

子宮腺筋症を背景とした過多月経による高度貧血に対して EP製剤を使用し、血栓症を合併した一例

篠崎真里奈・兼森 美帆・高原 悦子・早田 桂・青江 尚志

福山市民病院 産婦人科

A case of venous thromboembolism treated with Estrogen Progesterone for severe anemia due to hypermenorrhea

Marina Shinozaki・Miho Kanemori・Etsuko Takahara・Kei Hayata・Hisashi Aoe

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuyama City Hospital

【緒言】子宮腺筋症は子宮筋層内に異所性子宮内膜症組織を認める疾患で、主症状は月経困難症と過多月経である。当院にて経験した過多月経による高度貧血に対してEP製剤を使用し、VTEを来たし、治療に難渋した症例を報告する。

【症例】46歳、1妊1産。既往歴に特記事項なし。以前より下腹部腫瘤感あるも放置していた。18日間の月経持続のため、前医を受診した。超音波断層法で子宮腺筋症が疑われ、Hb 3.5g/dLであった。プラノバル®錠と鉄剤の処方でも帰宅となった。6日後より右下肢浮腫が出現し歩行困難となり、前医を受診し柴苓湯が処方された。前医初診から16日後に症状増悪のため精査加療目的に当院へ外来紹介となった。採血ではHb 4.8g/dL、D-dimer 14 µg/mLであり、下肢超音波断層法にて右DVT、造影CTにて両側PEを認めた。循環器内科に紹介し同日入院の上、RBC 4単位輸血、下大静脈(IVC)フィルター留置を施行した。第3病日よりヘパリンナトリウムにて抗凝固療法が開始となった。第10病日に腹式単純子宮全摘+両側卵管切除術を施行し、病理結果は子宮腺筋症であった。第12病日よりヘパリンナトリウムからリクシアナ®内服に変更した。第18病日の造影CTではIVCフィルターに多量に血栓付着があり、左大腿DVTが増悪し、左PEは増悪していた。第19病日に輸血併用で、フィルターの血栓を除去した後にIVCフィルターを除去し、第22病日に退院となった。退院後1か月でD-dimerが正常値となり、3か月後の両側下肢超音波断層法では血栓は認めず、6か月後にリクシアナ®内服を中止し、8か月後に循環器内科は終診となった。現在までに血栓症の再発は認めていない。

【考案】子宮腺筋症に伴う過多月経や高度貧血の際にも血栓が起こる可能性を考慮し、EP製剤は慎重に投与する必要があることを再認識した。

Adenomyosis is an ectopic endometriotic tissue within the myometrium, with cardinal symptoms including dysmenorrhea and hypermenorrhea. Here, we report a case of venous thromboembolism treated with Estrogen Progesterone for severe anemia due to hypermenorrhea.

A 46-year-old para 1 woman presented to her previous doctor with hypermenorrhea and a lower abdominal mass; adenomyosis was suspected. She revisited the doctor 6 days later for a swollen right leg and was referred to us 10 days later. Investigation revealed hemoglobin 4.8g/dL, platelet 46.7 × 10³/µL, D-dimer 14 µg/mL, deep vein thrombosis in the right leg, and bilateral pulmonary embolism. At our cardiology department, she underwent a transfusion, and an inferior vena cava (IVC) filter was placed. Anticoagulant therapy with heparin was initiated on day 3. A hysterectomy was performed on day 10, and the pathological results showed adenomyosis. The anticoagulant was switched from heparin to edoxaban. The IVC filter was removed after the transfusion of a large number of thrombi on day 19. The patient was discharged on day 22. The D-dimer became negative a month later, and the thrombus disappeared 4 months later. Edoxaban was discontinued 7 months later, and the Cardiology consultation finished 9 months later with annual examinations. We reconfirmed the importance of considering the possibility of thrombosis even in cases of severe anemia.

キーワード：子宮腺筋症、高度貧血、EP製剤、静脈血栓塞栓症

Key words：adenomyosis, severe anemia, Estrogen Progesterone, venous thromboembolism

緒言

子宮腺筋症は子宮筋層内に異所性子宮内膜症組織を認める疾患であり、主症状は月経困難症と過多月経である。性成熟期から更年期にかけて好発し、40歳代に

ピークがある¹⁾。またEstrogen Progesterone (EP) 製剤を服用することで血栓症の一種である静脈血栓塞栓症 (Venous thrombosis: VTE) のリスクが高くなることが知られている。今回、子宮腺筋症による高度な鉄欠乏性貧血に対してEP製剤服用後にVTEを来たし、治療に

難渋した症例を経験したので、子宮腺筋症とVTE、EP製剤とVTEの発症リスクに関して報告する。

症 例

患者：46歳，1妊1産

主訴：過多月経

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：

以前より下腹部腫瘍と過多月経を自覚するも放置していた。18日間月経が持続し、ふらつきを認めるようになったため前医を受診した。外診では臍高さまで腫瘍を触知し、超音波断層法で100×134×124mmに腫大する子宮を認め、子宮腺筋症が疑われた。Hb 3.5g/dL, Ht 19.4%, Fe 9 μg/dLであった。プラノバル®錠12日分と鉄剤を処方され帰宅し、同日より服薬を開始した。子宮頸部、内膜の細胞診では異常所見はなかったが、内膜組織診では複雑型子宮内膜増殖症の指摘があった。前医受診6日後より右下肢浮腫が出現し、12日後に歩行困難となったため前医を再診したところ、柴苓湯と鉄剤が追加処方され、自宅での経過観察となった。13日後に性器出血はいったん止まったが、15日後から再出現した。16日後に自力での歩行が不可能となったため精査加療目的に当科へ外来紹介となった。

初診時現症：

身長155.7cm，体重68.8kg，BMI 28.4，体温37.0℃，血圧133/75mmHg，脈拍82/分・整，SpO₂:98%（室内気）
右下肢浮腫著明 自力歩行が不可能であった。

血液検査：Hb 4.8g/dL，Hct 19.4%，Plt 46.7×10³/μL，
D-dimer 14 μg/mL（他値は表1参照）

胸部X線検査：心胸郭比52%

12誘導心電図：心拍数88/分，特記所見なし

下肢超音波断層法検査：右大腿静脈から膝窩静脈に血栓あり

胸部～骨盤部・下肢造影 computed tomography

表1 初診時採血

WBC	8310/μL	ALB	3.8g/dL
Hb	4.8g/dL	T-Bil	0.5mg/dL
Hct	19.40%	AST	13U/L
MCV	64.5fl	ALT	21U/L
MCH	15.9pg	LD	247U/L
MCHC	24.7g/dL	UN	7.2mg/dL
Plt	42.7万/μL	Cr	0.57mg/dL
PT	91.00%	Na	141mmol/L
PT-INR	1.04	K	4.0mmol/L
APTT	25.2秒	Cl	104mmol/L
Fib	464mg/dL	Fe	10 μg/dL
D-dimer	14 μg/mL	CRP	4.53mg/dL
TP	7.0g/dL	H-BNP	73.4pg/mL

(CT)：両肺動脈に血栓像を認めた（図1 A-D）。骨盤腔内に子宮腺筋症で長径17cmに腫大した子宮を認め（図1 E），右膝窩静脈に血栓像を認めた（図1 F）。

受診後経過：

即日入院として照射赤血球液（RBC）4単位を輸血した。次いで循環器内科に紹介し、下大静脈（Inferior Vena Cava: IVC）フィルターを留置した。第3病日よりヘパリンナトリウム（2万単位/日）で抗凝固療法を開始したが、持続する性器出血のためHbが6g/dL台から上昇しなかった。第6病日にRBC4単位を輸血後、造影CTを撮像したところ肺塞栓症（Pulmonary Embolism: PE）は縮小傾向だが、新たに左大腿静脈に深部静脈血栓症（Deep Vein Thrombosis: DVT）を認めた（図2 A・B）。第8病日の採血ではHb 8.4g/dLまで上昇したが、再度多量性器出血が起こる可能性を考慮して第10病日に腹式単純子宮全摘と両側卵管切除術を施行した。手術は1時間37分で終了し、摘出重量は子宮と両側卵管併せて1620g（図3 A），術中出血量は100gで

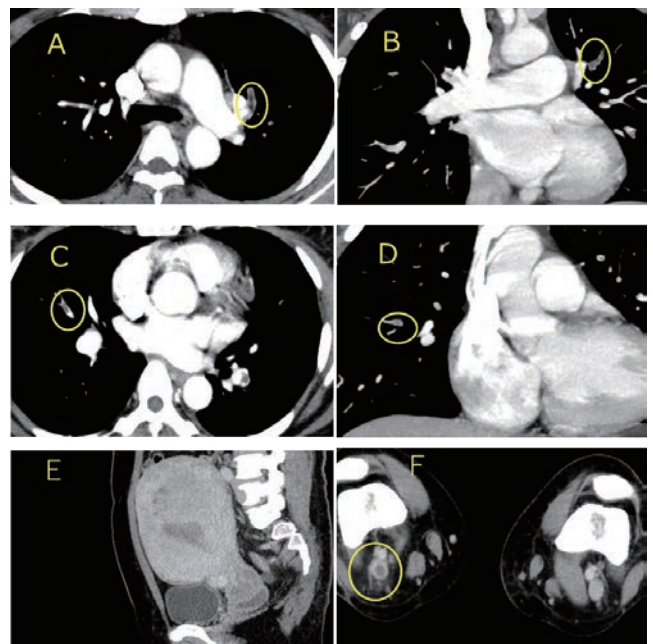


図1 初診時の造影CT

A：胸部横断像 B：冠状断像 左側PEを認めた。
C：胸部横断像 D：冠状断像 右側PEを認めた。
E：腹部矢状断像 骨盤腔内に子宮腺筋症による長径17cm大に腫大した子宮を認めた。
F：下肢横断像 右膝窩静脈に血栓像を認めた。

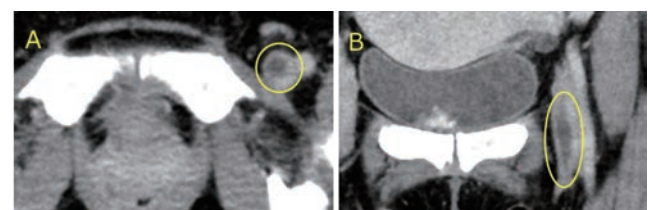


図2 第6病日の造影CT

A：腹部横断像 B：腹部冠状断像 左大腿静脈にDVTを認めた。

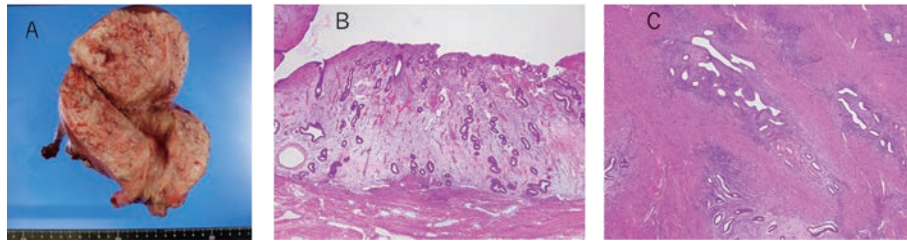


図3 摘出検体

- A : 検体写真 子宮前壁切開を施行した子宮と両側卵管
 B・C : 摘出子宮の病理 HE染色
 B : 弱拡大(×20) 正常な子宮内膜の所見であり、内膜増殖症は同定できなかった。
 C : 弱拡大(×40) 子宮筋層内に内膜腺と間質細胞からなる子宮内膜組織が異所性にみられる。

あった。病理結果は子宮腺筋症であった(図3 B・C)。第12病日よりヘパリンナトリウムからリクシアナ[®]内服に変更した。第18病日の採血でHb 8.9g/dL、D-dimer 6.4 μ g/mLのため再度造影CTを撮像したところ、IVCフィルターに多量の血栓付着を認めた(図4 C・D)。また、左大腿静脈のDVTは増悪しており(図4 E・F)、右肺動脈のPEは軽快していたが、左肺動脈のPEは増悪していた(図4 A・B)。循環器内科と協議し、IVCフィルターをそのまま留置することで塞栓による心停止を生じる可能性があること、1か月以上にわたりフィルター留置した場合はフィルター内血栓の器質化が起り、フィルター抜去時に塞栓死亡の可能性があるので、フィ

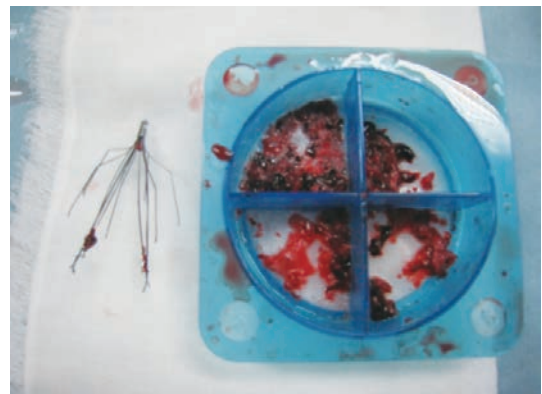
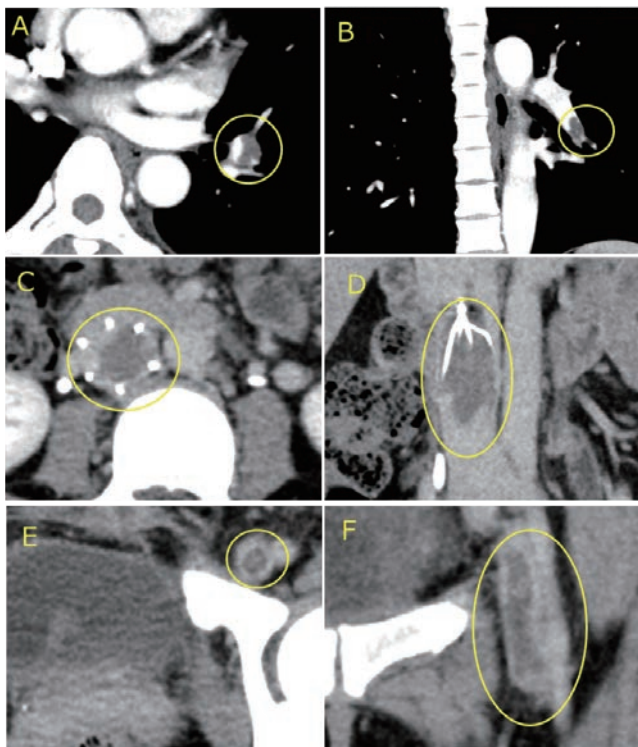
図5 左:回収したIVCフィルター
右:IVCフィルターに付着していた血栓

図4 第18病日の造影CT

- A : 胸部横断像
 B : 冠状断像 左PEが増大していた。
 C : 腹部横断像
 D : 冠状断像 IVCフィルターに多量の血栓付着があった。
 E : 腹部横断像
 F : 冠状断像 左大腿静脈のDVTが増悪していた。

ルター抜去する場合も直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulants: DOAC)に加えてヘパリンを併用するため、通常よりも出血リスクが高いことを本人と家族へ説明した上で、フィルター抜去を行った。第19病日にRBC 2単位を輸血し、フィルターに付着した血栓を吸引除去した後にIVCフィルターを除去した(図5)。第20病日にはD-dimer 5.5 μ g/mLに下降し、全身状態が安定したため、第22病日に退院した。退院後1か月にはD-dimerが陰性化し、3か月後の両側下肢超音波断層法では血栓は認めなかった。6か月後にリクシアナ[®]内服を中止し、8か月後に循環器内科終診となった。治療から4年経過し、血栓症の再発は認めていない。

考 案

今回、子宮腺筋症に伴う過多月経により高度な鉄欠乏性貧血を来たしていたが、血栓症を生じた症例を経験した。本症例は2つの臨床的示唆を与えた。1つ目は子宮腺筋症自体が血栓のリスクであること、2つ目は過多月経による高度な鉄欠乏性貧血を来たした場合、鉄が欠乏することが血栓症のリスクであり、さらに緊急止血目的としてEP製剤を用いる場合もあるが、高度の鉄欠乏性貧血の患者にEP製剤を使用した場合、VTEのリスクは高まる可能性があることである。

子宮腺筋症は、子宮筋層内に異所性子宮内膜組織を認

める疾患であり¹⁾、主症状としては月経困難症や過多月経であるが、大きな子宮腺筋症の場合は子宮腫大による圧迫症状もある。血栓との関連に関しては、腫大した子宮が総腸骨静脈から外腸骨静脈を圧迫し、血流が鬱滞してしまうことは知られているが、本症例でも腫大した子宮による血流の鬱滞が既に起こっていた可能性は考えられる。けれども過去には静脈圧迫のない子宮腺筋症のDVT報告が3例あり、子宮腺筋症そのものがDVTのリスクとなる可能性も指摘されている²⁾。子宮腺筋症では月経中にDICには至らないまでも、トロンビンアンチトロンビン複合体(TAT)やplasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)、FDP-D-dimer (FDP-DD)が上昇し、凝固系が亢進した報告もある³⁾。この原因はいまだ十分には解明されていないが、機序の一つとして組織因子(tissue factor: TF)の関与がある。子宮腺筋症の症例では、子宮内膜におけるTFの発現が、正常子宮の子宮内膜に比較して上昇していることが報告されている⁴⁾。さらに血栓症の頻度の高い卵巣明細胞癌においても組織中のTF濃度が高値を示すことが報告されており、TFが凝固のカスケードを活性化させて慢性的な凝固亢進状態を引き起こし、血栓傾向を助長する可能性が指摘されている⁵⁾。

本症例では高度の鉄欠乏性貧血を来していたが、鉄欠乏性貧血は月経のある女性の30%にみられるといわれている⁶⁾。鉄欠乏性貧血が凝固系の亢進をもたらす機序として以下の可能性が指摘されている。1つ目は血小板の増加である。鉄は血小板新生の抑制因子として知られており、鉄が欠乏すると血小板が新生される他、貧血に対してエリスロポエチンの濃度が上昇していることが血小板新生を促進しているとの報告もある⁷⁾。2つ目は小球性赤血球の形成である。鉄欠乏により小球性赤血球が形成されるが、小球性赤血球は変形しにくく粘性が高いため、血行動態に影響して血管内凝固が起こりやすくなる⁸⁾。

また、過多月経を含む子宮異常出血の治療としてEP製剤の投与はよく見られる治療法だが、エストロゲンには血液凝固作用があり、体内の水分が不足することで脱水症状を起こした場合に血液が濃縮されて血栓症のリスクが高まってしまうため、使用に関して考慮しなければならない点がいくつかある。EP製剤投与時のVTEのリスクは年齢とともに上昇し、15~19歳のVTEリスクを1とすると、45~49歳では6.53(5.43~7.99)となる⁹⁾という報告もある。そのため、40歳以上は慎重投与とされており、50歳以上では禁忌とされている¹⁰⁾。またEP製剤に含まれるEE(エチニルエストラジオール)が30 μ gの場合のVTEのリスクを1.0とすると、50 μ gのEEでは1.9と有意に高くなる¹¹⁾。

本症例の患者年齢は46歳であり、さらにBMI28.4のた

め1度肥満という慎重投与に該当していた。また前医初診時Hb 3.5g/dL, Fe 9 μ g/dLと高度の鉄欠乏性貧血状態であり、凝固能が容易に亢進しうる状態であった。前医初診から一週間後に右下肢浮腫が出現していたが、EP製剤は内服開始後3か月以内が血栓形成のリスクが高いことも知られている^{12)・13)}。本症例では、内服開始後12日で歩行困難を認め、日常とは異なる生活環境に晒されていたことから、この時点でDVTを発症していた可能性は高く、血栓症を疑い精査を行うことも必要と考える。著者が文献検索をした範囲では内服開始後10日程度でDVTの診断に至った症例報告は認めなかったが、本症例の様に短期間の使用でもDVTを発症しうることを念頭に置いた治療を行う必要があるだろう。

本症例におけるVTEの原因は、原疾患が子宮腺筋症であったこと、子宮の腫大により総腸骨静脈や外腸骨静脈が圧迫されたこと、鉄欠乏性貧血、EP製剤の内服、肥満が挙げられる。

結 語

子宮腺筋症による鉄欠乏性貧血に対してEP製剤を投与し、重篤な血栓症を発症した症例を経験した。子宮腺筋症は腫大による静脈圧迫だけではなく、子宮腺筋症自体で凝固能が亢進してVTEを形成しうることや、高度な貧血でも血栓が起こる可能性、患者の体格も考慮し、薬剤選択をする必要があると再確認した。

文 献

- 1) 公益社団法人日本産科婦人科学会. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020. 東京: 公益社団法人日本産科婦人科学会事務局, 2020; 127-128.
- 2) 岩崎奈央, 市川雅男, 明楽重夫, 峯克也, 桑原慶充, 山田隆, 阿部裕子, 小野修一, 高屋茜, 山下恵理子, 早川朋宏, 米山剛一, 竹下俊行. 子宮腺筋症は深部静脈血栓症のリスクファクターである—深部静脈血栓症を併発した3症例の検討—. 日本エンドメトリオーシス会誌 2008; 29: 103-108.
- 3) 木村文則, 山中章義, 高橋顕雅, 竹林明枝, 高島明子, 天野創, 清水良彦, 中川哲也, 喜多伸幸, 高橋健太郎, 村上節. 子宮腺筋症の月経中の凝固線溶系の解析. 日本エンドメトリオーシス会誌 2012; 33: 145-148.
- 4) Liu X, Nie J, Guo S. Elevated immunoreactivity to tissue factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. Hum Reprod 2013; 26: 337-345.
- 5) McLea E, Egli I, Cogswell M, Benoist BD. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Public Health Nutrition 2008; 12(4): 444-454.

- 6) Beguin Y. Erythropoietin and platelet production. *Haematologica* 1999; 84(6): 541-547.
- 7) Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Iron and thrombosis. *Ann Hematol* 2008; 87(3): 167-173.
- 8) 中村祐介, 小原久典, 宮本強, 橋涼太, 岡賢二, 塩沢丹里, 鹿島大靖. 播種性血管内凝固を発症した子宮腺筋症の2例. *信州医誌* 2015; 63(4) : 215-223.
- 9) Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343: d6423.
- 10) 公益社団法人日本産科婦人科学会. 低用量経口避妊薬, 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン 2015年度版. 東京: 公益社団法人日本産科婦人科学会事務局, 2015.
- 11) Vlieg HAV, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study: results of the MeGa case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
- 12) Dinger JC, Heinemann LAJ, Habich DK. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344-354.
- 13) Dinger JC, Minh TD, Moehner S. The risk of venous thromboembolism in OC users: time patterns after initiation of treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 214-215.

【連絡先】

篠崎真里奈
福山市民病院産婦人科
〒721-8511 広島県福山市蔵王町5-23-1
電話：084-941-5151 FAX：084-941-5159
E-mail：shinomaz.4922@gmail.com

