も含まれるため、血管外科医、産婦人科医、かかりつけ医間の緊密な病診連携というチームワークが不可欠である。一方、患者側においてはヘパリン療法を外来通院で継続できるという大きな利点がある。最近、ヘパリンの皮下注射を近医の外来通院で行ったプロテインS欠乏症の報告<sup>9)</sup>もあり、今後の普及が期待される。

妊娠中にDVTを発症し、ヘパリン治療でもいまだ深部静脈に血栓が存在し、帝王切開を施行する症例では下大静脈(inferior vena cava: IVC)フィルターの挿入を考慮すると報告されているが<sup>5)</sup>、森川ら<sup>10)</sup>は深部静脈血栓の疑われた妊婦における肺塞栓症予防として分娩時にIVCフィルターを使用した2例を報告した際、合併症は経験しなかったが、静脈壁損傷や二次性血栓形成の可能性があり安全性の面で課題が残るとしている。本症例は胸痛や呼吸困難などの臨床症状もなく、動脈血の酸素飽和度は97%と良好であり、心電図で右心負荷や肺性心の所見はなく、心エコー検査で右房・右室の拡大を認めなかったことから肺塞栓の合併は否定された。本例では、①経膈分娩を希望したこと、②経時的に測定したDダイマー値の上昇を認めず新たな血栓形成が否定されたこと、③IVCフィルター挿入の有効性と安全性が、経膈分娩に関して未だ確立されていないこと、等を考慮して分娩前のIVCフィルター挿入の適応はないと判断した。

## 文 献

- 1) Demers C, Ginsberg J : Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. Clin Chest Med 13 : 645, 1992
- 2) Dixon JE : Pregnancies complicated by previous thromboembolic disease. Br J Hosp Med 37 : 449-452, 1987
- 3) Moseley P, Kerstein M : Pregnancy and thrombo-

- phlebitis. Surg Gynecol Obstet **150** : 593-599, 1980
- 4) Linda AB: ACOG practice bulletin thromboembolism in pregnancy. Int J Gynecol Obstet **75** : 203-212, 2001
- 5) 安達知子: 静脈血栓症. 周産期医学 **31** (増刊): 256-260, 2001
- 6) 小林隆夫: 深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防と治療. 周産期医学 **33** : 991-995, 2003
- 7) 竹田善治, 中林正雄: 分娩後・帝王切開術後肺塞栓症予防. 周産期医学 **33** : 1477-1481, 2003
- 8) 村山敬彦, 竹田 省: 妊娠と深部静脈血栓症・肺塞栓症. 周産期医学 **33** : 197-203, 2003
- 9) 梅崎 泉, 安達知子, 岡野浩哉, 他: 妊娠中に深部静脈血栓症を発症したプロテインS欠乏症例における前回および今回妊娠時の管理. 日産婦誌 **55** : 437, 2003
- 10) 森川 守, 山崎綾野, 山田 壽, 他: 深部静脈血栓の疑われた妊婦における肺塞栓予防 分娩時に IVC filter を使用した2例. 帯広厚生病院医誌 **2** : 125-129, 1999

\* \* \*

## 許諾済複写物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム(JCLS)が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約(個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複写利用契約)の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCLSと利用契約を締結している複写事業者(ドキュメントサプライヤー=DS)が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2006年1月1日より複写物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約(自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用)分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、  
(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)までお願い申し上げます。  
電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail : info@jcls.co.jp



シール見本(実物は直径17mm)