

先天性アンチトロンビンⅢ欠損症合併妊娠の1例

西野 由衣¹⁾・森 美妃¹⁾・中野 志保²⁾・行元 志門¹⁾・井上 唯¹⁾・今井 統¹⁾
恩地 裕史¹⁾・秋定 幸¹⁾・瀬村 肇子¹⁾・越智 良文¹⁾・阿南 春分¹⁾・上野 繁¹⁾
池田 朋子¹⁾・田中 寛希¹⁾・阿部恵美子¹⁾・近藤 裕司¹⁾

1) 愛媛県立中央病院 産婦人科
2) 四国がんセンター 婦人科

A case report of a pregnancy with congenital antithrombin III deficiency

Yui Nishino¹⁾・Miki Mori¹⁾・Shiho Nakano²⁾・Shimon Yukimoto¹⁾・Yui Inoue¹⁾
Matome Imai¹⁾・Hiroshi Onzi¹⁾・Miyuki Akisada¹⁾・Hatsuko Semura¹⁾
Yoshihumi Ochi¹⁾・Haruchika Anan¹⁾・Shigeru Ueno¹⁾・Tomoko Ikeda¹⁾
Hiroki Tanaka¹⁾・Emiko Abe¹⁾・Yuji Kondo¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime Prefectural Central Hospital
2) Department of Gynecology, National Hospital Organizations, Shikoku Cancer Center

【概要】先天性アンチトロンビン(AT)Ⅲ欠損症は常染色体優性遺伝の形式をとり、外傷、手術、妊娠、経口避妊薬服用などを誘引として血栓塞栓症を引き起こすことが知られている。日本人における発症頻度は約0.15%と稀な疾患である。今回我々は、妊娠初期に静脈血栓塞栓症(VTE)を契機に診断された先天性ATⅢ欠損症の1例を経験したため報告する。症例は29歳、1妊0産。妊娠13週6日より左下肢の腫脹および呼吸困難を認めたため、妊娠14週1日前医受診し、下肢静脈超音波断層法にて深部静脈血栓症(DVT)が疑われたため、妊娠14週2日救急搬送され入院となった。造影CTにて、DVTおよび肺血栓塞栓症(PTE)と診断し、血液検査結果より先天性ATⅢ欠損症と診断し未分画ヘパリンによる抗凝固療法およびATⅢの補充を行った。また、PTE予防的に一時的に下大静脈フィルター留置を行い、血栓は徐々に消退したため妊娠19週0日に退院となった。外来にて抗凝固療法を継続していたが、妊娠30週0日より切迫早産のため再入院となった。塩酸リトドリンを投与し症状は安定し、抗凝固療法を継続しVTEの再発なく経過した。オキシトシンによる分娩誘発を行い妊娠37週1日で経陰分娩に至った。産後未分画ヘパリンおよびATⅢの補充を再開し、ワルファリンカリウムの内服に切り替え退院となった。その後もワルファリンカリウムの内服を継続し、VTEの再発なく経過している。妊娠を契機としてVTEを発症し、血栓性素因を有することが診断された症例では、血液凝固的、産科学的な背景を考慮した集学的治療が必要となる。本症例においては、妊娠初期にVTEを発症したが、その後速やかに抗凝固療法を行い、VTE再発なく安全に周産期管理を行うことができた。妊娠初期にVTEを認めた際には、本疾患も念頭において管理を行うことが重要である。

Congenital antithrombin (AT) III deficiency is a rare disease that causes familial thrombosis. It is known to cause thromboembolisms that can be induced by injury, operation, pregnancy, delivery, or oral contraceptive use. In early pregnancy and puerperium, the risk of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolus increases due to factors such as strengthening of coagulative ability, increase in estrogen levels, and increased pressure in pelvic vasculature due to the gravid uterus. Women with thrombophilia are at a high risk of thromboembolism during pregnancy; therefore, prophylactic anticoagulant therapy is recommended during pregnancy. Anticoagulant therapy with unfractionated heparin and warfarin is important during pregnancy. We report a case of congenital AT III deficiency that developed into deep vein thrombosis during early pregnancy. Inferior vena cava filter insertion and anticoagulant medical treatment were performed, and the clot gradually reduced. She received multidisciplinary treatment, progressed without relapse of thrombosis, and was able to deliver her baby.

キーワード：先天性アンチトロンビンⅢ欠損症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、妊娠

Key words : congenital antithrombin III deficiency, deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism, pregnancy

緒言

先天性アンチトロンビン(AT)Ⅲ欠損症は、外傷、手術、妊娠、分娩、経口避妊薬の服用などを誘引とし

て血栓症を引き起こすことが知られている¹⁾。妊娠初期や、産褥期には、エストロゲン増加に伴う凝固能の亢進、妊娠子宮による骨盤内血管の圧迫などの要因により、深部静脈血栓症(DVT)やそれに伴う肺血栓塞栓

症 (PTE) のリスクが高まる。DVTからPTEに至る一連の病態を静脈血栓塞栓症 (VTE) と総称する。血栓性素因を有する女性は妊娠中のVTEリスクがより高いとされており、血栓性素因を有しかつVTEの既往がある女性が妊娠した場合には予防的抗凝固療法が推奨されている。先天性の血栓性素因としては、先天性ATⅢ欠損症、プロテインS欠損症、プロテインC欠損症があり、欠損している因子の種類によってVTEの発生リスクは異なる。後天性の血栓性素因としては抗リン脂質抗体症候群が重要である²⁾。今回妊娠初期にVTEを発症し、先天性ATⅢ欠損症と診断された1例を経験したので報告する。

症 例

年齢：29歳

妊娠分娩歴：1妊0産

主訴：左下肢腫脹，呼吸困難感

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし，血栓症の家族歴無し

現病歴：自然妊娠成立し，近医で妊娠管理をされていた。妊娠初期より労作時呼吸困難を自覚していた。妊娠13週より左下肢腫脹，疼痛，色調変化が出現し軽快しなかったため，妊娠14週1日精査加療目的に前医を紹介受診した。下肢血管超音波断層法にて左大腿静脈血栓が指摘され，DVTおよびPTE疑いのため妊娠14週2日，当院循環器内科に救急搬送された。

入院時現症：身長162 cm，体重50.0 kg，BMI 19.0，体温36.7°C，血圧102/61 mmHg，脈拍74/分・整，SpO₂ 98% (room air)，意識清明，心雑音なし，肺音異常なし，左下肢腫脹あり，把握痛あり

血液検査：WBC 11960/ μ g，RBC $322 \times 10^4 / \mu$ l，Hb 9.9 g/dl，PLT $28.2 \times 10^4 / \mu$ l，AST 14 IU/ml，ALT 13 IU/ml，T-Bil 0.4 mg/dl，BUN 8.4 mg/dl，Cre 0.35 mg/dl，CRP 8.25 mg/dl，PT 75%，APTT 29.7 sec，Fib 604 mg/dl，FDP 17.2 μ g/ml，D-dimer 16.2 μ g/ml，ATⅢ抗原 10.6 mg/dl，ATⅢ活性 47%，PS活性 92.7%，PC活性 111%，プラスミノゲン 139%，TAT 10.0 ng/ml，PIC 1.9 μ g/ml

心電図：心拍数69/分，洞調律，明らかな右心負荷所見は認めなかった。

経胸壁超音波断層法：心収縮能は62%で，壁運動は正常であった。D-shapeなど明らかな肺高血圧症を疑う所見は認めなかった。

造影CT検査：腎静脈分岐部から左膝窩静脈にかけて血栓を認めた。右下肺動脈および左葉間肺動脈から左下肺動脈にかけて血栓を認め，また肺動脈末梢においても造影効果絶縁が散見され微小血栓が疑われた。(図1)

臨床経過 (図2)：入院後，本人および家族にインフォームドコンセントを得たのち造影CT検査を施行しPTEと診断し，同日緊急で下大静脈フィルターを留置し，未分画ヘパリン20000単位/日およびATⅢ製剤1500単位/日の投与を開始した。また，血液検査結果よりATⅢ抗原

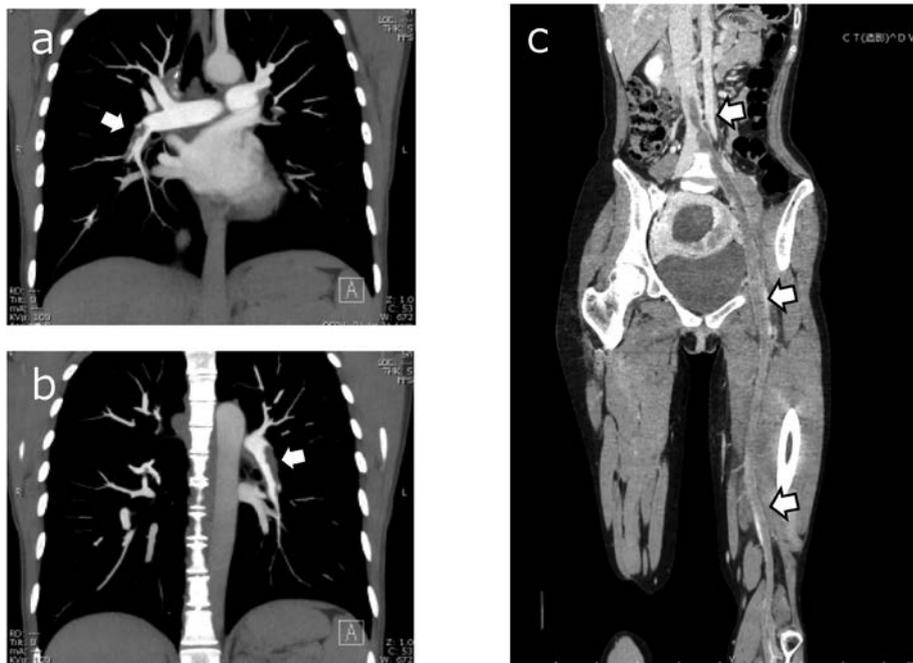


図1 造影CT検査画像

(矢印：血栓)

- a 右肺動脈血栓 b 左肺動脈血栓
c 腎静脈分岐部下から左膝窩静脈まで連続する血栓

および活性が共に低下しており、先天性ATⅢ欠損症 Type I と診断した。APTTが1.5から2.5倍程度になるように未分画ヘパリンの投与量を調整し、ATⅢに関しては活性値が70%となるよう調整した。ヘパリン投与による出血傾向などの合併症は認めなかった。妊娠15週0日よりATⅢ製剤の投与を隔日投与に変更した。妊娠16週0日に実施した下肢静脈超音波断層法にて下大静脈の血栓は消失していたものの、左総腸骨静脈から後脛骨静脈・腓骨静脈にかけては血栓が残存していたため、PE再発のリスクが高いと判断し、妊娠16週2日に下大静脈フィルターを交換した。その後血栓は徐々に消退した。妊娠子宮の増大に伴う抜去困難の可能性を考慮して妊娠18週0日に下大静脈フィルターを抜去した。妊娠19週0日に退院し、未分画ヘパリン20000単位/日皮下注およびATⅢ製剤1500単位/日の隔日投与を継続し外来管理を行った。退院後は前医にて妊娠管理を行っていたが、妊娠30週0日の受診時に頸管長短縮および頻回の子宮収縮を認め、切迫早産と診断され前医に入院となった。長期の安静による血栓症再発のリスクが懸念されたため、翌日当院に転院搬送となった。胎児推定体重は1438 g (-0.1SD) で形態異常を認めず、子宮頸管長は22 mm で内子宮口の楔状開大を認めた。塩酸リトドリンの持続点滴投与を行い、未分画ヘパリンおよびATⅢ製剤投与を継続した。治療により子宮収縮は改善し、VTE再発なく経過した。また入院時の検査にて、尿糖3+および随時血糖高値であったため75 gOGTTを行い、空腹時血糖 91 mg/dl, 1時間値 154 mg/dl, 2時間値158 mg/dl であり妊娠糖尿病と診断した。食事療法を行い、血糖コ

ントロールは良好であった。妊娠36週6日に塩酸リトドリンおよび未分画ヘパリンの投与を中止した。自宅が遠方であることやVTE再発のリスクを懸念し本人家族にインフォームドコンセントを得たのち早期に自然陣痛発来なければ、分娩誘発を行う方針とした。妊娠37週0日よりオキシトシンによる分娩誘発を開始し、妊娠37週1日経陰分娩に至った。児は女児で2365 g, 身長48 cm, Apgar score 1分後8点, 5分後9点, 臍動脈血pH 7.28であった。分娩時出血量は180 mlであった。分娩6時間後より未分画ヘパリン10000単位/日の持続静注およびATⅢ製剤1500単位の隔日投与を再開し、産後3日目よりワルファリンカリウム併用を開始した。ワルファリンカリウムが治療域に達したため、産後6日に未分画ヘパリンおよびATⅢ製剤の投与を中止し、産後7日目に自宅退院となった。その後も外来にてワルファリンカリウム内服を継続しVTE再発なく経過している。

考 察

ATⅢは432のアミノ酸より構成される分子量58000の一本鎖糖蛋白質で主に肝臓で合成され³⁾、トロンビン、第Xa因子および第IXa因子などの血液凝固セリンプロテアーゼを阻害し天然の抗凝固剤として機能する⁴⁾。

先天性ATⅢ欠損症は、常染色体優性遺伝疾患であり、日本における発症頻度は0.15%とされ⁵⁾、欧米における発症頻度とほぼ同率である。ATⅢ合成が低下することでATⅢ抗原および活性の両者が低値となる、すなわち産生異常により引き起こされるType I と活性のみが低下する分子異常症であるType II に大別される (表

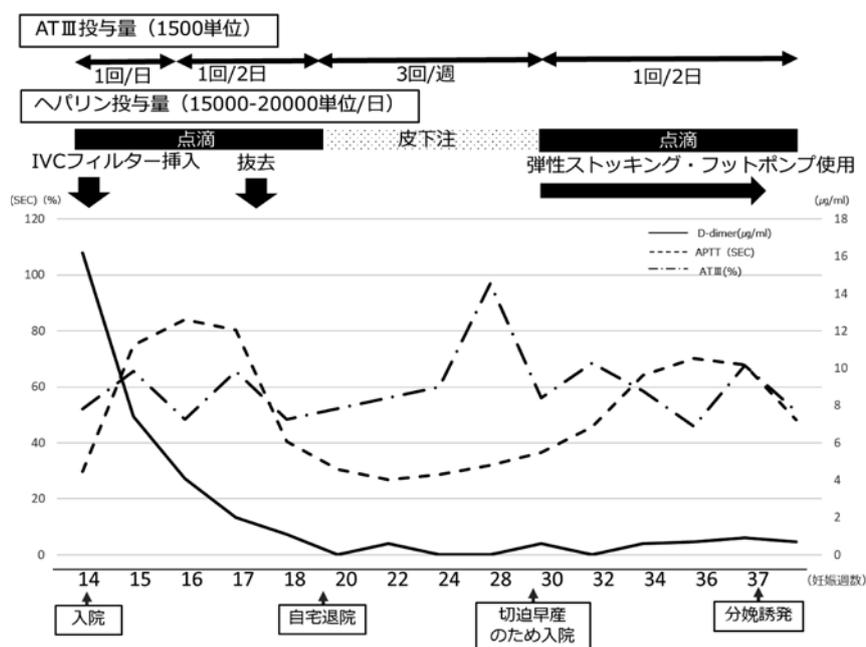


図2 治療経過

表1 先天性ATⅢ欠損症の分類

	ATⅢ抗原量	ATⅢ活性値
Type1 (産生異常)	低下	低下
Type2 (分子異常)	正常	低下

1)。さらにType IIはプロテアーゼ阻害活性が低下するタイプ (reactive site: RS), ヘパリン結合能が低下するタイプ (heparin binding site: HBS), またはその双方が低下するタイプ (pleiotropic effect: PE) に分けられる。先天性ATⅢ欠損症では, Type IのほうよりVTEリスクが高く⁶⁾, 先天性ATⅢ欠損症の患者の50~85%に血栓症が発症し, 10-35歳に初回発症することが多いといわれている。血栓症の約70%は外傷や手術, 妊娠, 経口避妊薬の内服など通常では血栓症を引き起こさないような軽微な誘因によって発症する¹⁾。妊娠中は凝固能亢進や子宮の増大による静脈還流量の低下のため血栓症のリスクが高まり⁷⁾, 先天性血栓性素因のある患者において, 妊娠産褥期にVTEを発症するオッズ比は先天性ATⅢ欠損症では4.7, プロテインC欠損症では4.8, プロテインS欠損症では3.2との報告がある⁶⁾。本症例においても, 妊娠初期の悪阻に伴う活動性の低下と脱水を契機に発症したと考えられた。また先天性ATⅢ欠損症の多くは血栓症の家族歴を有し, 初産の際に発症することが多いとされる⁸⁾が本症例では, 血栓症の家族歴は認めなかった。本疾患は, 常染色体優性遺伝の形式をとるため, 遺伝の可能性につき説明を行ったが, 詳細な検査を希望されなかったため遺伝子検査は施行しなかった。

治療に関しては急性期の抗凝固療法および二次的なVTE予防が重要である。ヘパリンの抗凝固作用はATⅢ依存性であるため, ATⅢ欠損症に対する急性期治療としてはヘパリンやワルファリンカリウムによる抗凝固療法に合わせてATⅢの補充が必要である²⁾。初期の抗凝固療法として欧米では低分子ヘパリンが有効とされているが⁹⁾, 本邦において低分子ヘパリンはVTE高リスクの腹部手術後のみ保険適応となっており, 妊娠中の抗凝固療法としては未分画ヘパリンが第一選択として用いられる²⁾。ATⅢの補充はATⅢ活性値70%を目標として補充する¹⁰⁾。今回, 急性期治療として未分画ヘパリンによる抗凝固療法およびATⅢの補充を行うとともに, PTE予防目的に一時的に下大静脈フィルター留置を行った。下大静脈フィルターは抗凝固療法がなんらかの理由で実施できないDVTに対して有効とされている¹¹⁾が, その適応や有効性についてはいまだ議論の余地がある。下大静脈フィルター留置により, 急性PTEの死亡率が優位

に減少したとの報告もあり¹²⁾, 今回は, 血栓形成が中枢側まで及んでいたことからPTEリスクが高いと判断し実施した。またCT検査や, 下大静脈フィルター挿入時の放射線被曝については, 妊娠9週から妊娠26週では放射線被曝により中枢神経障害をおこす場合があるが被曝量が100 mGy未満では影響しないとされ¹³⁾, 本症例における総被曝量は100 mGy未満であったため, 胎児へは影響しないと考えられた。また, 切迫早産のため長期間の入院安静を要したがその間も抗凝固療法と弾性ストッキング着用および間欠的空気圧迫法を継続したことにより, VTEの再発を認めなかった。

分娩後のVTE予防に関しては分娩後6週目まではDVTリスクが高いとされており¹⁴⁾, 産婦人科診療ガイドラインにて作成されているリスク分類に基づいた予防策を行う。VTEの既往があり妊娠中に抗凝固療法が実施されている患者は高リスク群に分類されており, 抗凝固療法継続および間欠的空気圧迫法の併用が推奨されている²⁾。VTE既往のある先天性ATⅢ欠損症の患者では長期間の抗凝固療法がVTEの二次予防に有効とされており¹⁵⁾, 本症例においても産後6週間以降もワルファリンカリウムによる抗凝固療法を継続し, VTEの再発を認めていない。

また, 本症例において次子の妊娠を希望された際には, 妊娠中の予防的抗凝固療法が必要であるが, ワルファリンカリウムは第1三半期では催奇形性, 第2三半期では神経系に対する影響や胎児出血の可能性があるため¹⁶⁾, 未分画ヘパリンおよびATⅢ補充に切り替える必要性があり計画的な妊娠を考えるべきである。

今回, 我々は妊娠初期にVTEを発症し, 先天性ATⅢ欠損症と診断された1例を経験した。集学的な治療を行い, VTE再発なく経過し生児を得ることができた。妊娠経過中特に妊娠初期や産褥期には, 血栓性素因を有する患者においては血栓症を発症する可能性が高く, 妊婦のVTEの治療の際にはそれらの基礎疾患の存在を念頭において精査および治療, 二次予防を行うことが重要であると考えられた。

文 献

1) van Boven HH, Vandenbroucke JP, Westendorp

- RG, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 1997; 77: 452-455.
- 2) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020. 日本産婦人科学会 2020 : 13-17.
- 3) 辻肇. 先天性アンチトロンビンⅢ欠損症. 日本血栓止血学会誌 2001 ; 12 : 74.
- 4) Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol* 2010; 85: 947.
- 5) Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T. Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K 196E mutation. *Int J Hematol* 2006; 83: 217-223.
- 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: 468-473.
- 7) Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2025-2033.
- 8) Robertson L, Wu O, Lanhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, Warker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer A. thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171-196.
- 9) Pabinger I, Thaler J. How I treat patients with hereditary antithrombin deficiency. *Blood* 2019; 134: 2346.
- 10) 根木玲子, 宮田敏行. 先天性プロテインC欠乏症, 先天性アンチトロンビン欠乏症と妊娠. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2015 ; 25 : 55-62.
- 11) 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 : 36-37.
- 12) Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Waller SC, Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315-352.
- 13) Pregnancy and medical radiation. publication84, ICRP 2000; 30 (committee report).
- 14) Jacobsen AF, Skejeldstad FE, Sandset PM: Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium-a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 233e1-7.
- 15) Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T. Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism. *Circ J* 2004; 68: 816-821.
- 16) Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, Kavanatlg E, Davies DC, Bogdanoff DA. Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. The Antithrombin III Study Group. *Am J Med* 1989; 87: 53S-60S.

【連絡先】

西野 由衣
愛媛県立中央病院臨床研修センター
〒790-0024 愛媛県松山市春日町83番地
電話 : 089-947-1111 FAX : 089-943-4136
E-mail : yui.kirino1225@gmail.com