

抗凝固療法中に下肢静脈血栓症を発症した抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の一例

大石 恵一¹⁾・久保光太郎¹⁾・楠元 理恵¹⁾・樫野 千明¹⁾・光井 崇¹⁾
衛藤英理子¹⁾・早田 桂¹⁾・鎌田 泰彦¹⁾・中塚 幹也²⁾・増山 寿¹⁾

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

2) 岡山大学大学院保健学研究科

Antiphospholipid syndrome as a complication of pregnancy and the development of venous thrombosis of the lower extremities during anticoagulation therapy: A case report

Keiichi Oishi¹⁾・Kotaro Kubo¹⁾・Rie Kusumoto¹⁾・Chiaki Kashino¹⁾・Takashi Mitsui¹⁾
Eriko Eto¹⁾・Kei Hayata¹⁾・Yasuhiko Kamada¹⁾・Mikiya Nakatsuka²⁾・Hisashi Masuyama¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

2) Graduate School of Health Sciences, Okayama University

【緒言】抗リン脂質抗体症候群（APS）は、抗リン脂質抗体に関連して起こる動静脈血栓症あるいは習慣性流産・子宮内胎児死亡などの妊娠合併症を主症状とし不妊・不育の原因ともなる全身性自己免疫疾患である。今回APS合併で標準的な抗凝固療法を行っていたにもかかわらず下肢静脈血栓症を生じた一例を報告する。

【症例】31歳、4妊1産。第1子は常位胎盤早期剥離で緊急帝王切開術の既往あり。第2子は妊娠22週に子宮内胎児死亡となったため、精査のため当院の不育症外来を受診した。精査にて2回ループスアンチコアグulant陽性でありAPSと診断した。第3子は低用量アスピリン内服しながら自然妊娠成立し妊娠判明時より未分画ヘパリン自己注射を開始したが、妊娠7週で稽留流産となった。第4子も同様に低用量アスピリン内服しながら自然妊娠成立。妊娠判明時より未分画ヘパリンを自己注射していたが、妊娠9週突然の左下肢腫脹・変色、歩行時の痺れ、息切れを自覚し外来を受診した。血液検査でDダイマー高値を認め、超音波検査で左大腿静脈から下腿静脈内まで連続する下肢静脈血栓が指摘された。入院し未分画ヘパリン持続静注を開始した。APTTの値を参考に未分画ヘパリンを22500単位/日自己注射に調整し退院した。その後自覚症状は消失しDダイマー低下し、下肢血栓も縮小した。妊娠38週4日で選択帝王切開術を行った。胎盤病理ではフィブリン沈着は軽度で小梗塞巣を認めるのみであった。術後はヘパリン持続点滴からワルファリン内服に切り替えて術後10日目に退院した。

【結論】標準的な抗凝固療法を行っていたにもかかわらず妊娠中に深部静脈血栓を発症したAPS合併妊娠例を経験した。血栓性素因がある患者は、抗凝固療法を行っていても血栓症の発症に注意する必要がある。

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease that causes pregnancy complications, such as habitual abortion and intrauterine fetal death, as well as infertility.

Case: The patient was aged 31 years, had 4 pregnancies, and had 1 birth. At the birth of her 1st child, she experienced premature placental separation. Her 2nd child died in utero, and hence, she was diagnosed with APS. She got pregnant with her 3rd child, but the baby died in her womb. The 4th child was conceived spontaneously while taking low dose aspirin. She had been self-injecting 10,000 units/day of undifferentiated heparin at the fourth week of pregnancy; however, at week 9 of pregnancy, she experienced sudden swelling and discoloration of the left lower extremity, numbness when walking, shortness of breath, and elevated D-dimer levels. The patient was admitted and discharged after the undifferentiated heparin dose was adjusted to 22,500 units/day. Subsequently, the subjective symptoms disappeared, D-dimer levels decreased, and the lower-extremity thrombus shrank. A cesarean section was performed at 38 weeks of gestation.

Conclusion: The pregnant woman developed APS, in which a deep vein thrombus was detected during pregnancy despite the use of anticoagulation therapy. Patients with a thrombophilic predisposition should monitor for signs of thrombosis, despite the use of anticoagulant therapy.

キーワード：抗リン脂質抗体症候群、下肢静脈血栓症、未分画ヘパリン

Key words: antiphospholipid syndrome, venous thrombosis of the lower extremities, unfractionated heparin

緒 言

抗リン脂質抗体症候群（antiphospholipid syndrome;

APS）は、抗リン脂質抗体に関連して起こる動静脈血栓症あるいは習慣性流産・子宮内胎児死亡などの妊娠合併症を主症状とし不妊・不育の原因ともなる全身性自己免

疫疾患である¹⁾。挙児希望のあるAPSの女性に対して抗凝固療法として低用量アスピリン・ヘパリン療法が施行されることが推奨される²⁾。今回APS合併で標準的な抗凝固療法を行っていたにもかかわらず下肢静脈血栓症を生じた一例を報告する。

症 例

妊娠歴：31歳，4妊1産。第1子は妊娠34週で妊娠高血圧症，常位胎盤早期剥離のため緊急帝王切開術となり，児は1550gであった。第2子は妊娠22週に妊娠高血圧症，子宮内胎児死亡となり，児は282gで胎盤に梗塞像が認められた。第3子は低用量アスピリン（low dose aspirin: LDA）を内服しながら自然妊娠成立し妊娠4週よりヘパリンカルシウム自己注射を開始したが，妊娠7週で稽留流産となった。

既往歴・内服・アレルギー：特記事項なし

現病歴：上記妊娠歴のため第2子の死産の後に精査加療目的に当院の不育症外来を受診した。当院での不育症精査行ったところ，ループスアンチコアグラント陽性，抗カルジオリピン抗体陰性，抗核抗体陽性，抗プロトロンビン抗体陽性，抗SS-A抗体陽性であった。ループスアンチコアグラントは初診時と3か月後の再検査で陽性であることを確認し，APSと診断した。

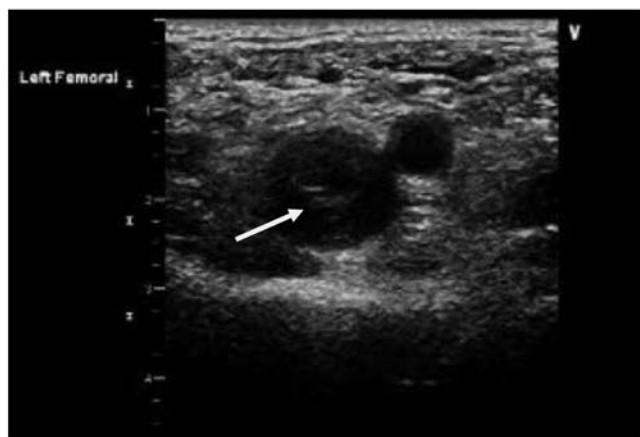


図1 下肢静脈超音波所見：左大腿静脈内に血栓を疑う高エコー域あり

当院の方針として，妊娠前の黄体期よりLDA内服しながら自然妊娠成立した。妊娠判明時よりLDAに加えてヘパリンカルシウム10000単位/日を自己注射しており児の発育は良好であったが，妊娠9週突然の左下肢腫脹・変色，歩行時の痺れ，息切れを自覚したため当院救急外来受診した。

現症：身長149cm，体重53kg，BMI23.9。血圧110/71mmHg，心拍数103回/min，SpO2：98%（room air）であり左大腿部に腫脹，疼痛認められた。両足背動脈は触知可能だった。血液検査データではD-dimer43.8 μ g/mlと高値でありAPTTは44.5秒（ヘパリン皮下注開始前40.9秒）であった。経陰超音波検査では胎児生存を確認，経胸心臓超音波検査では右心系の拡大など肺塞栓を疑う所見は認めなかった。下肢静脈超音波検査では左大腿静脈から下腿静脈まで連続する下肢静脈血栓を認めた（図1）。

入院管理とし，循環器内科と併診して元来のAPTTの1.5–2.0倍を目安にヘパリンを増量しコントロールを行った。APTTの延長がヘパリン皮下注開始前と比べ有効ではなかったため，ヘパリンカルシウム10000単位/日自己注射からヘパリンナトリウム15000単位/日持続静注に変更した。また下大静脈フィルターは感染や血栓リスクを考え抗凝固療法で効果が見られていたため，留置しなかった。自覚症状，血栓の状態改善に伴い妊娠15週より当時の流量であるヘパリンナトリウム22500単位/日持続静注からヘパリンカルシウム皮下注22500単位/日（7500単位×3回）に切り替えた。血栓は徐々に縮小していき（図2），全身状態が安定したため妊娠20週時に退院した。入院時からのAPTTとD-dimerの推移を図3に示す。

退院後は血栓症状なく経過し児の発育も良好であった。妊娠36週6日にLDA内服を終了し，既往帝切後妊娠であるため選択的帝王切開術目的に妊娠38週2日に再入院し，翌日ヘパリンカルシウム自己注射を終了した。妊娠38週4日に選択的帝王切開術を施行した。また患者とのインフォームドコンセントの結果，同時に卵管結紮術を施行した。児は2630gの男児でApgar scoreは8/9

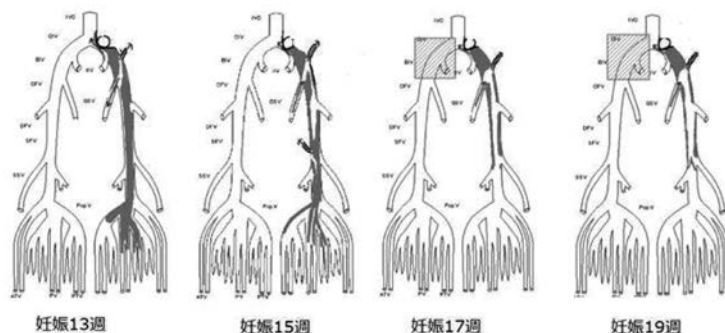


図2 下肢DVTの推移：血栓は徐々に縮小，器質化した

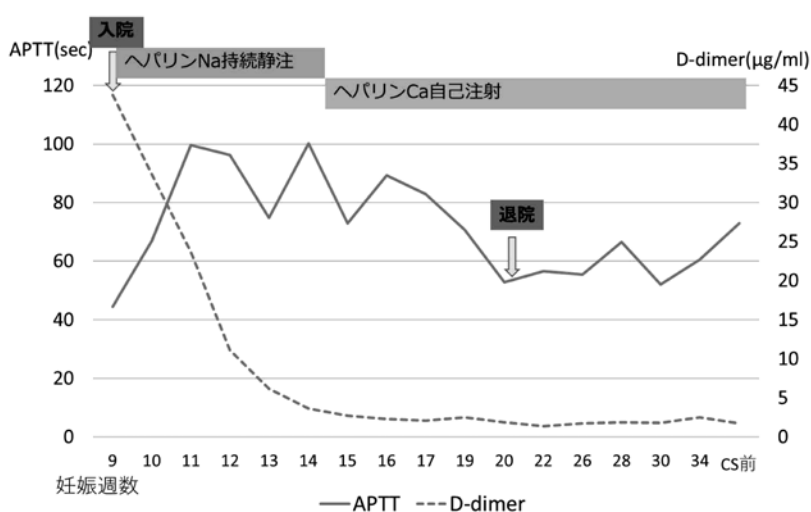


図3 D-dimerとAPTTの推移

点であり、手術時間64分、出血量1410g（羊水込み）であった。胎盤病理では一部に小さな梗塞像を認めた。

術後翌日よりヘパリンナトリウム持続静注を再開し、術後3日目にワルファリン3mgの内服を開始した。術後3日で撮影した造影CTでは明らかな肺塞栓症/深部静脈血栓症（pulmonary embolism/deep venous thrombosis; PE/DVT）は認めなかった。術後8日目ではPT-INR2.03となり、ヘパリン持続静注を終了し退院した。現在ワルファリン3mgの内服を継続し外来通院中である。

考 案

抗リン脂質抗体症候群（APS）は、抗リン脂質抗体に関連して起こる動静脈血栓症あるいは習慣性流産・子宮内胎児死亡などの妊娠合併症を主症状とし不妊・不育の原因ともなる全身性自己免疫疾患である¹⁾。診断基準として抗リン脂質抗体症候群の改定分類基準（札幌クライテリア・シドニー改定-2006）³⁾が現在よく用いられている。この基準では臨床基準と検査基準の両方でそれぞれ1項目以上陽性であるものがAPSと診断される。臨床症状としては血栓症と妊娠合併症の2つがある。血栓症としては、画像検査や病理検査で確認される1つ以上の動静脈血栓症があげられる。妊娠合併症としては、1回以上の妊娠10週以降の説明できない胎児死亡、1回以上の子癇、重症妊娠高血圧腎症や胎盤不全などによる34週未満の早産、または1回以上の妊娠10週未満の自然流産があげられる。本症例では、第2子が22週で子宮内死亡したこと、ループスアンチコアグラント2回陽性よりAPSと診断された。

抗リン脂質抗体症候群の女性が挙児を希望するときは、妊娠管理として抗凝固療法を施行する。妊娠中の抗凝固療法として欧米ではアスピリンと低分子ヘパリンが

推奨されている⁴⁾。低分子ヘパリンはビタミンK拮抗薬やdirect oral anticoagulants（DOAC）と異なり胎盤を通過せず使用方法も簡便なためである。また母の血栓症の既往歴によって用量を変更している。本邦では妊娠中のAPSに対して低分子ヘパリンの保険適応がなく妊婦に対しての使用は禁忌または原則禁忌とされているため未分画ヘパリンを用いており、本症例もそれに倣った。低用量アスピリンと低分子ヘパリン併用群と低用量アスピリンと未分画ヘパリン併用群で比較検討したFouda et al.の研究⁵⁾によると生児獲得率や合併症に有意な差はなかったとされている。

妊娠はそもそも通常の状態より血栓リスクが高い状態である。妊娠中はエストロゲン増加に伴う凝固能亢進、妊娠子宮による静脈圧排、血管内皮障害などにより、非妊娠時と比べ血栓塞栓症のリスクが5倍高い。またの好発時期は初期（妊娠悪阻に伴う脱水）と30週前後（切迫早産などに伴う安静）の二峰性である⁶⁾。今回の症例でも重症ではないが妊娠悪阻を認めており、悪阻に伴う脱水も背景の一因であったと考えられる。

産婦人科診療ガイドラインでは静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism; VTE）リスク分類を行いそれに応じて予防的抗凝固療法を行うことになっている²⁾。そのリスク分類は3群にわけられており、VTE既往の有無、血栓素因、合併症の有無でリスク分類されている。今回の症例では、VTEリスク分類においては「血栓素因がある」という条件に当てはまり第2群（中間リスク妊娠）であり、妊娠期間中の予防的抗凝固療法を検討することが推奨される。標準的な投与量であるヘパリンカルシウム5000単位×2回/日自己注射⁷⁾を行った。

妊娠・産褥期にDVTやPEを疑った場合の対応についても産婦人科診療ガイドラインに記されている。すでに意識を消失している場合や全身状態が不安定な場合に

は、DVTやPEの診断よりも治療（初期対応、特に呼吸循環管理）を優先する。意識が清明で状態が安定している場合は、医療面接等でDVTやPEの特異的症状や特徴的発症状況、危険因子の有無などの情報収集を行う。身体診察では、バイタルサイン測定（血圧、脈拍、呼吸数、SpO2モニターなど）、視診、聴診、触診（Homansテストなどを含む）を行う。超音波検査やCT検査が自施設・自科で困難な場合には、高次施設や専門他科（循環器内科医・循環器外科医など）へ紹介あるいは連携管理を行う。それらが行える場合は常にPEの併存も疑って診断治療を行う。PEと診断した場合（疑診を含む）には、呼吸循環管理のほかに可能な範囲で初期対応（ヘパリン投与開始、DVTの検索）を開始するとされている。本症例ではDVTが疑われ下肢静脈エコーで診断された。臨床所見や心エコーにて粗大なPEは否定的であり造影CTは施行しなかった。

DVT診断後の抗凝固療法については未分画ヘパリンの投与が推奨され、血栓の器質化後は、分娩前であれば未分画ヘパリンによる予防的抗凝固療法を行うことが推奨されている⁶⁾。下大静脈フィルターは残存DVTがある場合は考慮されるが、留置した場合でも約20%に感染、血栓形成などの合併症があることから留置は慎重に行う。適応としては、①妊娠34週前後で器質化していない遊離血栓の存在②ヘパリン抵抗性血栓の存在③抗凝固療法が困難な場合などがあげられる⁶⁾。本症例ではヘパリン療法が比較的奏功し血栓改善傾向であったため、分娩直前までLDA+ヘパリンカルシウムの抗凝固療法を継続した。下大静脈フィルターは感染や血栓リスクを考え抗凝固療法で効果が見られていたため、留置しなかった。産後はヘパリンナトリウム持続点滴静注を再開し、安定したためワルファリンに変更した。

結 論

抗リン脂質抗体症候群合併妊婦に対する標準的な抗凝固療法を行っていたにもかかわらず、妊娠中に深部静脈血栓症を発症した症例を経験した。

本症例のように血栓性素因のある妊婦では、抗凝固療法を行っている場合でも血栓症が起これることに留意する必要がある。

文 献

- 1) 鳥谷部邦明. 妊婦の凝固亢進と抗凝固療法. *Thrombosis Medicine* 2020 ; 10 : 23-31.
- 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 ; 13-21.
- 3) Miyakis S, Lockshin MD, Astumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHWM, Groot PGDE, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for define antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
- 4) Karen S, Beverley JH. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thrombosis Reserch* 2019; 181: 41-46.
- 5) Fouda UM, Sayed AM, Abdou AM, Ramadan DI, Fouda IM, Zaki MM. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112: 211-215.
- 6) 日本妊娠高血圧学会. 妊娠高血圧症候群の診療指針. メジカルビュー社, 2015 : 184-188.
- 7) 平成27年度日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業. 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班編. 南山堂, 2015 : 24-31.

【連絡先】

大石 恵一
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話 : 086-235-7320 FAX : 086-225-9570
E-mail : pkgyl0rd@s.okayama-u.ac.jp