

図 2 ●急性肺塞栓症の治療アルゴリズムの 1 例

治療のアルゴリズムを示すが、あくまでも 1 例であり、最終的な治療選択は各施設の医療資源に応じて決定することを妨げるものではない。

DVT: 深部静脈血栓症, PCPS: 経皮的な心肺補助

(原図では肺血栓塞栓症となっているが、本図では肺塞栓症に統一した)

(文献 5 より引用)

比)が 1.5~2.5 となるように調節して維持量を服用する。投与期間は、可逆的な危険因子がある場合には少なくとも 3 か月間、特発性の場合には少なくとも 6 か月間、さらに先天性凝固異常症や発症素因が長期にわたって存在する患者、あるいは再発を経験した患者では、無期限に投与を継続する。

血圧は正常であるが右心機能障害を有する場合には、抗凝固療法のみでは予後の悪い場合が少なくなく、効果と出血のリスクを慎重に評価して、組織プラスミノゲンアクチベータによる血栓溶

解療法も選択肢に入れる。モンテプラゼの場合、13,750~27,500 IU/kg を約 2 分間で静注する。ショックや低血圧が遷延する場合には、禁忌例を除いて、血栓溶解療法を第一選択とする。これらの治療を行ったにもかかわらず不安定な血行動態が持続する患者には、カテーテル・インターベンション (カテーテル的血栓溶解療法、カテーテル的血栓破碎・吸引術、流体力学的血栓除去術) や外科的血栓摘除術を選択し、より積極的に肺動脈血流の再開を図る。患者救命のためには、診断・治療の流れのなかで患者の状態によって臨

機応変に躊躇なく治療を進めることが肝要である。

正確な病状の把握とそれに応じた正しい治療が、PE患者救命のためのすべてである。そのためには、VTEの高リスク患者には常に注意を払い、予防対策を遂行することが重要であるが、突発的に発症した場合でもPEを常に疑うことが診断の第一歩である。そして、PEが少しでも疑われたら、高次医療センターやICUへ速やかに移送し、循環器科医、麻酔科医、放射線科医、心臓血管外科医などによる集学的治療が必要である。

### 当直で行うべき処置と治療

●DVTのみの場合：下肢痛・腫脹があり、下肢超音波検査でDVTを認める

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、抗凝固療法として未分画ヘパリン5,000単位を静注後、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。酸素投与は不要。日勤帯で精査し、治療方針を決定する。

●PEが軽症で、血圧・右心機能ともに正常である場合

DVTのみの場合と同様に対応し、日勤帯で精査し、治療方針を決定する。なお、酸素は投与したほうがよい。

### ●重症PEの場合

ただちに応援医を頼み、呼吸および循環管理を徹底する。前述の抗凝固療法を基本とし、病態に応じて組織プラスミノゲンアクチベータによる血栓溶解療法、カテーテル治療や非永久留置型下大静脈フィルター留置、さらには経皮的心肺補助や外科的血栓摘除術も選択肢とする。

### Take Home Message

- ◆ 婦人科手術患者には、必ずVTEリスク評価を行う。
- ◆ 高リスク患者が下肢痛・腫脹、呼吸困難などの症状を呈したら、まずVTEを疑う。
- ◆ SpO<sub>2</sub>測定、酸素およびヘパリン投与を行い、緊急度に応じた治療を行う。

### ■ 文献

- 1) 小林隆夫(編著)：静脈血栓塞栓症ガイドブック，改訂2版，pp1-252，中外医学社，2010
- 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14：1-24，2005
- 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18：S3-S4，2008
- 4) 小林隆夫：肺血栓塞栓症，川崎市郎(編)，産科急変のシグナルとベスト対応，ペリネイタルケア2011年新春増刊，pp158-165，メディカ出版，2011
- 5) 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(2009年改訂版)，循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告)  
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_andoh\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf)

### ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針

出典

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年)  
[http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding\\_paper\\_07.pdf](http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf)

解説

小林隆夫  
Takao Kobayashi  
浜松医療センター 院長

#### ABSTRACT

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、①血栓性素因(先天性アンチトロンピン欠乏症, 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。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。

#### 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, 点状軟骨異常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2回の皮下注射が必要となる。1日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。

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<sup>1)</sup>」の結果を踏まえ, 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<sup>2)</sup>」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。

## 適応基準

ヘパリン在宅自己注射の適応疾患は、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。不育症・反復流産(2回以上の連続した流産)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<sub>2</sub>GPI複合体抗体、抗CL IgG、抗CL IgM、ループスアンチコアグulant検査のうち、いずれか1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(特に未成年者の場合)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、⑦HIT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、不明な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で、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5,000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5,000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℃)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出来ないが、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ヵ月毎に検査を行う。

## 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 $\mu\text{L}$ 以下に減少し、動静脈血栓症(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、抗トロンピン薬(アルガトロバン)を投与する<sup>3</sup>。HIT II型はHIT抗体の検査で確定する。

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、痒痒感、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%、注射部位痒痒感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<sup>4</sup>。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ヵ月に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。

## 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療法の適応と指針」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。

## REFERENCES

1. 池田康夫, 辻 肇, 宮田敏行, 小嶋哲人, 坂田洋一, 村田 満, 川崎富夫, 小林隆夫. 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;

pp.151-3.

2. 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年)  
[http://www.isoghn.jp/common/files/society/demanding\\_paper\\_07.pdf](http://www.isoghn.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf)

3. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al; ARG-911 Study Investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; 103: 1838-43.
4. 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.

## 肺塞栓症

小林 隆夫

静脈血栓塞栓症(VTE)はこれまで我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)とそれに起因する肺塞栓症(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、我が国における重症PEの死亡率は20～30%とされている<sup>1)</sup>。日本病理剖検輯報に収載された平成元～16年の剖検例468,015例から妊産婦死亡を抽出すると193例あり、死因別にみるとPEは25例(13.0%)で、羊水塞栓症、DICに次いで第3位であった。また、日本産婦人科医会では平成16年より偶発事例報告事業を行ってきたが、平成21年までの6年間で報告された111例の妊産婦死亡事例のうち、PEは14例(12.6%)であり、羊水塞栓症(含疑い)、出血に次いで第3位であった。さらに平成22年からは妊産婦死亡報告事業を単独で行っているが、平成22年の妊産婦死亡51例のうち、PEは6例(11.8%)で、羊水塞栓症、出血に次いで多かった。これらの報告をまとめると、日本での妊産婦死亡に占めるPEの割合は、近年では12～13%前後と推察される<sup>2)</sup>。

### 事例1概要

30歳代後半、初産婦。身長147 cm、体重59 kg (BMI 27.3)

既往歴：3回自然流産歴あり。

妊娠6週：無治療で妊娠して受診。抗核抗体陽性であるも、ループスアンチコアグラントは陰性であった。

こばやし たかお 浜松医療センター  
〒432-8580 静岡県浜松市中区富塚町 328  
E-mail address : tkoba@hmedc.or.jp

妊娠40週：妊娠中は順調に経過したが、妊娠40週CPDの診断にて帝王切開予定となっていたところ、前期破水したため緊急帝王切開となり、3,450 gの女児を娩出した。手術時間30分、出血量650 mLであったため、術中・術後とも弾性ストッキングによるVTE予防のみ行っていた。

産褥2日：帝王切開後50時間して初回歩行したが、トイレ歩行後に廊下で意識消失し倒れ、すぐ心肺停止となった。気管挿管・抗ショック療法等行うも、死亡。

### 事例1の解説

- ▷ VTEリスク因子として、高齢(35歳以上)、肥満、習慣流産があげられる。
- ▷ 習慣流産の場合、抗リン脂質抗体症候群であるかどうか確定診断すべきである。その結果、妊娠初期から抗凝固療法が必要になるかもしれない。
- ▷ この妊婦の手術後VTE予防対策としては弾性ストッキングのみの対応では十分とはいえない。
- ▷ 術後は早期に離床すべきであり、50時間後の初回歩行は遅すぎる。もし術後安静が長いのであれば、持続的に間欠的空気圧迫法を施行するか、抗凝固薬を施行すべきである。
- ▷ 初回歩行時に看護師が付き添うべきであったが、心肺停止後の対応に問題はなかったか。院内救急蘇生体制の見直しが必要である。

### 事例2概要

30歳代前半、1回経産婦。身長162 cm、体重80 kg (BMI 30.5)

既往歴：14年前より統合失調症の既往あり。

妊娠6週：今回は総合病院で健診施行していたが、妊娠経過は順調であった。向精神薬の服用は

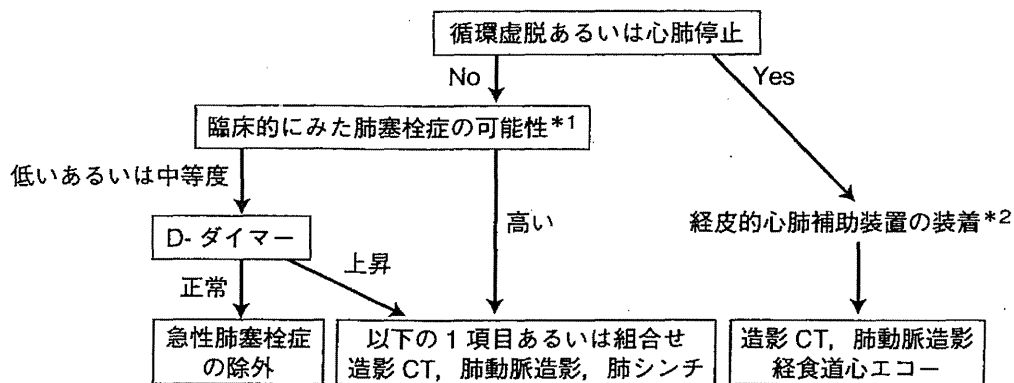


図1 急性肺塞栓症の診断手順<sup>4)</sup>

(原因では肺血栓塞栓症となっているが、本図では肺塞栓症に統一した)

肺塞栓症を疑った時点でヘパリンを投与する。深部静脈血栓症も同時に検索する

\*1: スクリーニング検査として胸部X線, 心電図, 動脈血ガス分析, 経胸壁心エコー, 血液生化学検査を行う

\*2: 経皮的心肺補助装置が利用できない場合には心臓マッサージ, 昇圧薬により循環管理を行う

続けていた。

**妊娠37週:** 妊娠37週時に精神状態不安定となり入院管理としていたが、38週時に症状悪化し経膈分娩不可能と判断、帝王切開にて2,890 gの男児を分娩した。術後不穏状態のため拘束を余儀なくされたため、予防的に未分画ヘパリン投与を術後4日間施行した。

**産褥12日目:** 突然呼吸困難、意識消失発作を認め、蘇生開始。PEと診断、血栓溶解等施行し一旦蘇生するも、再度心停止となり2日後に死亡。

#### 事例2の解説

- ▷ VTEリスク因子として、肥満、向精神薬服用、術後身体拘束があげられる。
- ▷ 術後未分画ヘパリンによるVTE予防を行ったことは評価されるが、4日間は短すぎたと思われる。通常は3～5日で十分であるが、肥満、向精神薬服用、術後身体拘束というリスク因子が継続する場合は、未分画ヘパリンにワルファリンを併用し、ヘパリン終了後は比較的長期間ワルファリンを投与したほうがよかったと思われる。
- ▷ 心肺停止後の対応に問題はなかったか。

#### ◆診断上のポイント<sup>2,3)</sup>

PEを疑うべき症状は次稿を参照していただきたいが、急性PEの診断手順を図1に示す<sup>4)</sup>。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が、分娩後では問題ない。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、50 mGy未滿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、100 mGy未滿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<sup>5)</sup>。被曝に関する検査法で最も被曝線量が大いなのは大腿動脈ルートによる肺動脈造影で最大3.74 mGy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<sup>2)</sup>。

#### ◆管理上の注意点<sup>2,3)</sup>

表<sup>2)</sup>に示すVTEのリスク因子をもつ妊婦に対しては、きちんとリスク評価を行い、状況に応じたVTE予防対策を施行することが重要である。しかし、どんなに予防してもPEは発症することがあるため、治療手順を明確にしておく。図2に急性PE治療アルゴリズム<sup>4)</sup>を示す。

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



表 妊産婦における静脈血栓塞栓症のリスク因子 (小林, 2012)<sup>2)</sup>

1. 静脈血栓塞栓症の既往
2. 血栓性素因
3. 高齢妊娠(35歳以上)
4. 肥満妊婦(妊娠後半期のBMI 27 kg/m<sup>2</sup>以上)<sup>\*1</sup>
5. 長期ベッド上安静(重症妊娠悪阻・切迫流産・切迫早産・妊娠高血圧症候群重症・多胎妊娠・前置胎盤など)<sup>\*2</sup>
6. 産褥期, 特に帝王切開術後<sup>\*3</sup>
7. 習慣流産(不育症)・子宮内胎児死亡・子宮内胎児発育不全・常位胎盤早期剥離などの既往(抗リン脂質抗体症候群や先天性血栓性素因の可能性)
8. 血液濃縮(妊娠後半期のヘマトクリット37%以上)
9. 卵巣過剰刺激症候群
10. 著明な下肢静脈瘤
11. 救命救急への入院
12. 内科的疾患合併(心疾患, 腎疾患, 代謝疾患, 内分泌疾患, 呼吸器疾患, 炎症性疾患, 急性感染症など)
13. 悪性疾患合併など

\*1: BMI (body mass index) は, 欧米では妊娠前または妊娠初期 30 kg/m<sup>2</sup>以上

\*2: 欧米では安静期間は3日以上

\*3: 欧米では出血多量および輸血例も記載

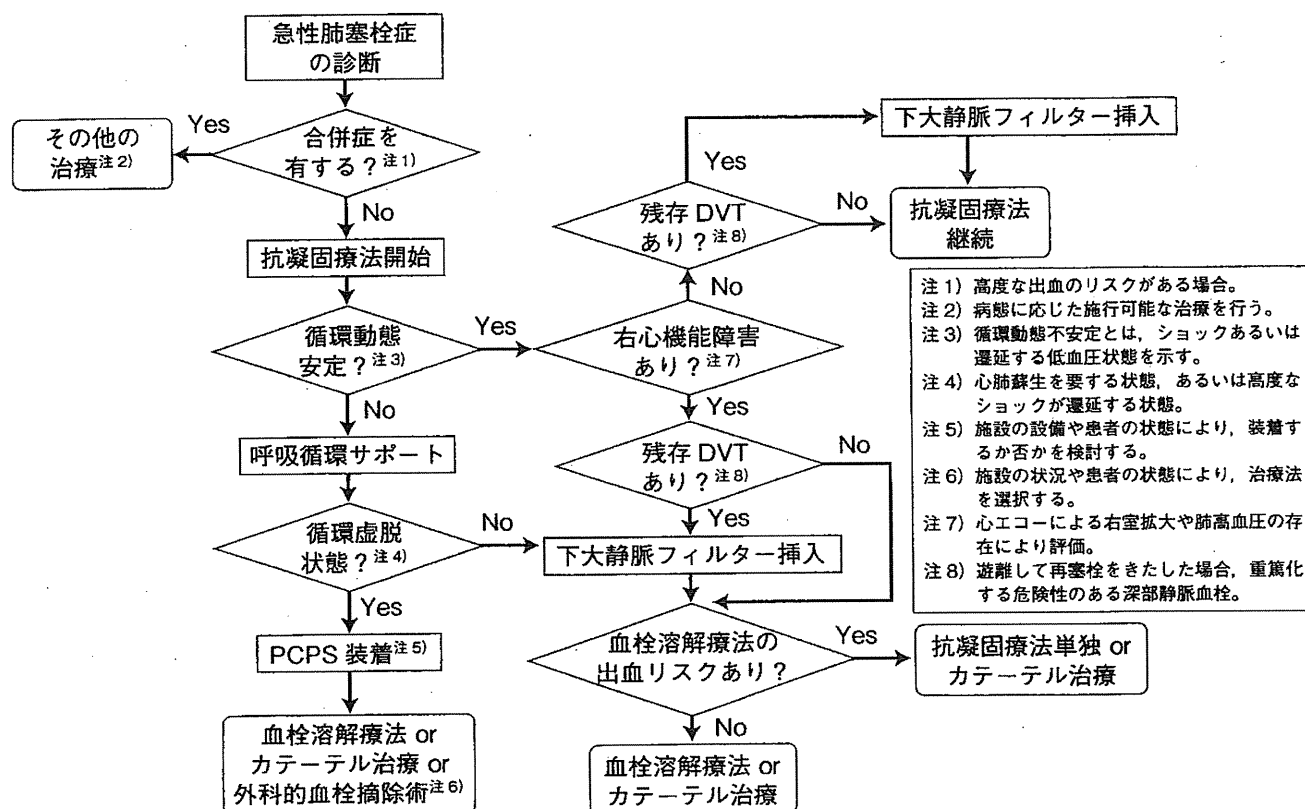


図2 急性肺塞栓症の治療アルゴリズムの1例<sup>4)</sup>

(原図では肺血栓塞栓症となっているが, 本図では肺塞栓症に統一した)

治療のアルゴリズムを示すが, あくまでも1例であり, 最終的な治療選択は各施設の医療資源に応じて決定することを妨げるものではない

DVT: 深部静脈血栓症, PCPS: 経皮的心肺補助

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り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。

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、以後プロトロンビン時間の国際標準比が1.5～2.5となるように調節して維持量を服用する。ただし、ワルファリンは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、妊婦への投与は避け、分娩後の投与が推奨される。なお、妊娠中はヘパリン投与によってもAPTTが延長しにくいいため投与量を増加することが多いが、ヘパリン増量に伴う出血やヘパリン起因性血小板減少症に注意することはいうまでもない。

血圧が正常であるも右心機能障害を有する場合には、抗凝固療法のみでは予後の悪い場合が少なくなく、効果と出血のリスクを慎重に評価して、組織プラスミノゲンアクチベータによる血栓溶解療法も選択肢に入れる。モンテプラゼの場合、13,750～27,500 IU/kgを約2分間で静注する。ショックや低血圧が遷延する場合には、禁忌例を除いて、血栓溶解療法を第一選択とする。これらの治療を行ったにもかかわらず不安定な血行動態が持続する患者には、カテーテル・インターベンシ

ョン(カテーテル的血栓溶解療法等)や外科的血栓摘除術を選択し、より積極的に肺動脈血流の再開を図る。なお、血栓溶解療法は、妊娠中は出血や常位胎盤早期剝離の危険があるため、DVTのみの場合には原則として行わない。しかし、PEを合併している場合は、その重症度に応じて使用する。

#### ◆救命のため、まず行うべきこと

次稿を参照していただきたい。

#### ◆再発予防に向けての注意事項

PEは我が国の妊産婦死亡原因の第3位である。近年は予防効果の浸透により妊産婦死亡例は減少しているものの、さらにより一層の妊産婦死亡防止可能な疾患である。そのためには高リスクの妊産婦を確実に抽出し、PE予防を推進することを基本として、仮にPEを発症したとしても早期発見・早期治療に努めてほしい。高リスク妊産婦に対しては、PEは「どの症例に起こっても当たり前」という考え方で接していただきたい。

#### 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，pp1-252，2010
- 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，日産婦誌 64 (9) 別冊：N418-424，2012
- 3) 小林隆夫：肺血栓塞栓症，ペリネイタルケア2011年(新春増刊)産科急変のシグナルとベスト対応：158-165，2011
- 4) 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(2009年改訂版)，循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告)([http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_andoh\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf))
- 5) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 編・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？ pp12-15，2011

\* \* \*

## 妊娠悪阻からの肺塞栓症

小林 隆夫

静脈血栓塞栓症(VTE)はこれまで我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)とそれに起因する肺塞栓症(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、我が国における重症PEの死亡率は20～30%とされている<sup>1)</sup>。

日本産婦人科・新生児血液学会が行った1991～2005年までの2回の全国調査(第1回調査:1991～2000年<sup>2)</sup>, 第2回調査:2001～2005年<sup>3)</sup>)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80%強が妊娠中発症、PEはほぼ同数となり、21世紀になってからは欧米と同様に妊娠中発症が増加していることが判明した。中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、特に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人の患者をみれば、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。

### 事例1 概要

40歳代前半, 2回経産婦。身長155 cm, 体重73 kg (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の解説

- ▷ VTEリスク因子として、高齢(35歳以上)、肥満、DVT既往があげられる。
- ▷ 今回妊娠中にVTEが発症する可能性が高いため、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きたす場合は、脱水によりさらにVTE発症の危険性が增大するので、直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。

こばやし たかお 浜松医療センター  
〒432-8580 静岡県浜松市中区富塚町328  
E-mail address: tkoba@hmedc.or.jp

## 事例 2 概要

30歳代後半，初産婦。身長158 cm，体重80 kg (BMI 32.0)

**妊娠8週：**産婦人科初診。初診時つわり症状があったが，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，自宅で安静にしていた。受診を明日に控えた前夜(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500 mL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。直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 の解説

▷ VTEリスク因子として，高齢(35歳以上)，肥満があげられるが，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。直ちに受診するように指導すべきである。

▷ VTE高リスク妊婦が嘔吐をきたし，呼吸困難を呈する場合は直ちに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っ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<sup>4,5)</sup>

### 肺塞栓症を疑うべき症状

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

1) 突発する胸部痛と呼吸困難，ショックを伴う心肺停止

2) 軽い胸痛，息苦しさ，咳嗽，血痰など

3) 酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の低下(90%以下)

4) 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(PaO<sub>2</sub>の低下，多呼吸のためPaCO<sub>2</sub>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，SpO<sub>2</sub>が90%以下の場合はPEが発症している可能性が高いので，直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。SpO<sub>2</sub>90%はPaO<sub>2</sub>60 mmHg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。SpO<sub>2</sub>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>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。

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。肺動脈造影は，塞栓の部位と大きさをみる上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。ただし，造影

CTや肺動脈造影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。胎児被曝に関しては前稿を参照していただきたい。

#### ◆管理上の注意点<sup>4,5)</sup>

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、高齢や妊婦肥満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。

#### ◆救命のため、まず行うべきこと

- 1) 前述の症状がみられたら、まずPEを疑う
- 2) 酸素投与
- 3) 未分画ヘパリン静注(ヘパリンナトリウム5,000～10,000単位)
- 4) 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
- 5) 家族への連絡と説明

#### ◆再発予防に向けての注意事項

- 1) 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
- 2) この時期はDVTのできやすい時期であり、十分な飲水、補液を心がける必要がある
- 3) 高齢や肥満妊婦では特に注意が必要
- 4) 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得ることを理解した上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、あえて帝王切開を行う必要はないこともつけ加えておく。

#### 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，pp1-252，2010
- 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 **14** (2)：1-24，2005
- 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 **18** (1)：S3-4，2008
- 4) 小林隆夫：肺血栓塞栓症。ペリネイタルケア(2011年新春増刊)産科急変のシグナルとベスト対応：158-165，2011
- 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 **64** (9) 別冊：N418-424，2012

\* \* \*

## 特集

## 血栓・止血の異常と妊娠

## 11. 妊娠時の血栓症の予防・治療

小林隆夫

浜松医療センター

## 要旨

妊産褥婦は種々の理由で静脈血栓塞栓症(VTE)が発症しやすい。近年は妊娠中の発症が増加し、発症時期は欧米並みになってきているが、妊産婦死亡に占める肺血栓塞栓症の頻度はわが国では第3位である。近年は予防効果の浸透により死亡例は減少しているものの、さらにより一層の妊産婦死亡防止可能な疾患である。そのためには高リスク例を確実に抽出しVTE予防を推進することを基本として、仮にVTEを発症したとしても早期発見・早期治療に努め、妊娠中に適切な管理を行うことが重要である。

## KeyWords

肺血栓塞栓症, リスク評価, 予防対策

## はじめに

静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)はこれまでわが国では比較的まれであるとされていたが、生活習慣の欧米化や高齢化社会の到来などに伴い近年急速に増加し、その発症頻度は欧米に近づいている<sup>1)~3)</sup>。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血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism: PTE)である。DVTは通常下肢の深部静脈に血栓が形成されるものであるが、その血栓が遊離して肺動脈に塞栓をきたす病態がPTEである。PTE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ので、急速な対処が必要となる。わが国の急性

PTEによる死亡率は20~30%とされている。本項では妊娠時のVTEの予防・治療について解説する。

## 病因・疫学

VTEの病因としてはVirchowの3徴、すなわち、①血液凝固能亢進、②血流うっ滞、③静脈壁損傷(血管内皮障害)が知られている。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総腸骨静脈領域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が生じやすくなっている<sup>1)~3)</sup>。日本産婦人科・新生児血液学会による全国調

査<sup>4)5)</sup>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ているが、2001年以降は妊娠中発症が増加している。特に、妊娠初期の発症が大きい理由は、エストロゲンによる血液凝固因子の増加、重症妊娠悪阻による脱水と安静臥床、さらには先天性凝固制御因子異常の顕性化などが考えられる。日本人に最も多い先天性凝固制御因子異常はプロテインS欠乏症であるが、妊娠中は正常でもプロテインS活性が低下し血栓形成傾向となる。

日本病理剖検輯報に収載された1989～2004年の剖検例468,015例から妊産婦死亡を抽出すると193例あり、死因別ではPTEは25例(13.0%)と、羊水塞栓症、DICに次いで第3位であった<sup>6)</sup>。また、日本産婦人科医会では2004年より偶発事例報告事業を行ってきたが、2009年までの6年間で報告された111例の妊産婦死亡事例のうち、PTEは14例(12.6%)であり、羊水塞栓症(含疑い)、出血に次いで第3位であった。さらに2010年からは妊産婦死亡報告事業を単独で行っているが、2010年の妊産婦死亡51例のうち、PTEは6例(11.8%)で、羊水塞栓症、出血に次いで多かった。このうち産褥期発症の5例は全例が帝王切開分娩で、2例がPTEによる死亡であった<sup>7)</sup>。これらの報告をまとめると、わが国での妊産婦死亡に占めるPTEの割合は12～13%前後と推察される。なお、最近では妊娠初期発症、特に妊娠悪阻妊婦のPTE死亡例も散見されるので是非注意を喚起してほしい。

なお、表1に欧米のガイドラインに記載されているリスク因子も含めて妊産婦のVTEリスク因子をまとめた<sup>1)～3)8)～11)</sup>。高リスク妊婦と考えられるのは、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(重症妊娠悪阻、切迫流産、切迫早産、妊娠高血圧症候群重症、多胎妊娠、前置胎盤など)、産褥期特に帝王切開術後、習慣流産(不育症)・子宮内胎児死亡・子宮

**表1** 妊産婦における静脈血栓塞栓症のリスク因子

1. 静脈血栓塞栓症の既往
2. 血栓性素因
3. 高齢妊娠(35歳以上)
4. 肥満妊婦(妊娠後半期のBMI 27 kg/m<sup>2</sup>以上)\*<sup>1</sup>
5. 長期ベッド上安静(重症妊娠悪阻・切迫流産・切迫早産・妊娠高血圧症候群重症・多胎妊娠・前置胎盤など)\*<sup>2</sup>
6. 産褥期、特に帝王切開術後\*<sup>3</sup>
7. 習慣流産(不育症)・子宮内胎児死亡・子宮内胎児発育不全・常位胎盤早期剥離などの既往(抗リン脂質抗体症候群や先天性血栓性素因の可能性)
8. 血液濃縮(妊娠後半期のヘマトクリット37%以上)
9. 卵巢過剰刺激症候群
10. 著明な下肢静脈瘤
11. 救命救急への入院
12. 内科的疾患合併(心疾患、腎疾患、代謝疾患、内分泌疾患、呼吸器疾患、炎症性疾患、急性感染症など)
13. 悪性疾患合併 など

注：表は文献1～3、8、9より引用したものに文献10、11の欧米のガイドラインに記載されている一般的なリスク因子1、2、11、12、13を追加して作成。

\*1: BMI(body mass index)は、欧米では妊娠前または妊娠初期30 kg/m<sup>2</sup>以上。\*2: 欧米では安静期間は3日以上。\*3: 欧米では出血多量および輸血例も記載。

(文献1～3、8～11より引用・作成)

内胎児発育不全・常位胎盤早期剥離などの既往(抗リン脂質抗体症候群や先天性血栓性素因の可能性)、血液濃縮(妊娠後半期のヘマトクリット37%以上)、卵巢過剰刺激症候群、著明な下肢静脈瘤などである。

## 検査・診断

DVTは、閉塞部位や範囲、閉塞状態や側副路の存在から無症候性のものが多いが、症候性のものとしては主として下肢の浮腫、腫脹、発赤、熱感、疼痛、圧痛などである。Homan's sign(膝関節伸展位で足関節を背屈させると、腓腹筋に疼痛を感じる徴候)などが約40%に認められる。DVTの診断は臨床症状により疑いをもつことから始まる。血液凝固系検査、特にDダイ

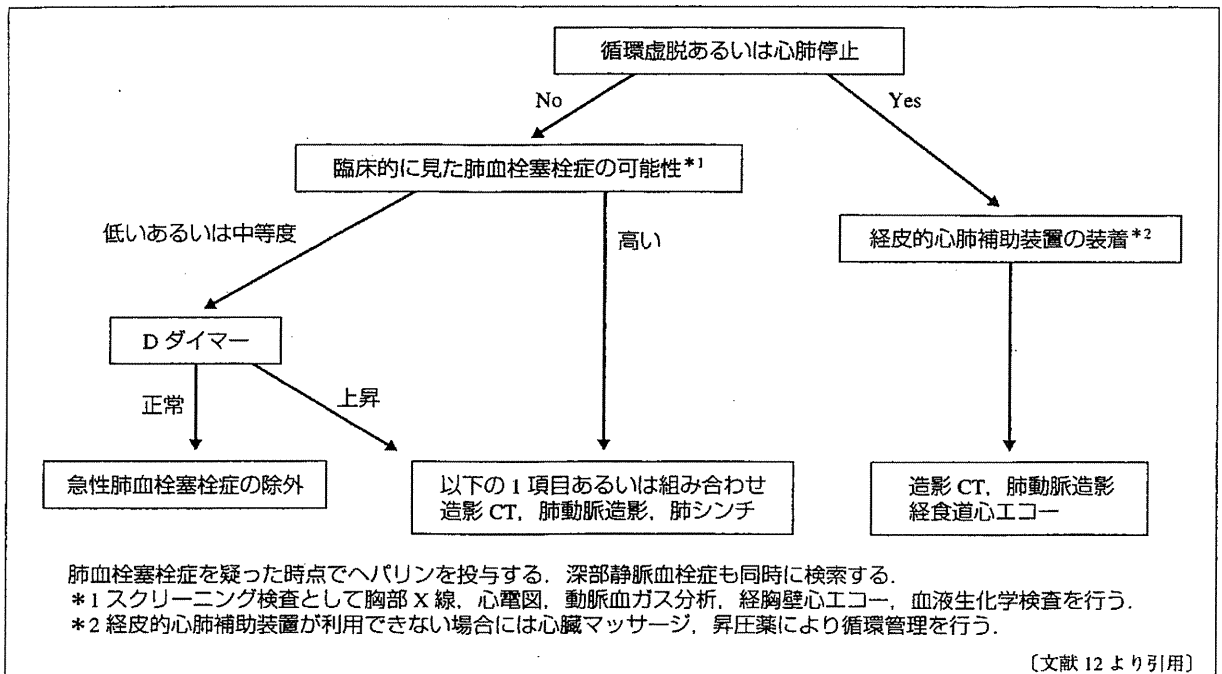


図1 急性肺血栓塞栓症の診断手順

マー増加および CRP 増加・白血球数増加は、血栓の形成と感染の補助診断となる。そしてカラードプラを用いた超音波断層装置、静脈造影や MR アンギオグラフィで確定診断する。

PTE で最も多い症状は、突然発症する胸部痛と呼吸困難であるが、軽い胸痛、息苦しさ、咳嗽から血痰やショックを伴い失神するものまで多彩である。早いものでは手術後 12~24 時間に急速に発症することもあるが、歩行を開始した術後に発症することが多い。特に、ベッド上での体位変換、歩行開始、排便・排尿などが誘因となって PTE が発症することが多いので、動作時には注意が必要である。これらの症状がみられたら胸部 X 線写真、心電図、パルスオキシメータ、動脈血ガス分析 (PaO<sub>2</sub> の低下、多呼吸のため PaCO<sub>2</sub> の低下)、血液検査 (血算、血液凝固線溶系、特に D ダイマー、血液生化学など)、心エコー検査、造影 CT、MR angiography、核医学検査 (肺シンチ)、肺動脈造影等で診断する。なかでもパルスオキシメータと心エコー検査は、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。パルスオキシメータで酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) が 90% 以下になると危険徴候であるため、下肢エコー等で DVT の診断がついた場合には直ちに装着する。SpO<sub>2</sub> 90% は PaO<sub>2</sub> 60 mmHg に相当する。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、超音波検査とともに確定診断のためには是非施行すべきである。重症例の場合は妊婦に施行してもかまわない<sup>2)3)</sup>。図 1 に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 (2009 年改訂版)<sup>12)</sup> に掲載された診断手順を示す。

### 治療：発症時の対策

ここでは VTE 合併妊婦に対する一般的な対応を解説する<sup>1)~3)</sup>。DVT のみで PTE を合併していない場合は、保存療法と薬物療法を行う。保存療法としては、長時間の立位・座位を避け、



下肢の安静と圧迫療法である。急性期で下肢の腫脹が著しい場合や血栓性静脈炎を併発している場合は弾性包帯を使い、症状がやや軽快したところで弾性ストッキングを着用する。薬物療法には抗凝固療法と血栓溶解療法がある。治療のゴールドスタンダードは抗凝固療法であり、ヘパリン投与が基本である。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。妊婦の場合、30,000単位/日を超えることもしばしば経験する。皮下注射の場合は、投与後6時間のAPTTが治療範囲内に維持されるように皮下注射する。これらは最低5日間の投与期間を推奨する。ワルファリンは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、妊婦への投与は避け、分娩後に投与する。血栓溶解療法としては、末梢静脈からのウロキナーゼ全身投与とカテーテルによる局所線溶解療法がある。ウロキナーゼの保険適用は「末梢動静脈閉塞症に対して、初期は1日量6~24万IU、以後は漸減し約7日間投与する」となっており、PTEそのものには保険適用はない。

PTE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り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。

血圧・右心機能ともに正常である場合には、未分画ヘパリンによる抗凝固療法を第一選択とする。血圧が正常であるも右心機能障害を有す

る場合には、抗凝固療法のみでは予後の悪い場合が少なくなく、効果と出血のリスクを慎重に評価して、組織プラスミノゲンアクチベータによる血栓溶解療法も選択肢に入れる。ショックや低血圧が遷延する場合には、禁忌例を除いて、血栓溶解療法を第一選択とする。これらの治療を行ったにもかかわらず不安定な血行動態が持続する患者には、カテーテル・インターベンションや外科的血栓摘除術を選択し、より積極的に肺動脈血流の再開を図る。患者救命にとっては、診断治療の流れの中で患者の状態により臨機応変に躊躇なく治療を進めることが肝要である。そのためには循環器専門医をはじめ他科との連携が重要であり、家族への連絡と説明は欠かすことができない。図2<sup>12)</sup>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態に合わせて、柔軟に治療法を選択すればよい。

なお、血栓溶解療法は、妊娠中は出血や常位胎盤早期剥離の危険があるため、DVTのみの場合は原則として行わない。しかし、PTEを合併している場合は、その重症度に応じて使用する。

### 治療：発症後の対策

ヘパリンにより急性期の治療に成功した場合でも、アンチトロンピン欠乏症、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明らかな血栓性素因が存在する場合は、妊娠中に再発することが多いので、ヘパリンカルシウム5,000単位、1日2回の皮下注射(低用量未分画ヘパリン)に切り替え、分娩時、さらには分娩後まで続行する。皮下注射は、入院して行う場合、通院して行う場合(近医も含む)、および自宅にて自己注射する場合がある。在宅ヘパリン自己注射は2012年1月1日より保険適用されたが、日本産科婦人科学会をはじめ

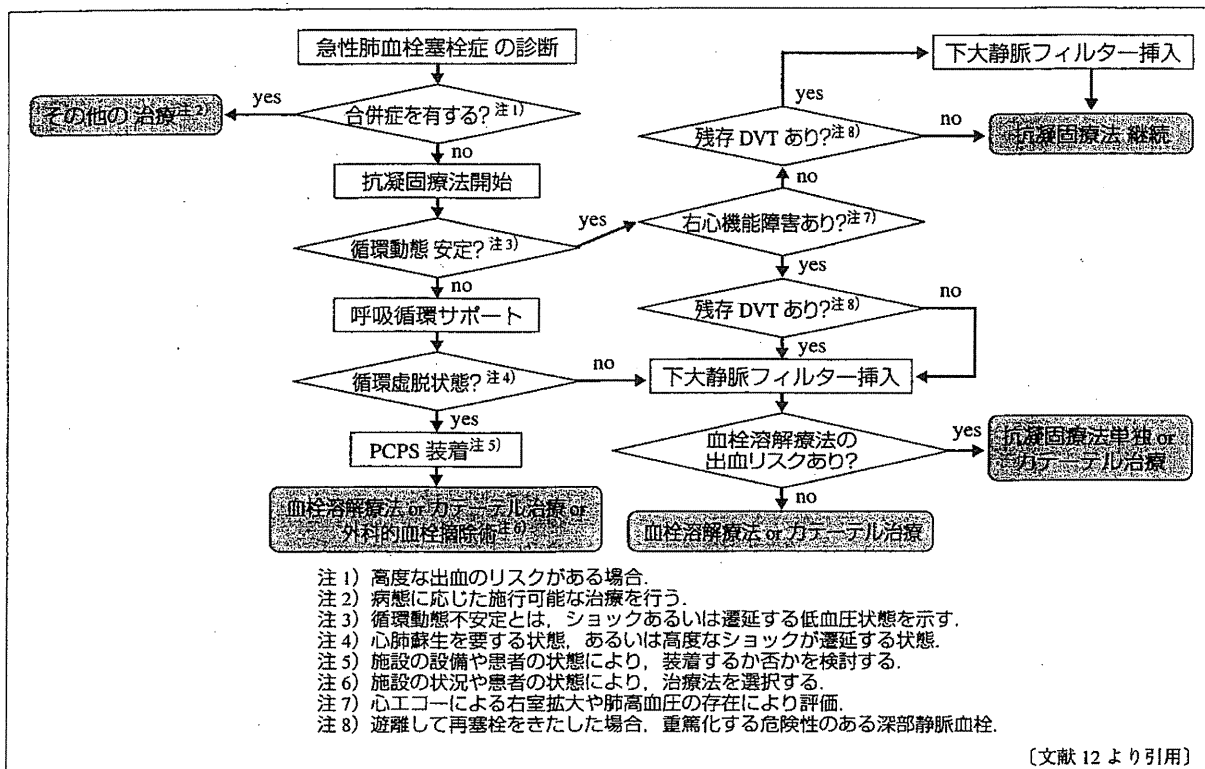


図2 急性肺血栓塞栓症の治療アルゴリズムの1例

治療のアルゴリズムを示すが、あくまでも1例であり、最終的な治療選択は各施設の医療資源に応じて決定することを妨げるものではない。

DVT：深部静脈血栓症、PCPS：経皮的心肺補助

4学会で作成した「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針<sup>13)</sup>」を参照し、ヘパリン自己注射の正しい知識や使用方法さらには副作用などに関して十分に教育指導した上で使用を勧めていきたい。なお、DVTが軽快したのちに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、下肢の血流うっ滞を防止することは基本的な再発予防法である。また、下肢超音波検査、Dダイマーなどの血液凝固線溶系検査、CRP、血算などは定期的に施行し、DVTを評価する<sup>1)~3)</sup>。

DVTが一時的なリスクによるもので明確な血栓性素因を認めない場合は、一時的なリスクが消失すれば分娩時までの抗凝固療法は必ずしも必要ではない。定期的にDVTを検索しながら、弾性ストッキング着用などの基本的な再発予防法で対処する。もちろん、DVTの再発が

みられるような場合は、ヘパリン投与を再開する。ただし、明らかなリスクが不明の場合は、残りの妊娠期間中および分娩後の予防的抗凝固薬投与は必要と思われる。

### 予防法

「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改訂版<sup>12)</sup>」では初回予防ガイドラインから若干変更されたが、産科領域におけるリスクの階層化および推奨される予防法を表2にまとめて示した。早期歩行および積極的な運動を基本的な予防法とし、中リスクには弾性ストッキングもしくは間欠的空気圧迫法(理学的予防法)を、高リスクには理学的予防法もしくは抗凝固療法を、最高リスクには抗凝固療法と理学的予防法の併用が推

表2 産科領域の静脈血栓塞栓症リスクの階層化と予防法

リスクレベル	産科領域	予防法
低リスク	正常分娩	早期離床および積極的な運動
中リスク	帝王切開術(高リスク以外)	弾性ストッキング, あるいは間欠的空気圧迫法
高リスク	高齢肥満妊婦の帝王切開術, 静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の経産分娩	間欠的空気圧迫法, あるいは抗凝固療法*
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の帝王切開術	(抗凝固療法*と間欠的空気圧迫法の併用) あるいは (抗凝固療法*と弾性ストッキングの併用)

総合的なリスクレベルは、予防の対象となる処置や疾患のリスクに、付加的な危険因子を加味して決定される。たとえば、強い付加的な危険因子をもつ場合にはリスクレベルを1段階上げるべきであり、弱い付加的な危険因子の場合でも複数個重なればリスクレベルを上げることをご考慮する。

\*腹部手術(帝王切開を含む)施行患者では、エノキサパリン、フォンダバリヌクス、あるいは低用量未分画ヘパリンを使用。

エノキサパリン使用法: 2,000単位を1日2回皮下注。術後24時間経過後投与開始(参考: わが国では15日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない)。

フォンダバリヌクス使用法: 2.5mg(腎機能低下例は1.5mg)を1日1回皮下注。術後24時間経過後投与開始(参考: わが国では、腹部手術では9日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない)。

[文献12より引用・作成]

奨された。なお、抗凝固薬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(フォンダバリヌクス)も、VTEの発現リスクの高い腹部手術後で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。

抗凝固薬を使用する際に最も注意することは出血リスク評価である。抗凝固薬には出血の副作用が報告されているので、リスクとベネフィットを十分に勘案した上で使用を決定し、投与中の出血の評価および止血対策にも心がけていただきたい。

## おわりに

PTEはわが国の妊産婦死亡原因の第3位である。近年は予防効果の浸透により妊産婦死亡例は減少しているものの、さらにより一層の妊産婦死亡防止可能な疾患である。そのためには高

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、仮にVTEを発症したとしても早期発見・早期治療に努め、妊娠中に適切な管理を行うことで妊産婦死亡減少に努めていただきたい。

## ●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), 中外医学社, 2010; pp1-252.
- 2) 小林隆夫: 産科における血栓症. *Fetal & Neonatal Medicine* 2011; 3: 120-123.
- 3) 小林隆夫: 妊産婦死亡予防に向けて—まず行うべきこと. *肺血栓塞栓症, 産婦の実際* 2011; 60: 39-47.
- 4) 小林隆夫・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. *産婦新生児血会誌* 2005; 14: 1-24.
- 5) 小林隆夫・他: 産婦人科血栓症調査結果2001-2005. *産婦新生児血会誌* 2008; 18: S3-S4.
- 6) 日本産婦人科医会: 妊産婦死亡時の初期対応(平成23年3月). 2011; pp1-22.
- 7) 日本産婦人科医会: 平成23年度全国医療安全担当者連絡会報告資料. 2012年11月13日.
- 8) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会: 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. *メディカルフロントインターナショナルリミテッド*, 2004; pp1-96.
- 9) 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2011, 日本産科婦人科学会,

- 2011 ; pp12-15.
- 10) Bates SM, et al : Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008 ; 133 : 844S-886S.
  - 11) Venous thromboembolism : reducing the risk. NICE clinical guideline. 2010 ; 92 : 1-50 <http://www.nice.org.uk/guidance/CG92>.
  - 12) 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(2009年改訂版). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告) [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_andoh\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf)
  - 13) 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 : ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針. [http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding\\_paper\\_07.pdf](http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf)

著者連絡先

〒432-8580

静岡県浜松市中区富塚町 328 番地

浜松医療センター

小林隆夫