◆特集：血栓症治療の最前線◆

易血栓性患者の妊娠管理

杉 俊隆*

Management of thrombophilia in pregnant women

Toshitaka SUGI, M.D., Ph.D.*

Key words: thrombophilia, antiphospholipid antibody, heparin, aspirin, recurrent pregnancy loss, intrauterine fetal death, preeclampsia

杉 俊隆

1985年 慶應義塾大学医学部卒業
1988年 慶應義塾大学医学部産婦人科助手
1992年 米国 Indiana州 Methodist病院生殖
移植免疫センター研究員
1996年 東海大学医学部産婦人科助手
2000年 東海大学医学部産婦人科講師
2004年 東海大学医学部産婦人科助教授

Thrombophilia (血栓症素因) と妊娠

正常妊娠中は、血液凝固系が亢進する事が知られている。その理由としては、フィブリノーゲン、第 VII, VIII, IX, X 因子、von Willebrand factor の血漿レベルの増加、機能的に活性化プロテイン C に対する抵抗性が増す事、プロテイン S が減少する事、PAI-1 や PAI-2 の増加、tPA の減少、血小板活性化などが挙げられる。よって、妊娠中の静脈血栓症の risk は、非妊時より 6 倍高いと言われている。したがって、血栓症素因を背景にもつ患者の場合、非妊時に無症状であっても、妊娠すると様々な血液凝固系異常に起因するトラブルを発症し得る。これらの血栓傾向は、分娩時がピークであり、一般的に分娩後 3 週間で凝固、線溶系は正常化する。

Thrombophilia に関係する妊娠特有の異常として多く見られるものは、反復流産、妊娠中毒症 (妊娠高血圧症候群)、常位胎盤早期剥離、子宮内胎児発育遅延、子宮内胎児死亡などが挙げられる (表 1)。その原因として、抗リン脂質抗体、factor V Leiden mutation (G1691A), prothrombin mutation (G20210A), 5, 10-methylenetetrahydr

ofolate reductase (MTHFR) の mutation (C677T), 高ホモシス테인血症, プロテイン S 欠乏症, プロテイン C 欠乏症, AT-III 欠乏症, dysfibrinogenemia などが報告されている (表 2)。最近では、第 XII 因子欠乏症と流産の関係が注目され、thrombophilia の一つである可能性が示唆されているが、未だコンセンサスが得られるには至っていない。

最近、血栓や流産の原因となる遺伝子多型が報告されており、特に欧米では第 V 因子 Leiden 変異、プロトロンビン遺伝子の多型 (G20210A), MTHFR の変異 (C677T) が高頻度に報告され、注目されている。しかしながら、注意すべき点は白人での報告が必ずしも日本人に当てはまらないことである。第 V 因子 Leiden 変異やプロトロンビン遺伝子の多型 (G20210A) は、日本人では今だ 1 例も報告がない。今のところ、日本人において明らかに血栓症のリスクファクターと考えられる遺伝子多型は存在しないのである。

近年、フランスのグループが興味深い報告をしている¹⁾。232 人の妊娠後期に子宮内胎児死亡を経験した女性に対して、AT-III, プロテ

* 東海大学医学部専門診療学系産婦人科 [〒 259-1193 伊勢原市望星台]

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokai University School of medicine [Bohseidai, Isehara, Kanagawa 259-1193, Japan]

Tel: 0463-93-1121 Fax: 0463-91-4343 e-mail: sugi@is.icc.u-tokai.ac.jp

表 1 産婦人科患者において thrombophilia を疑うべき状況

- ・ 反復流産，習慣流産
- ・ 原因不明妊娠中，後期の子宮内胎児死亡
- ・ 早期発症，重篤な妊娠中毒症
- ・ 妊娠に関連した血栓症
- ・ 子宮内胎児発育遅延
- ・ 自己免疫疾患または膠原病合併妊娠（SLE，ITP，橋本病，バセドー氏病など）
- ・ 梅毒血清反応の生物学的偽陽性
- ・ aPTT の延長
- ・ 血小板減少
- ・ 自己抗体陽性
- ・ 常位胎盤早期剥離

表 2 血栓症素因 (thrombophilia)

- ・ Factor V Leiden mutation (activated protein C resistance)
- ・ Prothrombin variant G20210A
- ・ Hyperhomocysteinemia (MTHFR mutation C677T)
- ・ Antithrombin deficiency
- ・ Protein C deficiency
- ・ Protein S deficiency
- ・ Dysfibrinogenemia
- ・ 抗リン脂質抗体
- ・ (Factor XII deficiency)

ン C，プロテイン S，第 V 因子 Leiden 変異，プロトロンビン遺伝子の多型，抗リン脂質抗体，抗 β_2 -glycoprotein I (β_2 GPI) 抗体，MTHFR の変異を検討したところ，プロテイン S 欠乏症，抗 β_2 GPI 抗体 IgG，抗カルジオリピン抗体 IgG，第 V 因子 Leiden 変異の 4 つが risk factor として挙げられた。第 V 因子 Leiden 変異は日本では報告がないので，日本人ではプロテイン S 欠乏症と抗リン脂質抗体が要注意であると思われる。当然これらは，子宮内胎児死亡の前段階である子宮内胎児発育遅延の risk factor としても注意されるべきである。

プロテイン S 欠乏症は，日本人では，約 2% に見られると報告されている。先天性プロテイン S 欠乏症は常染色体優性遺伝であるが，抗リン脂質抗体症候群や SLE に合併して抗プロテイン S 抗体が出現したプロテイン S 欠乏症も報告されており，後天的な欠乏症も考慮する必要がある。プロテイン S レベルが 30～50%

程度の低下でも，流産や血栓症を起こし得るので，注意が必要である。

抗リン脂質抗体

近年，抗リン脂質抗体と不育症，血栓症との関係は広く知られており，注目を浴びている。不育症とは，不妊症と異なり，妊娠はするが，流産や子宮内胎児死亡を繰り返し，生児を得る事ができない事を指す。抗リン脂質抗体は，後天的な血栓症素因としては，最も重要なものの一つであると位置付けられるようになった²⁾⁻⁸⁾。

抗リン脂質抗体と一言で言っても，その実体は実は以前考えられていたほど単純ではない。従来は名前どおりリン脂質を認識する抗体であると思われてきたが，最近，病原性のある抗体の多くは，実はリン脂質そのものを認識する抗体ではなく，リン脂質に結合する血漿蛋白に対する抗体であるということが分かってきた。一

番最初に発見された抗原は β_2 GPIであり、当初はコファクターと称されたが、その後は事実上の抗カルジオリピン (CL) 抗体の目標抗原ということでコンセンサスが得られている。次いで、プロトロンビンが報告された。これらは、CLやフォスファチジルセリン (PS) など、電氣的陰性のリン脂質に対する抗体の対応抗原である⁵⁾。その後我々は、中性のリン脂質であるフォスファチジルエタノールアミン (PE) に対する抗体も同様にリン脂質結合蛋白を認識することを発見し、それがキニノーゲンであることを同定した^{5) 9)-12)}。したがって、厳密に言えばこれらの抗体を抗リン脂質抗体と呼ぶのは誤りであり、それぞれ抗 β_2 GPI抗体、抗プロトロンビン抗体、抗キニノーゲン抗体などと呼ぶべきである。しかしながら、歴史的に抗リン脂質抗体と呼ばれていたために、現在もそのままになっている¹³⁾。

抗 PE 抗体と流産

抗 CL 抗体や lupus anticoagulant (LA) に特徴的な妊娠の異常は、妊娠中期以降の子宮内胎児死亡である。しかしながら、不育症外来で一番多く見られるのは妊娠初期流産を繰り返す不育症であり、そのような患者に対して抗 CL 抗体や LA を検査しても陽性にすることは期待するほどは多くない。我々は、妊娠 10 週未満の流産を繰り返す反復初期流産患者 139 人に対して、抗リン脂質抗体のスクリーニングを施行したところ、陰性荷電リン脂質を認識する抗 CL 抗体、抗 PS 抗体、LA に関しては、患者群と正常対照群で陽性率に差を認めなかったが、抗 PE 抗体は IgG が 20.1 %、IgM が 12.2 %、IgA が 1.4 % の陽性率であり、正常対照群と比較して統計学的に有意 ($p=0.0002$) であった¹⁴⁾。したがって、反復初期流産患者にもっとも多く見られる抗リン脂質抗体は抗 PE 抗体であるという結論に達した。この事は我々が 1999 年に発表し¹⁴⁾、2000 年になってフランスの Gris らに

よって同様の結果が報告された¹⁵⁾。さらに、不育症患者の持つ PE 結合蛋白依存性抗 PE 抗体の 90.5 % はキニノーゲンを認識する事が明らかになった^{14) 16)}。また、抗 PE 抗体と流産だけでなく、抗 PE 抗体と血栓症との関係も報告されている。

抗 PE 抗体がキニノーゲンのどの部位を認識しているのか、合成ペプチドを用いて epitope mapping を行ったところ、約 70 % の抗 PE 抗体は、キニノーゲン、ドメイン 3 の Leu331-Met357 (LDC 27) を認識する事が明らかになった¹⁷⁾。さらに、LDC27 を 2 つに分け、Cys333-Lys345 (CNA13) と Ile346-Met357 (IYP12) を用いて検討したところ、Cys333-Lys345 (CNA13) のみを認識した¹⁷⁾。

この部位は、キニノーゲンが血小板に結合し、血小板活性化を抑制している部位と一致する。従って、抗 PE 抗体が結合することにより、キニノーゲンの抗血小板活性が阻害されると考えられ、抗 PE 抗体の血小板を介した病原性を強く示唆している¹⁸⁾。

我々は、抗 PE 抗体がキニノーゲンを認識する事により、その血小板活性化を抑制する作用を阻害し、血栓の原因となり得るかに関して、*in vitro* の検討を行った。キニノーゲンを認識する抗 PE 抗体 IgG と、対照としてキニノーゲンを認識しない抗 PE 抗体 IgG を resting 血小板に加え、トロンビンで刺激したところ、キニノーゲンを認識する抗 PE 抗体 IgG を加えた血小板に著明な血小板凝集能の亢進が観察された¹⁹⁾。以上の事より、抗 PE 抗体も、血小板を介した血栓、流産の原因となり得る事が示唆され、抗血小板療法である低用量アスピリン療法の有用性が示唆された。

易血栓性患者の妊娠中の 予防的抗凝固治療

Thrombophilia の患者が、妊娠中に流産、子宮内胎児死亡、妊娠中毒症 (妊娠高血圧症候群)

などの胎盤血管障害を起こさない様、予防的治療が勧められている。ワルファリンは催奇形性があるため、原則として妊娠中は使用できないため、妊娠中に使用される薬剤は、アスピリンとヘパリンが中心である。以下に、各治療の実際について述べる。

低用量アスピリン療法

アスピリン療法は、60～100mg／日の投与が一般的である。アスピリンは cyclooxygenase (COX) 阻害剤であり、アラキドン酸からのトロンボキサンやプロスタグランジンの合成を阻害する。トロンボキサンは強力な血小板アゴニストであり、アスピリンは血小板の COX を非可逆的に阻害し、トロンボキサン合成を阻害することにより、抗血小板作用を発揮する。従って、アスピリンの有効期間は、アスピリンに曝露した血小板が寿命を終える約1週間と言う事になる。アスピリンの用量を増やした場合、血管内皮細胞から分泌され、抗凝固活性をもつプロスタグランジン I_2 (プロスタサイクリン) の合成も阻害してしまい、アスピリンの抗血栓作用はかえって減弱する (アスピリンジレンマ)。従って、アスピリンは低用量である 100mg/日程度が望ましい。

最近、Coomarasamy らが、興味深い報告をしている²⁰⁾。彼らは、妊娠中毒症の既往、慢性高血圧、糖尿病、腎疾患など、high risk の患者にアスピリンを妊娠初期より分娩まで投与した場合、周産期死亡や妊娠中毒症の予防に効果があるかを検討した。14 の論文、12416 人の患者についてメタ解析で検討したところ、周産期死亡と妊娠中毒症の減少に関して、アスピリン療法の有意な効果が認められた。副作用に関しては、アスピリンによるいかなる弊害も認められなかった。胎盤早期剥離、胎児脳室内出血や、その他の新生児出血のリスクは増加しなかった。アスピリンの催奇形性を示唆するデータも得られなかった。このことより、アスピリン

は、high risk の患者に対して、周産期死亡と妊娠中毒症の risk を減少させ、アスピリンの安全性と低費用を考慮すると、アスピリン療法は妊娠中毒症の予防として考慮されるべきであると結論付けられている。

低用量アスピリン療法として我々が用いている薬剤は、バファリン® 81mg 錠か、バイアスピリン® 100mg 錠である。バファリンの場合、特に妊娠初期に胃痛を訴える場合があり、腸溶錠であるバイアスピリンに変更すると、症状が軽快する事をしばしば経験する。低用量とはいえ、アスピリンの胃に対する副作用は無視できない事がある。アスピリンジレンマの件を出すまでも無く、用量は 100mg／日を超えるべきでは無い。

投与終了時期に関しては、本邦では、アスピリンを出産予定日 12 週以内に用いる事は禁忌とされているが、低用量アスピリン療法を妊娠末期に用いた事により胎児動脈管に対して重篤な影響がでたという報告は今のところ無く、最近欧米では Coomarasamy らの論文に示された通り、周産期のトラブルを避けるためにも分娩当日まで使用される傾向にある。

ヘパリンの投与法

ヘパリン 5,000 単位を 12 時間毎 (1 万単位／日) に注射する方法である。ヘパリン自己注射は、患者に対して非常な苦痛を伴うと誤解されている場合があるが、それは間違いである。インスリン自己注射用の注射器 (30G の針) を使い (我々は、プラスチックパックを使用している)、カプロシン皮下注用を 1 回 5000 単位 (0.2ml) を自己注射することは、思ったほど患者に苦痛を与えない。しかし、静注用ヘパリン 5,000 単位 (5ml) を皮下注したり、携帯用ポンプで 24 時間持続静注するといった方法がとられている場合、QOL が著しく損なわれ、患者に苦痛を与える。特に、ヘパリンを携帯用ポンプで持続静注する場合、常温で数日間ヘパリンを携行す

る事は、感染の危険があり、問題である。現に、その様な治療を受けた患者から、静脈炎を起こしたと言う訴えを聞いた事がある。また、携帯用ポンプは、24時間のサポート体制のない現状では誤作動が生じたときに対応ができないので、院外持ち出し禁止というのがメーカー側の意見である。

現在日本で販売されている皮下注用ヘパリン製剤はカプロシンのみである。残念ながら、ヘパリンの自己注射は保険が適応されない。最近では低分子ヘパリンの妊娠中における有用性と安全性が報告され、欧米では低分子ヘパリンが第一選択となりつつある。しかしながら、本邦では低分子ヘパリンの皮下注用製剤は販売されていない上に、妊娠中の使用は禁忌とされている。この根拠に関しては不明である。ちなみに、未分画ヘパリンも低分子ヘパリンも胎盤通過性は無く、胎児には影響しない。

ヘパリンは、投与中に分娩や緊急手術になった場合など、硫酸プロタミン（ヘパリン1,000単位に対し2.5mg）を希釈して10分以上かけて静注し、中和する（50mgを超えてはならない）ことが可能である。

妊娠が判明したら、すぐにヘパリン療法を開始するが、子宮外妊娠の場合は大出血につながる怖れがあるので、子宮の中に妊娠している事を確認してから開始すべきという意見もある。我々は、安全のために3日程入院してもらい、自己注射を指導している。自己注射の手技は、インスリン自己注射の患者教育用のマニュアルを応用しており、清潔操作やエアー抜き、血液の逆流の無い事を確かめるなど、看護師が直接指導にあたっている。患者に渡した注射器は、必ず病院で回収する。注射器は、洗濯洗剤のプラスチック容器や、イソジンの容器など、丈夫なプラスチック容器に入れて持て来ってもらう。ペットボトルに注射器を押し込むと、針がボトルの外へ突き出し、思わぬ針刺し事故を生じる事があるので、使用を避ける。

ヘパリンの用量は、欧米では5,000単位を

12時間毎に皮下注射とされているが、抗凝固剤を日本人に欧米人と同じ用量で投与すると、出血などの副作用の出る事が知られている。例えば、ワルファリンの場合、欧米人の投与量はINR 2～3にコントロールするのに対して、日本人ではINR 1.5～2.5と少なめに設定されている。したがって我々は、重篤な症例を除いて、2500単位のヘパリン（0.1ml）を12時間毎に皮下注射しており、効果をあげている。

注射部位は、腹部や大腿が一般的である。ヘパリンの皮下注は出血が止まりにくく、青アザや皮下血腫が出来やすい。注射の後揉まないよう指導する。大腿に注射後直ぐに歩き回ったり、腹部に注射後、ベルトで擦れたりして血腫の出来る事もあるので、注意する。針穴から出血が止まりにくい時は、氷で冷やすのも効果的である。逆に入浴後などは注射しない様にする。

ヘパリンの重要な副作用はヘパリン惹起性血小板減少症であるが、その頻度は1%未満であると報告されている。ヘパリン開始後平均して10日後ぐらいい出現する事が多い。また、投与開始後GOT、GPT値の一過性上昇を見る事が多いが、1カ月以内に自然に正常値に戻るのが普通である。ヘパリン投与開始後約3週間は、頻回に血小板数、肝機能を測定するべきである。また、ヘパリンの胎児に対する副作用であるが、ヘパリンは低分子ヘパリンも含めて胎盤通過性が無いため、問題ない。

ヘパリンの投与は、分娩前日に終了する。ヘパリン投与中に陣発した場合は、次のヘパリン注射を中止し、血中濃度のピークが分娩に重ならない様に気をつければ問題ない。

おわりに

妊娠中における予防的抗凝固療法が、本当に流産や子宮内胎児死亡などのthrombophiliaに起因する胎盤血管病変の予防に有効かに関しては未だ研究中であり、治療法が確立するに至っていない。例えば低用量アスピリン療法について

て言えば、ヘパリン療法に併用される事が多いが、その必要性についてはほとんど検討されていないのが現状である。本稿では、現時点での一般的な治療法を概説したが、EBM 確立のためには、より一層の検討が必要である。

文 献

- 1) Gris JC et al: Prospective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages, *Thromb Haemost* **77** : 1096-103, 1997.
- 2) McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA: Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies, *Adv Immunol* **49** : 193-280, 1991.
- 3) Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE: The anticardiolipin syndrome, *J Rheumatol* **13** : 486-89, 1986.
- 4) Love PE, Santoro SA: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders, *Ann Intern Med* **112** : 682-98, 1990.
- 5) Roubey RAS: Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulant and other "antiphospholipid" autoantibodies, *Blood* **84** : 2854-67, 1994.
- 6) Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershegold E: Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant, *N Engl J Med* **313** : 1322-6, 1985.
- 7) Petri M: Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome, *Advances in Rheumatology* **81** : 151-177, 1997.
- 8) Katano K, Aoki K, Sasa H, Ogasawara M, Matsuura E, Yagami Y: b2-Glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women, *Hum Reprod* **11** : 509-12, 1996.
- 9) Sugi T and McIntyre JA: Autoantibodies to phosphatidylethanolamine (PE) recognize a kininogen-PE complex, *Blood* **86** : 3083-9, 1995.
- 10) Sugi T and Makino T: Plasma contact system, Kallikrein-kinin system and antiphospholipid-protein antibodies in thrombosis and pregnancy, *J Reprod Immunol* **47** : 169-184, 2000.
- 11) Sugi T, Makino T: Autoantibodies to contact proteins in patients with recurrent pregnancy losses, *J Reprod Immunol* **53** : 269-277, 2002.
- 12) Sugi T, Makino T: Antiphospholipid antibodies and kininogens in pathologic pregnancies: a review, *Am J Reprod Immunol* **47** : 283-288, 2002.
- 13) McIntyre JA, Wagenknecht DR, Sugi T: Phospholipid binding plasma protein required for antiphospholipid antibody detection—an overview, *Am J Reprod Immunol* **37** : 101-110, 1997.
- 14) Sugi T et al: Prevalence and heterogeneity of antiphosphatidylethanolamine antibodies in patients with recurrent early pregnancy losses, *Fertil Steril* **71** : 1060-5, 1999.
- 15) Gris JC et al: Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early loss, *Thromb Haemost* **84** : 228-36, 2000.
- 16) Sugi T and McIntyre JA: Phosphatidylethanolamine induces specific conformational changes in the kininogens recognizable by antiphosphatidylethanolamine antibodies, *Thromb Haemost* **76** : 354-60, 1996.
- 17) Katsunuma J, Sugi T, Inomo A et al: Kininogen domain 3 contains regions recognized by antiphosphatidylethanolamine antibodies, *J Thromb Haemost* **1** : 132-138, 2003.
- 18) Sugi T, Makino T: Factor XII, kininogen and plasma kallikrein in abnormal pregnancies, *Current Drug Targets* **6** : 551-557, 2005.
- 19) Sugi T, McIntyre JA: Autoantibodies to kininogen-phosphatidylethanolamine complexes augment thrombin-induced platelet aggregation, *Thromb Res* **84** : 97-109, 1996.
- 20) Coomarasamy A et al: Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review, *Obstet Gynecol* **101** : 319-1332, 2003.