

的におこなうことが望ましい。

<教育プログラムの内容>

- (1) 血液凝固、血栓症に関する基礎知識
- (2) ヘパリンの薬理作用
- (3) 副作用と発現時の対応
- (4) ヘパリンの管理と記録
- (5) 注射の方法と実技
- (6) 注射針などの医療廃棄物の処理
- (7) 緊急時の連絡など

IV. 患者の遵守事項

- (1) ヘパリンを規定の方法で管理する。
- (2) 決められた方法で注射する。注射し忘れた際、決して2回分を1度に注射しないこと。
- (3) 定期的に受診する。
- (4) 治療経過などの記録を提出し、評価と指導を受ける。
- (5) 異常を感じた場合、不明の点は担当医に連絡し指示を仰ぐ。
- (6) 注射針や注射器などの在宅医療廃棄物は、病院へ持参し担当医等の指示にもとづき、適切に処理する。

V. 方法

(1) 皮下注射用ヘパリン^{※1)}を1回につき5,000単位、12時間ごと(1万単位/日)^{※2)}にインスリン自己注射用注射器(29あるいは30G)を用い、皮下に自己注射する^{※3)}。

(2) 注射部位は、腹部、大腿、上腕とする。

^{※1)} 現在、わが国で用いられる皮下注射用のヘパリンは、カプロシン[®](2万単位/バイアル, 0.8mL)およびヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」[®]である。海外においては低分子量ヘパリンも使用され、わが国においても有効性や安全性の面から推奨する意見がみられる。

^{※2)} 上記皮下注射用のヘパリンを5,000単位、12時間ごとに皮下注射するのが一般的であるが(低用量未分画ヘパリン投与方法)、8時間ごとに注射も可能である。また、APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)を測定し、その結果により適宜投与量を調整することもおこなわれる(用量調節法)。

^{※3)} 携帯用ポンプを用い24時間持続的に静脈内に投与することも可能であり、症例により考慮する。

VI. 認可(自己注射療法開始条件)

- (1) 適応基準を満たしている。
- (2) 規定の教育プログラムにしたがった教育目標を達成していること。
- (3) 遵守事項を守ることと同意していること。

VII. 管理と記録

- (1) ヘパリンは規定の方法で管理する。
- (2) 処方された薬剤の名称、処方量、注射日時、注射量(単位数)、回数、注射部位、副作用の有無、疑問点などを記録する。
- (3) 担当医師は、定期的に確認してカルテに記載し、必要な指導をおこなう。
- (4) 定期的にAPTT^{※4)}、血小板数^{※5)}、AST、ALTなどを測定し、ヘパリン投与量や投与継続の可否を決定する。

^{※4)} APTTは妊娠時には若干短縮する。一般的な未分画ヘパリン投与の目安とされる基準値の1.5-2倍は、妊娠中はそのまま適用出来ないが、過度の延長には注意する。

^{※5)} HIT(ヘパリン起因性血小板減少症)を予防するため、投与開始2週間以内に複数回検査をおこなう。以降は1~2ヵ月ごとに検査をおこなう。

HIT: heparin induced thrombocytopenia (ヘパリン起因性血小板減少症)、抗CL_{β2}GPI複合体抗体(anticardiolipin antibody, cardiolipin antibody_{β2}-glycoprotein-1 complex)、Ig: immunoglobulin (免疫グロブリン)、PE: phosphatidylethanolamine (フォスファチジルエタノールアミン)、PS: phosphatidylserine (フォスファチジルセリン)、APTT: activated partial thromboplastin time (活性化部分トロンボプラスチン時間)

(文献2より引用)

ヘパリン在宅自己注射療法の適応と導入方法

小林 隆夫

要 旨：平成 24 年 1 月からわが国でもヘパリン在宅自己注射が保険適用された。血栓症予防としてワルファリンが使用できない妊婦や何らかの理由でワルファリンが使用できない患者にとっては 1 日 2 回の通院という大きな負担が軽減された。適応疾患は、血栓性素因患者、静脈血栓塞栓症既往等の患者で、担当医師が治療対象と認めた患者である。是非適応を厳格にして正しい使用方法を徹底し、安全な管理に努めていただきたい。(J Jpn Coll Angiol 2013; 53: 167-170)

Key words: heparin calcium, thromboprophylaxis, self-injection

はじめに

妊娠そのものが血栓症のリスクであるため、血栓性素因のある女性が妊娠すると、血栓症のリスクはさらに増大する。また、血栓予防として汎用されているワルファリンは胎盤通過性があり、点状軟骨異栄養症等の奇形および出血による胎児死亡の症例報告があるため、妊婦には一部例外を除き原則的に禁忌となっている。さらに何らかの理由によりワルファリンを使用できない血栓性素因患者が男女を問わず存在する。これらの患者に対する代替療法にはヘパリン皮下注射がある。ヘパリンは、血栓症の治療や予防に有用な、最も広く用いられている抗凝固薬であるが、ヘパリンの半減期は長くないため、1 日に 2 回の皮下注射が必要となる。1 日に 2 回の通院は患者の生活の質を著しく低下させ、多くの苦痛を伴い、また就労も困難にさせる。このような継続的なヘパリン注射を必要とする在宅患者においては、自らヘパリンを注射すること(ヘパリン在宅自己注射)により、通院の身体的、時間的、経済的負担が軽減され、より質の高い社会生活を送ることが可能になると考えられる。

平成 23 年 9 月に公益社団法人日本産科婦人科学会、公益社団法人日本産婦人科医会、日本産婦人科・新生児血液学会、一般社団法人日本血栓止血学会の 4 学会が「ヘパ

リン在宅自己注射療法の適応と指針¹⁾」を厚生労働省に提出し、長年の要望が叶って平成 24 年 1 月にヘパリン在宅自己注射が保険収載されたので、その適応と指針を解説する。

厚生労働省研究班での実態調査

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」(池田康夫班)において平成 17 年 12 月～平成 18 年 1 月に実施された「ヘパリン在宅自己注射の実態調査²⁾」の結果を踏まえ、全国の大学付属病院産婦人科学教室(79 施設)を対象として、郵送方式によるアンケート調査を実施した(調査期間；平成 20 年 12 月 19 日～21 年 1 月 10 日)。アンケートは、I. 目的および意義、II. 適応基準、III. 患者教育、IV. 患者の遵守事項、V. 方法、VI. 認可、VII. 管理と記録のそれぞれの指針項目に関して、その適切性や意見を求めるものである。

43 施設(54%)から回答が寄せられ、概ね適切との回答が得られた。調査結果の概要は以下の通りである³⁾。

①適応基準について：適当であると回答されたのは 95%(41/43)であった。

②代表的な適応疾患について：適当であるは 77%(33/43)であった。不十分であるという回答では、不育症、反復流産(2 回以上の連続した流産)が適応になるとの意見が寄せられた。

③患者教育について：適当であるは 98%(42/43)で

浜松医療センター

第 53 回日本脈管学会総会(2012 年 10 月、東京)シンポジウム 2「医療安全と VTE の診断治療」にて発表

doi: 10.7133/jca.13-00008

2013 年 2 月 1 日受理

あった。

④患者の遵守事項について：適当であるは93% (40/43)であった。

⑤投与方法について：皮下注射が適当であるは98% (42/43)であった。ヘパリン製剤については、ヘパリンカルシウム製剤であるカプロシン[®]がよい65% (28/43)、低分子量ヘパリンにすべき19% (8/43)、その他16% (7/43)であった。意見としては、低分子量ヘパリンの使用を制限することは避け、どちらも使用できるような記載が望まれた。投与量については、適切である51% (22/43)、APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)などの結果により投与量を調節すべきである28% (12/43)、その他14% (6/43)であった。投与量の決定に関しては施設間で意見の相違が大きく、画一的な投与は避け、APTTにより投与量を調節する選択肢も残すべきであるとの意見が代表的なものであった。

⑥認可について：適当であるが95% (41/43)であった。

⑦管理と記録について：全施設より適当であるとの回答が得られた。

⑧定期検査：適当であるが91% (39/43)であった。

APTTや血小板数以外にAST、ALTを検査項目に加えること、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)予防のため、投与開始1週間以内に必ず血小板数の検査を行うべきであるとの意見が寄せられた。

⑨指針の認知と普及について：今後、本指針が広く認知され普及するために必要と考えられることは、ヘパリン在宅自己注射療法の保険適用100% (43/43)、関連学会などによる啓発・普及活動61% (26/43)、プレフィルドヘパリン製剤の開発53% (23/43)、簡便なモニタリング方法の開発40% (17/43)であった。

以上の結果を踏まえ、個々に寄せられた意見・要望などをもとに修正を加え、「ヘパリン在宅自己注射療法の指針(改訂案)³⁾」を作成した。今回この改訂案を日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科・新生児血液学会、日本血栓止血学会の4学会で検討し、「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針¹⁾」が完成した。

適応基準

ヘパリン在宅自己注射は、「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針¹⁾」の適応基準(1)~(6)すべてを満足している場合であるが、とくに適応疾患では、①血栓性素因(先天性アンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群など)を有する患者、②深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症既往のある患

者、③巨大血管腫、川崎病や心臓人工弁置換術後などの患者で、担当医師が治療対象と認めた患者である。先の厚生労働省研究班のアンケート調査では、不育症・反復流産(2回以上の連続した流産)が適応になるとの意見が寄せられたが、不育症・反復流産の原因は多岐にわたり、その中でも血栓性素因が原因となる症例は、先天性のアンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などに限られるため、ただ単に不育症・反復流産を理由としてヘパリン在宅自己注射が適応となるわけではない。あくまでも血栓性素因や血栓症既往のある患者に対する血栓症予防が適応となることに留意して欲しい。なお、抗リン脂質抗体症候群の診断における抗リン脂質抗体陽性は国際基準に則るものとし、抗CL β_2 GPI複合体抗体、抗CL IgG、抗CL IgM、ループスアンチコアグラント検査のうち、いずれか一つ以上が陽性で、12週間以上の間隔をあけても陽性である場合をいう。現在のところ抗PE抗体、抗PS抗体陽性者は抗リン脂質抗体陽性者には含めないということにも注意されたい。

その他の適応基準としては、ヘパリンに対してのアレルギーがなく、HITの既往がないこと、他の代替療法に優る効果が期待できるヘパリン治療の適応患者であること、患者ならびに家族(とくに未成年者の場合)が、目的、意義、遵守事項などを十分に理解し、希望していること、医師・医療スタッフとの間に安定した信頼関係が築かれていることなどが挙げられる。

なお、ヘパリンの原則禁忌事項は、1. 出血している患者、2. 出血する可能性のある患者、3. 重篤な肝障害のある患者、4. 重篤な腎障害のある患者、5. 中枢神経系の手術または外傷後日の浅い患者、6. ヘパリンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者、7. HITの既往歴のある患者等である。

患者教育と遵守事項

教育プログラムを作成し、それに従った患者教育が行われるべきであり、短期間の入院による教育指導が効率的であり、積極的に行うことが望ましい。教育プログラムの内容としては、(1)血液凝固、血栓症に関する基礎知識、(2)ヘパリンの薬理作用、(3)副作用と発現時の対応、(4)ヘパリンの管理と記録、(5)注射の方法と実技、(6)注射針などの医療廃棄物の処理、(7)緊急時の連絡などである。

また、患者の遵守事項としては、(1)ヘパリンを規定の方法で管理する、(2)決められた方法で注射する。注射し

忘れた際、決して2回分を1度に注射しない、(3)定期的に受診する、(4)治療経過などの記録を提出し、評価と指導を受ける、(5)異常を感じた場合、不明の点は担当医に連絡し指示を仰ぐ、(6)注射針や注射器などの在宅医療廃棄物は、病院へ持参し担当医等の指示に基づき、適切に処理するなどである。とくに在宅医療廃棄物は法律では一般廃棄物とされているが(平成10年厚生省、平成17年環境省通知)、多くの市町村では家庭用ごみとして受け入れていないため、現時点では各自自治体の廃棄方法に従っていただきたい。

製薬メーカーが、患者用自己注射マニュアルと自己注射日誌を用意しているの、活用されたい。

認可(自己注射療法開始条件)と投与方法

自己注射療法開始にあたっては、(1)適応基準を満たしている、(2)規定の教育プログラムに従った教育目標を達成している、(3)遵守事項を守ることと同意していることが必要である。投与方法は、皮下注射用ヘパリンを1回につき5,000単位、12時間ごと(1万単位/日)にインスリン自己注射用注射器(29あるいは30G)を用い、皮下に自己注射する。現在、わが国で用いられる皮下注射用のヘパリンは、カプロシン®(2万単位/バイアル、0.8 ml)およびヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2 mL シリンジ「モチダ」®であるが、添付文書の改訂を行っているヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2 mL シリンジ「モチダ」®のみ保険適用されていることに留意されたい。海外においては低分子量ヘパリンも使用され、わが国においても有効性や安全性の面から推奨する意見がみられるが、現時点では保険診療はできない。

投与にあたっては、ヘパリン5,000単位を12時間ごとに皮下注射するのが一般的であるが(低用量未分画ヘパリン投与方法)、8時間ごとに注射も可能である。また、APTTを測定し、その結果により適宜投与量を調整することも行われる(用量調節法)。なお、携帯用ポンプを用い24時間持続的に静脈内に投与することも可能であり、症例により考慮する。

注射部位は、腹部、大腿、上腕とする。家族に皮下注射してもらえる場合は、臀部(もしくは背中)も可能である。なお、大腿内側や臍周囲は皮下出血が起きやすいので避けた方がよい。

管理と記録

ヘパリン製剤は未開封のまま、光と湿気を避けて室温(1~30°C)で保管し、冷凍庫(フリーザー)などに入れて凍

結させることや高温にさらしたり、温めたりすることは禁止とする。患者は処方された薬剤の名称、処方量、注射日時、注射量(単位数)、回数、注射部位、副作用の有無、疑問点などを記録する。また、担当医師は定期的に確認してカルテに記載し、必要な指導を行うとともに、定期的にAPTT、血小板数、AST、ALTなどを測定し、ヘパリン投与量や投与継続の可否を決定する。

APTTは妊娠時には若干短縮する。一般的な未分画ヘパリン投与の目安とされる基準値の1.5~2倍は、妊娠中はそのまま適用できないが、過度の延長には注意する。実際、血栓症予防として自己注射を行う場合は、APTTを必ずしも延長させる必要はなく、上限は初期値の2倍までとする。また、HITを予防するため、投与開始2週間以内に複数回血小板数の検査を行う。以降は1~2カ月毎に検査を行う。

副作用対策

重大な副作用としては、ショック・アナフィラキシー様症状、出血、血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓症である。HITにはI型とII型があるが、I型は非免疫的機序によって起こり、血小板減少も軽度で自然回復するものである。約10%に起こるとされている。しかし、II型は血小板第4因子とヘパリン複合体に対する自己抗体が出現することにより、血小板が活性化され、血小板数が投与前の50%以下に減少、もしくは10万/μL以下に減少し、動脈血栓症(脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、下肢血栓症等)を引き起こす。症状としては、意識の低下、片側のまひ、手足のまひ、息苦しい、下肢のむくみなどである。頻度は0.5~5%程度であるが、重篤であるので注意を要する。すぐヘパリンを中止し、抗トロンビン薬(アルガトロバン)を投与する⁴⁾。HIT II型はHIT抗体の検査で確定する。HIT II型は、ヘパリン投与開始後2週間以内に起こることが多いので、投与開始2週間以内に複数回血小板数の検査を行うことが求められている。

その他の副作用として、過敏症、皮膚障害、肝酵素上昇、骨粗鬆症、投与部位の発赤、腫脹、硬結、瘙痒感、局所の疼痛性血腫等がみられる。また、ヘパリン自己注射を行った血栓性素因を持つ妊婦317例を対象とした後ろ向き調査において、AST・ALT上昇13.2%、注射部位瘙痒感10.1%、注射部位腫脹3.8%、刺入部位以外の出血1.3%、刺入部位出血0.3%、骨量減少0.3%が認められたことが報告されている⁵⁾。自己注射を行う場合は適切な指導のもと慎重に投与していただきたい。

保険請求に関して

ヘパリン在宅自己注射は、あくまでも血栓性素因や血栓症既往のある患者に対する血栓症予防が保険適用であり、ただ単に不育症・反復流産では保険診療できないことに留意していただきたい。また、在宅自己注射を開始した場合、1カ月に1回在宅自己注射指導管理料820点と注入器用注射針加算130点が請求できるが、カルテに指導内容を必ず記載した上で請求して欲しい。

おわりに

欧米ではヘパリン在宅自己注射が一般的な治療となっているが、平成24年1月からわが国でもヘパリン在宅自己注射が保険適用された。血栓症予防としてワルファリンが使用できない妊婦や何らかの理由でワルファリンが使用できない患者にとっては毎日朝夕の2回ヘパリン注射のため通院することがなくなり、大きな負担が軽減された。本稿では「ヘパリン在宅自己注射の適応と指針」を解説したが、是非適応を厳格にして正しい使用方法を徹底し、安全な管理に努めていただきたい。

文 献

- 1) ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針. 公益社団法人日本産科婦人科学会, 公益社団法人日本産婦人科医学会, 日本産婦人科・新生児血液学会, 一般社団法人日本血栓止血学会, 2011
http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf
- 2) 池田康夫, 辻 肇, 宮田敏行, 他: ヘパリン在宅自己注射療法の指針(案). 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」平成19年度総括・分担研究報告書. 2008, 151-153
- 3) 辻 肇: 「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」に関するアンケート調査と改正指針. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」平成20年度総括・分担研究報告書. 2009, 111-119
- 4) Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al: Argatroban anti-coagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; **103**: 1838-1843
- 5) 齋藤 滋, 丸山哲夫, 田中忠夫, 他: 血栓性素因のある不育症に対するヘパリンカルシウム自己皮下注射の安全性についての検討. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 2011; **21**: 9-13

Application and Method of Heparin at Home Self-injection Therapy

Takao Kobayashi

Hamamatsu Medical Center, Shizuoka, Japan

Key words: heparin calcium, thromboprophylaxis, self-injection

A heparin calcium self-injection at home has been covered by insurance in Japan since January 2012. A big burden of going to the hospital of twice a day was reduced for pregnant women for whom warfarin could not be used for thromboprophylaxis or the patients for whom warfarin could not be used for other reasons. Patients with thrombotic disorders and those with venous thromboembolism are able to use self-injection therapy. I hope to carry out the right usage thoroughly and to try for safe management.

(*J Jpn Coll Angiol* 2013; **53**: 167-170)

日本産婦人科医会共同プログラム

2. 症例から学ぶシリーズ—妊産婦救急疾患の管理—

1)重症妊娠悪阻に対する肺塞栓症とウェルニッケ脳症の予防

座長：順天堂大学
竹田 省浜松医療センター院長
小林 隆夫同愛記念病院
川端 正清

はじめに

妊娠悪阻とはつわり症状が増悪し、頻回な嘔吐のため脱水・飢餓状態になり、乏尿・代謝性アシドーシスなど多彩な症状がみられるものをいう。本症は妊娠5～6週から発症し妊娠16週頃までには自然治癒するものであるが、まれに重症化することがある。重症妊娠悪阻と妊産婦救急、とくに妊産婦死亡と関連するものは肺塞栓症(PE)とウェルニッケ脳症である。以下、両疾患の予防を中心に解説する。

I 肺塞栓症

静脈血栓塞栓症(VTE)はこれまでわが国では比較的稀であるとされていたが、生活習慣の欧米化や高齢化などに伴い近年急速に増加している。臨床的に問題となるのは、深部静脈血栓症(DVT)とそれに起因するPEである。PEはDVTの一部に発症する疾患であるが、一度発症するとその症状は重篤であり、わが国における重症PEの死亡率は20～30%とされている¹⁾。

日本産婦人科・新生児血液学会が行った1991年から2005年までの2回の全国調査(第1回調査：1991年～2000年²⁾、第2回調査：2001年～2005年³⁾)によると、妊産婦の場合、妊娠初期・妊娠後期・産褥期と3相性のピークがみられたが、第1回調査ではDVTは妊娠中発症と産褥期発症はほぼ同数、PEは80%弱が産褥期発症だったのに対し、第2回調査ではDVTの約80%が妊娠中発症、PEは産褥期発症が多いものの妊娠中発症も増加し、21世紀になってからは欧米と同様に妊娠中発症が激増していることが判明した。なかでも妊娠初期の発症が際立っている。妊娠初期の発症が多い理由は、①エストロゲンによる血液凝固因子の増加、②重症妊娠悪阻による脱水と安静臥床、③先天性凝固制御因子異常

Prophylaxis of Pulmonary Embolism and Wernicke Encephalopathy Caused by Severe Hyperemesis

Takao KOBAYASHI

Hamamatsu Medical Center, Shizuoka

Key words : Severe hyperemesis · Prophylaxis · Pulmonary embolism · Wernicke encephalopathy

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

の顕性化、さらには④妊娠初期からのプロテイン S(PS)活性の低下などが考えられる。日本人に最も多い先天性凝固制御因子異常はPS 欠乏症であるが、とくにPS 徳島変異のヘテロは、日本人の約55人に1人の保因者がいると推定されている。したがって、妊娠悪阻100人の患者を診ればほぼ2人はPS 欠乏症と考えられるわけで、正常経過でも妊娠初期からPS 活性が低下することに加え、もし重症妊娠悪阻で脱水と安静臥床を余儀なくされる場合は、強い血栓形成傾向となる。

近年、重症妊娠悪阻が契機と考えられる高齢妊婦の致死性PE が散見される。係争中の事例があるため詳細は差し控えるが、「重症妊娠悪阻は妊婦の致死性PE を起こし得る」ことに改めて注意を喚起したい。以下、実際の事例を参考に加工した事例を提示し解説する⁴⁾。

事例1

40歳代前半、2回経産婦。身長155cm、体重73Kg(BMI=30.4)

既往歴：9年前子宮外妊娠手術後にDVT 既往あり。

妊娠9週：産婦人科初診。初診時つわり症状はあったが、それほど強くはなかった。その後嘔吐するようになったが、受診せず。

妊娠10週：自宅で排便後に失神し、その後意識消失したため救急搬送となる。搬送直後に心肺停止したため蘇生術を行うも死亡。

事例1についての解説

➢VTE リスク因子として、高齢、肥満、DVT 既往が挙げられる。

➢今回妊娠中にVTE が発症する可能性が高いので、PS 活性等血栓性素因を含む血液凝固線溶系の精査を行い、最高リスク妊婦として妊娠初期から抗凝固療法を施行すべき妊婦である。

➢自院で対応できない場合は、初診時に高次医療機関へ妊娠管理を依頼すべきである。

➢VTE 最高リスク妊婦が嘔吐を来す場合は、脱水によりさらにVTE 発症の危険性が増大するので、ただちに受診するように指導すべきである。

➢救急搬送時および搬送後の治療方法に問題はなかったか。

事例2

30歳代後半、初産婦。身長158cm、体重80Kg(BMI=32.0)

妊娠8週：産婦人科初診。初診時つわり症状はあったが、尿ケトン体は陰性であった。血液検査施行して2週間後の受診を指示。

妊娠10週：その後嘔吐するようになりつわり症状が強くなったが、自己判断で自宅で安静にしていた。受診を翌日に控えた前夜(日曜日夜間)呼吸困難が出現したため、緊急受診した。補液を500mL 施行し、安静入院となった。ところが、翌朝トイレ歩行時に突然倒れ、心肺停止状態となった。ただちに蘇生しながら高次医療機関に搬送したが、死亡した。

事例2についての解説

➢VTE リスク因子として、高齢、肥満が挙げられるが、つわり症状がある場合は、たとえ初診時に異常がなかったとしても、特にVTE に注意することが肝要である。この時点では2週間後の受診で問題はない。

➢つわり症状が強くなったにもかかわらず自宅で安静にしていたことが問題である。異常があればただちに受診するように指導しておくべきであった。

➢VTE 高リスク妊婦が嘔吐を来し呼吸困難を呈する場合はただちにPE を疑い、血液検査、パルスオキシメータによる酸素飽和度の測定、酸素投与、ヘパリン静注等施行後、バイタルサインを観察しながら十分な補液を持続点滴すべきである。

>PEはトイレ歩行や排便・排尿などが誘因となつて発症することが多いので、動作時には特に注意が必要で、歩行時には付き添うべきである。

>しかし、PEの管理が自院で対応できない場合は、たとえ休日の深夜であっても高次医療機関へ搬送すべきである。

診断上のポイント⁴⁾⁵⁾

DVTの有無にかかわらずVTEリスク因子をもつ患者が下記症状を呈する場合はPEを疑う。

- 突発する胸部痛と呼吸困難、ショックを伴う心肺停止
- 軽い胸痛、息苦しさ、咳嗽、血痰など
- 酸素飽和度(SpO₂)の低下(90%以下)
- 歩行後やベッド上での体位変換、排便・排尿などが誘因となつてPEが発症することが多いので、動作時には注意が必要

PEの症状がみられたら血液検査(血算、血液凝固線溶系、生化学など)、胸部X線写真、心電図、パルスオキシメータ、動脈血ガス分析(PaO₂の低下、多呼吸のためPaCO₂の低下)、心エコー検査、造影CT、肺動脈造影、肺シンチ、下肢エコー検査(DVTの評価)等で診断する。

簡易かつ重要な検査は、パルスオキシメータによる酸素飽和度の測定である。もし、SpO₂が90%以下の場合はPEが発症している可能性が高いので、ただちにその後の確定診断・治療へと進まなければならない。90%以上95%以下は要注意であり、その後の状態を注意深く観察する。SpO₂90%はPaO₂60mmHgに相当するので、必要に応じて動脈血ガス分析も行う。緊急血液検査が可能であれば、血算、Dダイマー等の血液凝固線溶系検査を行う。SpO₂が90%以下でDダイマーが高値を示す場合は、超音波検査を行う。心エコー検査はベッドサイドで非侵襲的に短時間で検査可能であるため、極めて有用な検査である。PEでは右室負荷に伴う右房・右室の拡大、収縮期における心室中隔の左室圧排像・奇異性壁運動、三尖弁閉鎖不全、肺高血圧(肺動脈平均圧>20mmHg)などを認める。心エコー検査でPEが濃厚であれば、下肢エコー検査でDVTの有無を検索すべきである。

造影CTは、緊急時の検査として現在最も有用と考えられている検査法である。短時間で両肺から骨盤内、そして下肢に至るまで血栓の描出が可能であるため、超音波検査と共に確定診断のためには是非施行すべきである。肺動脈造影は、塞栓の部位と大きさを診るうえで非常に信頼度の高い検査法であり、血栓による血管内の陰影欠損像(filling defect)、血流途絶像(cut off)、壁不整などの所見が認められればPEの診断は確定する。重症PEで肺動脈内に血栓溶解薬を投与する必要がある場合や、カテーテル・インターベンションを施行する場合には緊急に施行する。

造影CTや肺動脈造影は、妊娠中発症の場合は被曝やヨード剤の胎児への影響を否定できないため、生命危機的な緊急時に行うべきである。妊婦の被曝に関する記載を産婦人科診療ガイドライン—産科編2011から抜粋すると、i)受精後10日までの被曝では奇形発生率の上昇はないと説明する、ii)受精後11日～妊娠10週での胎児被曝は奇形を発生する可能性があるが、50mGy未満では奇形発生率を増加させないと説明する、iii)妊娠10～27週では中枢神経障害を起こす可能性があるが、100mGy未満では影響しないと説明するとなっており、それぞれエビデンスレベルBでの推奨である⁹⁾。被曝に関係する検査法で最も被曝線量が大きいのは大腿動脈ルートによる肺動脈造影で最大3.74mGyであるため、重症のPE症例では造影CTも肺動脈造影も差し支えないと思われる。

管理上の注意点⁴⁾⁵⁾

VTEの家族歴・既往歴を有する妊婦、抗リン脂質抗体陽性の妊婦はいうまでもなく、高齢や肥満妊婦などはリスクが高い、さらに重症妊娠悪阻で安静を余儀なくされ、あるいは嘔吐を繰り返す妊婦に対しては十分な補液を行い、脱水の予防に努めることが肝要である。ヘマトクリット値や尿中ケトン体測定のみならず、適宜Dダイマー測定や下肢超音波検査を実施し、場合によっては弾性ストッキングを着用し、DVTの予防に努める。なお、VTEの家族歴・既往歴、または血栓性素因を有する妊婦は妊娠初期からの抗凝固療法を施行すべきである。平成24年1月からはヘパリンカルシウムによるヘパリン自己注射が保険適用されており、1回5,000単位を1日2回皮下注射が推奨される。

救命のためまず行うべきこと

- 前述の症状がみられたら、まずPEを疑う
- 酸素投与
- 未分画ヘパリン静注(ヘパリンナトリウム5,000~10,000単位)
- 高次医療センターやICUへ速やかに移送し、循環器専門医、麻酔科医、放射線科医などによる集学的治療

● 家族への連絡と説明

再発予防に向けての注意事項

- > 妊娠初期はつわり(妊娠悪阻)により脱水傾向になりやすい
- > この時期はDVTのできやすい時期であり、十分な飲水、補液を心掛ける必要がある
- > 高齢や肥満妊婦では特に注意が必要
- > 既往歴・家族歴の聴取が重要

たかが妊娠悪阻とあなどることなく、重症妊娠悪阻もウェルニッケ脳症とともに妊産婦死亡の原因となりうることを理解したうえで診療にあたってほしい。なお、妊娠中にPEが発症したとしても、適切な診断と治療を行えば正常分娩は可能であり、敢えて帝王切開を行う必要はないことも付け加えておく。

II ウェルニッケ脳症

ウェルニッケ脳症は重症妊娠悪阻による食事摂取不能およびその治療にあたっての十分なビタミンB1不足が原因とされ、眼球運動障害・失調性歩行・意識障害等を呈する疾患である。1979年~1996年のわが国の報告例50例をまとめた兼子らの報告によると、発症時期：平均13.9週、発症年齢：平均28.6歳、分娩歴：初産婦16例(36%)、経産婦28例(64%)、重症妊娠悪阻既往率：42%、妊娠悪阻症状出現から発症までの期間：平均5.2週、発症時ビタミンB1値：正常値23%、非妊時から発症までの体重減少：平均13.6Kgであった。また、死亡は2例にみられ、93%に神経学的後遺症がみられたという⁷⁾。

事例⁸⁾

20代前半、2回経妊1回経産婦。前回分娩時も初期に悪阻症状強く約7kgの体重減少があり、外来で点滴治療を受けていた。

既往歴および家族歴：特記すべきことなし

現病歴：妊娠8週頃から悪阻症状は出現していたが、スポーツドリンクが摂取できることを理由に自己判断で経過観察し、以後一度も受診せず。

妊娠12週4日：1か月にわたる摂食不能と非妊時より14kgの体重減少を主訴に近医を再診。重症妊娠悪阻の診断にて同日入院し、糖液を中心とした1日2,000mLの輸液療法が開始された。

妊娠13週1日：四肢脱力および開眼凝視症状が出現したため、大学病院に緊急搬送。

入院時所見：身長156cm，体重38.5kg(非妊時53kg)。顔貌は無欲状で開眼凝視および眼球突出を認めた。ビタミンB1は12ng/mLと低値。

神経学的所見：JCS I-3-Aの見当識障害があり，全方向での注視眼振を認めた。四肢に軽度の筋力低下と筋把握痛あり，下肢で深部腱反射消失と病的反射が出現。

頭部MRI所見：T2強調画像で視床内側に中程度の高信号域を認め，乳頭体はやや小さく，内部に高信号域が存在。ウェルニッケ脳症を疑った。

入院後経過：ただちにビタミン剤の大量補給を開始。総合ビタミン剤であるピタメジン®，ビタミンB1製剤であるヌトラゼ®，アリナミンF注®を使用し，入院当日にはビタミンB1を1日あたり200mg，翌日からは1日あたり900mgの連日静脈内投与，低糖液補液とビタミン剤の投与により，速やかに神経症状の改善が認められた。

妊娠13週3日：自発的な摂食は不可能であったため中心静脈栄養管理(IVH)とし，ビタミンB1は高カロリーによる消費を考え，1日あたり600mgを連日静脈内投与。その後悪阻症状は徐々に軽快した。

事例についての解説

➤前回妊娠時にも妊娠悪阻のため体重減少と点滴治療を受けていた既往があるため，今回妊娠時にも同様なことが予想される。今回初診時に異常があればただちに受診するように指導しておくべきであった。

➤近医入院時には，14kgの体重減少がある重症妊娠悪阻であったため，十分量のビタミンB1の補充が望ましかった。

➤神経症状が出現してから大学病院へ搬送したのはよい判断であり，その後の診断・治療は理想的なものであったため，救命できたものとする。

管理上の注意点

ビタミンB1は糖質代謝の補酵素(解糖系ではグルコース→ピルビン酸→アセチルCoAと変化してTCA回路へと進むが，ビタミンB1はこのピルビン酸からアセチルCoAへの変化の過程に必須)であるため，重症妊娠悪阻の栄養障害に対して中心静脈栄養で高張糖液を輸液するとビタミンB1が大量に消費され，ウェルニッケ脳症を誘発しかねない。したがって，通常は50~100mg/日のビタミンB1を予防的に投与するが，高カロリー輸液の場合は250~500mg/日の投与も念頭におき，血中ビタミンB1濃度(正常範囲20~50ng/mL)を測定しながらビタミンB1不足にならないように注意することが肝要である。

さらに，いかなる治療を行っても症状の改善が得られず，栄養障害・代謝障害が増悪する症例においては人工妊娠中絶を考慮せざるを得ない。

おわりに

日本産婦人科医会で行っている偶発事例報告事業や妊産婦死亡報告事業によれば，PEは妊産婦死亡の約12%にみられるが，ウェルニッケ脳症での妊産婦死亡は近年報告がみられない。しかし，重症妊娠悪阻は治療の如何によっては死に至ることもあり得ることを銘記し，その予防および治療に努めていただきたい。

《参考文献》

1. 小林隆夫. 静脈血栓塞栓症ガイドブック改訂2版. 小林隆夫(編), 東京: 中外医学社, 2010: 1-252
2. 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 他. 産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓

- 塞栓症—1991年から2000年までの調査成績—, 日産婦新生児血会誌 2005; 14: 1—24
3. 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 他. 産婦人科血栓症調査結果2001-2005. 日産婦新生児血会誌 2008; 18: S3—S4
 4. 小林隆夫. 妊娠悪阻からの肺塞栓症. 周産期医学 2013; 43: 61—63
 5. 小林隆夫. 研修コーナー. 妊産婦死亡報告からみた母体安全への提言 4)肺血栓塞栓症. 日産婦誌 2012; 64: N418—N424
 6. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編集・監修. 産婦人科診療ガイドライン—産科編2011. CQ103妊娠中の放射線被曝の胎児への影響についての説明は? 東京: 日本産科婦人科学会, 2011; 12—15
 7. 兼子和彦, 竹内正人. 妊娠悪阻に伴う Wernicke-Korsakoff 症候群. 1997年厚生省心身障害研究班報告. 199—200
 8. 和田麻美子, 星 和彦, 他. 重症妊娠悪阻から Wernicke 脳症を発症した1症例. 日産婦関東連会報 2002; 39: 375—380

妊婦の静脈血栓塞栓症

小林隆夫

浜松医療センター／こばやし・たかお

はじめに

静脈血栓塞栓症 venous thromboembolism (VTE)はわが国においては発症頻度が少ないと考えられていたが、生活習慣の欧米化や高齢化社会の到来などの理由により近年その発症数は急激に増加している。妊娠中は、①血液凝固能亢進、線溶能低下、血小板活性化、プロテインS(PS)活性低下、②女性ホルモンの静脈平滑筋弛緩作用、③増大した妊娠子宮による腸骨静脈・下大静脈の圧迫、④帝王切開などの手術操作による骨盤内静脈の血管内皮障害および術後の臥床による血液うっ滞、などの理由でVTEが生じやすい¹⁻³⁾。

疫学・病態

わが国の調査では、妊娠初期と後半期および産褥期に3相性のピークを示し、特に最近では妊娠初期の発症が増加している⁴⁾。近年死亡率は減少しているが、日本産婦人科医会で行っている妊産婦死亡報告事業によれば、肺塞栓症は妊産婦死亡の約12%にみられる^{2,3)}。妊娠初期の発症が多い理由として、①エストロゲンによる血液凝固因子の増加、②重症妊娠悪阻による脱水と安静臥床、③先天性凝固制御因子異常の顕性化、④妊娠初期からのPS活性の低下、などが考えられる。高リスク妊婦は、血栓症の家族歴・既往歴に加え、高齢妊娠(35歳以上)、肥満(妊娠後半期のBMI 27以上)、長期ベッド上安静、帝王切開術後、習慣流産(不育症)・子宮内胎児死亡・子宮内胎児発育不全・

常位胎盤早期剝離などの既往、血液濃縮(妊娠後半期のヘマトクリット37%以上)、卵巣過剰刺激症候群、著明な下肢静脈瘤などである¹⁻³⁾。

予 防

妊娠中にVTEが発症した場合は積極的に抗凝固療法を行い、軽快した後は弾性ストッキング着用、十分な水分補給、下肢運動を励行し、再発予防に努める¹⁻³⁾。VTE未発症でも、VTEの既往歴や血栓性素因を有する妊婦は妊娠初期からの予防的抗凝固療法を施行する。現在はヘパリンカルシウムによるヘパリン自己注射が保険適用されており、上記の妊婦に対しては1回5,000単位、1日2回皮下注射(低用量未分画ヘパリン)を妊娠中から分娩前まで行う⁵⁾。

産褥期VTE予防の基本は理学的予防法(早期離床、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法など)であるが、高リスク妊婦には抗凝固薬を使用する。妊娠中よりヘパリンを使用していた妊婦では、分娩時に一旦ヘパリン投与を中止し、分娩後に止血を確認したら早期にヘパリン投与を再開、その後、ワルファリンに切り替える。なお、産褥期には未分画ヘパリンとワルファリン以外に低分子量ヘパリン(エノキサパリン)および選択的Xa阻害薬(フォンダパリヌクス)もVTEの発現リスクの高い腹部手術後の使用に保険適用されている。両者とも高リスクの帝王切開術後に使用可能である¹⁻³⁾。

おわりに

近年は予防効果の浸透により妊産婦死亡例は

-
- 妊婦の VTE は、妊娠初期と後半期および産褥期に 3 相性のピークを示すが、最近では妊娠初期の発症が増加している。
 - 妊娠中に VTE が発症した場合は積極的に抗凝固療法を行い、軽快した後は再発予防に努める。
 - 妊娠中の予防的抗凝固療法としては、ヘパリンカルシウムによるヘパリン自己注射が推奨される。
 - 産褥期 VTE 予防の基本は理学的予防法であるが、高リスク妊婦には抗凝固薬を使用する。
-

減少してきたが、高リスクの妊産婦を確実に抽出し VTE 予防を推進することを基本として、VTE の早期発見・早期治療にも努めてほしい。

文 献

- 1) 小林隆夫編：静脈血栓塞栓症ガイドブック改訂 2 版，中外医学社，東京，p.1-252, 2010
- 2) 小林隆夫：研修コーナー，妊産婦死亡報告からみた母体安全への提言 4) 肺血栓塞栓症，日本産科婦人科学会誌 64 (9) 別冊：N418-N424, 2012
- 3) 小林隆夫：妊娠時の血栓症の予防・治療，産科と婦人科 80 (1)：77-83, 2013
- 4) 小林隆夫ほか：産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症—1991 年から 2000 年までの調査成績—，日産婦新生児血会誌 14 (2)：1-24, 2005
- 5) 小林隆夫：ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針，Int Rev Thromb 8 (1)：78-81, 2013

静脈血栓塞栓症発症の予知と早期診断

Prediction and early diagnosis of venous thromboembolism

小林隆夫

● はじめに

静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism; VTE)の形成にはVirchowの3徴として知られる血液凝固能の亢進, 血流のうっ滞, 血管壁の損傷の3つの因子が関与しており, それらの要因も多岐にわたる。VTEの予知に関して重要なことは, まずVirchowの3徴に関するVTEの危険因子をもつ患者(先天性, 後天性), VTEの既往歴・家族歴をもつ患者を抽出することがあげられる(表)¹⁾。われわれは入院患者に対し入院時や術前にこれらのリスクを評価し, 適切なVTE予防対策を講じなければならない。一方, 血栓の形成には血液凝固亢進が重要であるため, 過凝固状態を把握するために血液凝固線溶系マーカーを測定し, 例えば, D-dimerが基準値以上の場合には下肢超音波検査で深部静脈血栓症(deep vein thrombosis; DVT)の有無を検索するなどの試みもなされている。しかし, D-dimerは血液凝固とそれに続いて起きる線溶亢進の結果生じる分子マーカーであり, この値をもってVTEの予知を行うことはできない。真のVTE予知は, VTE危険因子をもつ患者が, まだ血栓ができる前の段階で明らかに血液凝固亢進状態であることを捉えなければならないが, 現時点では発症を予知できるような有効な血液凝固学的指標はない。

● 活性化プロテインC(APC)抵抗性

長年, 白人のVTEの遺伝的背景としてはfactor V Leiden-R506Q(ライデン変異)が目目され, 一方日本人ではこの変異がないために白人のVTE発症率は日本人の発症率に比べて高いと信じられてきた。ところが, 徳島県でプロテインS(PS)に関する遺伝子変異が発見され, その後の研究の蓄積により日本人におけるprotein S-K196E mutation(PS徳島変異)は欧米人の約5~10倍も多く, 日本人DVT患者の31%がこの変異をもっていたこと²⁾, および

日本人におけるPS徳島変異は欧米人の約10倍も多く, 日本人DVT患者のオッズ比は5.58で, このヘテロ保有者は一般人口の約55人に1人存在する計算になることが判明した³⁾。つまり近年では, 日本人は白人に比べてVTE発症率は少ないという認識を改めなければならなくなってきたのである。ライデン変異では第V因子に先天異常があるためAPCによる分解が遅れ(activated protein C resistance; APC抵抗性), 一方, 日本人ではPSの変異によりやはり第V因子などの分解が遅れるので, どちらの場合にもAPC抵抗性が起こることになる。APC抵抗性はこれら先天性血栓性素因以外に経口避妊薬服用や妊娠, 抗リン脂質抗体症候群, 悪性疾患などによっても後天的に起こることが報告されている⁴⁾⁵⁾。

● 活性化プロテインC感受性比(APC-sr)とPS比活性

浜松医療センターでは入院患者, 特に術前患者において内因性トロンビン産生能(endogenous thrombin potential; ETP)に基づく, 活性化プロテインC感受性比(activated protein C sensitivity ratio; APC-sr)を測定し, 後天性APC抵抗性の状態を把握する研究を行っている。同時にPS抗原・活性も測定し, APC-srとPSとの関連性, およびPS抗原とPS活性の比活性からVTEの予知が可能であるかどうか検討したので紹介する。ETPとは, 合成基質(S-2238)を用いて血漿中のトロンビン産生を経時的に測定する方法で, 現在では合成基質に代わり蛍光基質(ZGGR-AMC)を用いた測定法となっている。すなわち, クエン酸加血漿にリン脂質, ヒトリコンビナント組織因子を添加し37℃加温の後, 蛍光基質およびCaCl₂を添加し外因系凝固反応を惹起する。生成されたトロンビンは蛍光基質の発色基を切断し, その後アンチトロンビンにより中和され, 反応が終結する。一部トロンビンは α_2 マクログロブリンとも結合し, 蛍光基質との反応を続けるため, コン

浜松医療センター
Hamamatsu Medical Center
Takao Kobayashi

表 静脈血栓塞栓症の危険因子

	後天性因子	先天性因子
静脈血うっ滞	長期臥床 肥満 妊娠 心肺疾患(うっ血性心不全, 慢性肺性心など) 全身麻酔 下肢麻痺 下肢ギプス包帯固定 下肢静脈瘤	
静脈壁損傷 (血管内皮障害)	各種手術 外傷, 骨折 中心静脈カテーテル留置 カテーテル検査・治療 血管炎 抗リン脂質抗体症候群 高ホモシステイン血症	高ホモシステイン血症
血液凝固能亢進	悪性疾患 妊娠 各種手術, 外傷, 骨折 熱傷 薬物(経口避妊薬, エストロゲン製剤など) 感染症 ネフローゼ症候群 炎症性腸疾患 骨髄増殖性疾患, 多血症 発作性夜間血色素尿症 抗リン脂質抗体症候群 脱水	アンチトロンビン欠乏症 プロテインC欠乏症 プロテインS欠乏症 プラスミノゲン異常症 異常フィブリノゲン血症 組織プラスミノゲン活性化因子インヒビター増加 トロンボモジュリン異常 活性化プロテインC抵抗性(Factor V Leiden*) プロトロンビン遺伝子変異(G20210A*)

*日本人には認められていない

(文献1より改変引用)

ピュータ解析によりその影響を除外する。このような蛍光基質の水解反応を1次微分した曲線がトロンビン産生曲線であり、そのarea under the curve(AUC)をETPとして算出する。本測定系にAPCを添加・反応させることでETPを抑制することができるため、患者血漿と正常男性コントロール血漿にそれぞれ8.7nMのAPCを添加した際のETPの抑制率を比で表したものをAPC-srとして算出する(図1)。

浜松医療センターの入院患者において、倫理委員会承認された本研究に同意が得られた患者血漿のETPおよびAPC-srを測定するが、同時にまた、PS抗原(totalとfree)およびPS活性(シノテスト法)、さらにまた、従来のVTEマーカーであるD-dimer(ナノピアDダイマー)、フィブリ

ンモノマー複合体(SF:ナノピアSF)も測定して個々の相関を検討した。手術予定患者は、術前(入院時)、術後1日、(術後4日)、術後7日、術後14日もしくは退院前の4~5回の採血となる。なお、研究対象患者は、入院時(手術前)および退院前に超音波検査でDVTの有無を検索し、臨床経過の参考にした。さらに、研究に同意が得られたVTE患者も同様に測定し、陽性対象として解析した。

● VTEの予知と早期診断

現時点での研究結果の概要を下記に示す。

1. SFとD-dimer: SFは凝固亢進のマーカーであり、D-dimerは凝固および線溶亢進のマーカーであるが、整形外科症例、悪性腫瘍症例、産科症例では術前D-dimer値

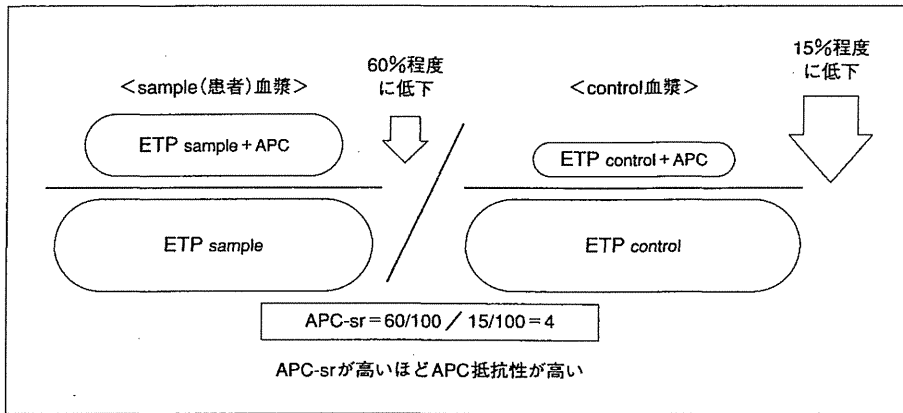


図1 活性化プロテインC感受性比(APC sensitivity ratio: APC-sr)の測定
 APC抵抗性の有無を判定する検査法。ETP測定時にAPCを添加し凝固を抑制(controlで15%程度)。ETP抑制の程度をcontrol血漿との比で算出。
 ETP: endogenous thrombin potential

はいずれも高値で、慢性の凝固線溶亢進を反映していた。術前SF値は産科症例では高値であるが、整形外科症例、悪性腫瘍症例ではやや高値に過ぎなかった。産科では特に凝固亢進が強いと考えられる。

2. PS比活性: PS抗原と活性が乖離(比活性<0.7)している症例には、VTE症例が多く含まれていた。VTE症例19例中5例(肺塞栓症16例中4例)と術後DVTを発症した1例は比活性0.7未満、PS活性60%未満であり、II型PS欠乏症が疑われた。また、VTE症例と非VTE症例のcut-off値は0.72であった。

3. APC-sr: VTE症例14例(肺塞栓症10例を含む)の抗凝固薬使用前に測定したAPC-srは 2.92 ± 1.47 であり、抗凝固薬使用後のVTE症例($p < 0.01$)、整形外科症例($p < 0.01$)、悪性腫瘍症例($p < 0.01$)のAPC-srと比べ有意に高値を示した。また、VTE症例と非VTE症例のcut-off値は2.0(非妊婦は1.6)であった。なお、術後DVTを発症した1例は2.76と高値であった。

4. APC-srは、Free PS抗原およびPS活性との間に負の相関が、SFとの間に正の相関がみられたが、D-dimerとの間には相関性を認めなかった。したがって、APC抵抗性という視点からみると、D-dimerはVTEの予知には適さず、SFのほうが予知(もしくは、早期診断)に適していると考えられた。

5. APC-sr(cut-off値; 2.0, 非妊婦; 1.6)、およびPS比活性(cut-off値; 0.72)がVTE高リスク患者のVTE予知に寄与する可能性が示唆された。

6. 将来は患者個人が有する血栓形成能でリスク判定し、適切な抗凝固薬使用によるVTE予防を行うことが理想的である。

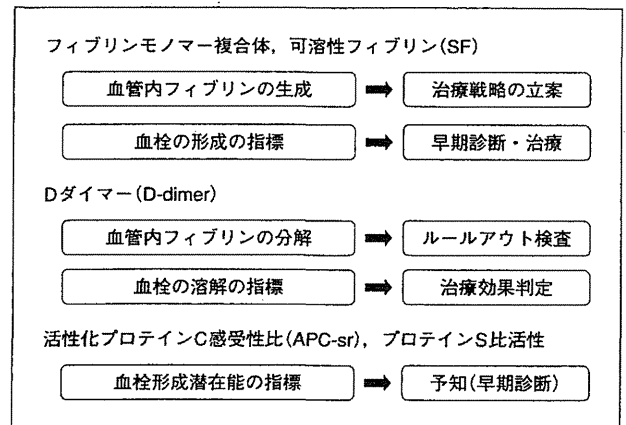


図2 静脈血栓塞栓症における凝固線溶系マーカーの役割

● 現時点での結論

図2にVTEにおける凝固線溶系マーカーの役割を示したが、VTE高リスク患者のAPC-srおよびPS抗原とPS活性の比活性測定がVTE予知に寄与する可能性が判明した。この方法はいまだどの施設でも臨床応用されていないが、将来的に日常臨床で応用されれば入院患者におけるVTEの予知が可能であり、PS異常症患者のスクリーニングをはじめ内科入院患者や術後患者のVTE予防として最適な抗凝固薬使用が推奨でき、予防可能な院内死亡減少に大いに寄与できると期待される。

なお、本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」(主任研究者: 村田満/慶應義塾大学教授)から補助を受けて行っている。

文 献

- 1) 安藤太三, 伊藤正明, 應儀成二, ほか: 肺血拴塞栓症および深部静脈血拴症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン(2009年改訂版). 日本循環器学会ホームページ (<http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>)
- 2) Kinoshita S, Iida H, Inoue S, et al: Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. *Clin Biochem* 2005; 38: 908-915
- 3) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, et al: Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood* 2006; 107: 1737-1738
- 4) Sugimura M, Kobayashi T, Kanayama N, Terao T: Detection of marked reduction of sensitivity to activated protein C prior to the onset of thrombosis during puerperium as detected by endogenous thrombin potential-based assay. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1364-1365
- 5) Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, et al: Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97: 233-238

深部静脈血栓症 / 肺塞栓症

小林 隆夫



当直医への call

- ◆ 婦人科術後患者が、下肢痛・腫脹、胸痛・呼吸困難などを呈した場合。
- ◆ これらの症状が初回歩行、ベッド上での体位変換、排便・排尿時にみられた場合。
- ◆ callの際に、酸素飽和度 (SpO₂) が 90% 未満なのか、心肺停止状態であるか否かなどのバイタルサイン情報が重要。

疾患の概要

静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism : VTE) は、これまでわが国では比較的稀であるとされていたが、生活習慣の欧米化などや高齢化に伴って近年急速に増加し、その発症頻度は欧米に近づいている¹⁾。VTEで臨床的に問題となるのは、深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) とそれに起因する肺塞栓症 (pulmonary embolism : PE) である。PEはDVTの一部に発症する疾患であるが、一度発症するとその症状は重篤であり、致命的となることが多いので、急速な対処が必要となる。

日本産婦人科・新生児血液学会の1991～2005年の2回にわたる全国調査^{2,3)}によれば、婦人科疾患では良性・悪性問わずVTEの術前発症の増加が顕著になっており、特に卵巣癌術前発症例が多い。さらに、卵巣癌では術前・術後を通じても突出して多く、術後長期にわたって発症がみられている。

卵巣癌患者の術前にVTEが多い理由としては、①多量腹水のため脱水になる、②自宅で安静にな

表 1 ● 婦人科領域における静脈血栓塞栓症のリスク因子

- 卵巣癌手術：術前発症に特に注意を要する
- 子宮体癌・子宮頸癌手術：特にリンパ節郭清施行例
- 巨大子宮筋腫・巨大卵巣腫瘍手術：術前発症にも注意
- 腹腔鏡下手術：特に長時間の気腹式
- 骨盤内高度癒着の手術
- 碎石位の手術：特に長時間のもの
- ビル服用者や閉経後のホルモン補充療法施行婦人など

(文献1より引用)

りがちである、③癌細胞量が桁違いに多い、④癌組織から産生される組織因子が多い、などが考えられる。また、卵巣癌患者の術後にVTEが多い理由としては、①根治術では手術侵襲度が高い、②手術時間が長い、③リンパ節郭清を行う、④輸血が多くなりがちである、⑤長期にわたり化学療法を行う、などが考えられる。このことは血栓症発症のVirchowの3徴、すなわち、血液凝固能の亢進、血流のうっ滞、血管内皮障害のすべての要因を満たしていることになる。

なお、表1¹⁾に婦人科領域におけるVTEのリスク因子を示す。

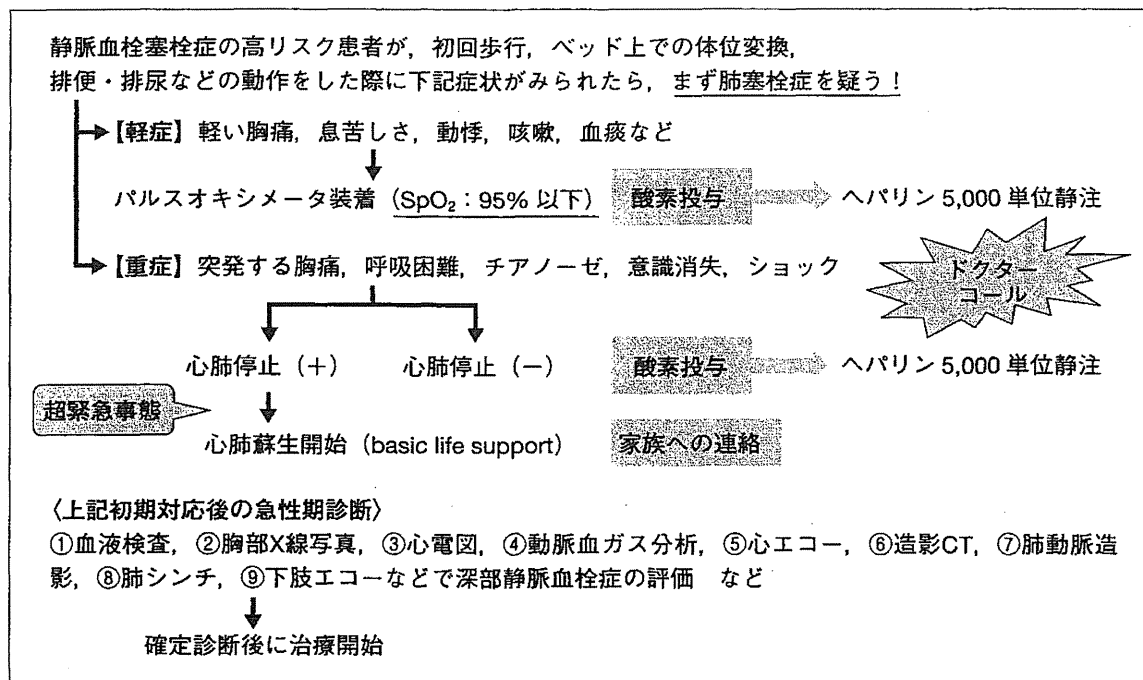
ファーストコンタクト時の Check Point

● VTE リスクはどうか

悪性腫瘍、特に卵巣癌患者でないかどうかをチェックする。

● 症状はどうか

DVT疑いであれば、左右の確認と下肢痛や腫脹の有無、PE疑いであれば、下記症状の有無を確認する。注意深い臨床症状の観察が最も重要。



(文献 4 より引用して作成)

- ・突発する胸痛と呼吸困難，チアノーゼ，意識消失，ショックを伴う心肺停止 ⇒超緊急事態：医師召集！
- ・軽い胸痛，息苦しさ，動悸，咳嗽，血痰など。
- ・SpO₂の低下（95%以下は要注意，90%以下ではほぼ確実）。
- ・初回歩行後やベッド上での体位変換，排便・排尿などが誘因となっているかどうか。経過観察でよい場合は下記のとおり。
- ・意識状態：呼びかけに反応する。
- ・呼吸状態：呼吸はしている。SpO₂は95%以上ある。
- ・循環状態：血圧は維持されている。心拍は正常である。
- ・DVTの有無：下肢は腫れていない。
バイタルサインに異常がなくても，VTEの疑いが強ければ早期に診断して治療する。

必要な検査

PEの症状がみられたら，血液検査（血算，血液凝固線溶系，生化学など），胸部X線写真，心

電図，パルスオキシメータ，動脈血ガス分析（PaO₂の低下，多呼吸のためPaCO₂の低下），心エコー検査，造影CT，肺動脈造影，肺シンチ，下肢エコー検査（DVTの評価）などで診断する（図1）⁴⁾。

当直時間帯で重要な検査は，パルスオキシメータによる酸素飽和度の測定である。もし，SpO₂が90%以下の場合にはPEを発症している可能性が高いので，ただちにその後の確定診断・治療へと進まなければならない。90%以上95%以下は要注意であり，その後の状態を注意深く観察する。SpO₂90%はPaO₂60mmHgに相当するので，必要に応じて動脈血ガス分析も行う。

緊急血液検査が可能であれば，血算，D-dimerなどの血液凝固線溶系検査を行う。術後のD-dimer値は高値で推移するが，術後4日目以降は低下傾向にあり，術後7～14日目にかけて正常値に復する。しかし，悪性腫瘍の場合は7日目以降にも再上昇する場合があり，D-dimerのみでは診断精度は低い。ただし，D-dimerが急上昇した場合はVTE疑いが濃厚である。

SpO₂が90%以下でD-dimerが高値を示す場

合は、超音波検査を依頼する。心エコー検査はベッドサイドで非侵襲的に短時間で検査可能であるため、きわめて有用な検査である。PEでは右室負荷に伴う右房・右室の拡大、収縮期での心室中隔の左室圧排像・奇異性壁運動、三尖弁閉鎖不全、肺高血圧（肺動脈平均圧 >20 mmHg）などを認める。心エコー検査でPEが濃厚であれば、下肢エコー検査でDVTの有無を検索すべきであるが、重症PEの場合は、治療が一段落してからの評価でよい。

造影CTは、緊急時の検査として現在最も有用と考えられている検査法である。短時間で両肺から骨盤内、そして下肢に至るまで血栓の描出が可能であるため、超音波検査とともに確定診断のためにはぜひ施行すべきである。当直時間帯であっても生命に危険が及ぶと判断した場合は、緊急で検査すべきである。ただし、軽症の場合は日勤帯の検査で差し支えない。

肺動脈造影は、塞栓の部位と大きさを診るうえで非常に信頼度の高い検査法であり、血栓による血管内の陰影欠損像（filling defect）、血流途絶像（cut off）、壁不整などの所見が認められれば、PEの診断は確定する。重症PEで肺動脈内に血栓溶解薬を投与する必要がある場合や、カテーテル・インターベンションを施行する場合には、当直時間帯であっても緊急に施行する。ただし、軽症の場合や造影CTで診断できれば検査は不要である。

病態の把握

DVTのみでPEを合併していないのか、DVTの有無にかかわらずPEが発症しているのかによって、対応は根本的に異なる。DVTの臨床症状の有無と程度、さらにはPEの臨床症状の有無とその重症度をしっかり把握することが、特に当直時間帯の対応を左右することになる。

DVTのみでPEを合併していない場合は、パルスオキシメータを装着し、バイタルサインを持続的にチェックしながら以下に述べる未分画ヘパリン静注を行い、日勤帯の精査に臨めばよい。

PEを発症している場合でも、軽症でバイタルサインが安定している場合はこれと同様の対応でよいが、重症PEの場合は当直時間帯にかかわらず上級医をはじめ循環器科医などの他科医師、さらには臨床検査技師や臨床工学技士などにも応援を頼み、夜間であっても必ず家族に連絡する。

治療の概要

わが国の急性PEの死亡率は20~30%とされ、特に心原性ショックを呈した症例ほど死亡率は高い。PEの治療の要点は、①急性期を乗り切れば予後は良好であるため、早期診断・治療が最も重要となること、および②循環動態が安定した例では再発に注意し、DVTへの迅速な対応が必要となること、である。

治療の基本は、呼吸および循環管理である。酸素投与下で、血圧に応じて薬物療法（塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ノルエピネフリンなど）を行う。しかし、治療の中心は薬物的抗血栓療法であり、重症度により抗凝固療法と血栓溶解療法とを使い分ける。出血リスクが高い場合には非永久留置型下大静脈フィルターやカテーテル治療によって薬物治療の効果を補い、重症例では経皮的心肺補助や外科的血栓摘除術も選択する。また、状態が許す限り早急に残存するDVTの状態を評価して、下大静脈フィルターの適応を判断する。図2⁵⁾に急性期の治療アルゴリズムの1例を示す。あくまでも基本的な考え方であり、個々の症例の病態や施設の状況に合わせて、柔軟に治療法を選択すればよい。

血圧・右心機能ともに正常である場合には、抗凝固療法を第一選択とする。抗凝固療法としては、未分画ヘパリン5,000単位を静注後、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が正常の1.5~2.5倍となるように調節して持続投与する。未分画ヘパリンに引き続きワルファリンの内服を開始し、以後リスク因子の種類に応じて投与を継続する。ワルファリンは、初めから3~5 mgを毎日1回服用し、数日間をかけて治療域に入れ、以後PT-INR（プロトロンビン時間の国際標準化