

「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の策定 特に CQ6～CQ8 の妊娠中および分娩時の管理を中心に

研究分担者：根木玲子 国立循環器病研究センターゲノム医療支援部 室長・
産婦人科部

研究要旨

「遺伝性血栓性素因」とは、生まれつき血栓が生じやすい体質的要因をいう。わが国において頻度が高い遺伝性血栓性素因としては、血液凝固制御因子であるアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) の遺伝的な欠乏症が知られており、若年性に重篤な血栓症を発症することもある。

近年、我が国でも増加している静脈血栓塞栓症 (VTE) のエビデンス収集とともに、その発症要因である遺伝性血栓性素因の診療の手引きの作成を通して、VTE の予知・予防の対策確立を目的としている。本診療の手引きは、特発性血栓症研究グループが中心となって国内外の文献や診療ガイドラインなどを参考にし、安全な妊娠分娩と新生児の管理に必要な情報を医療従事者に提供することを目的に、クリニカルクエスチョン (clinical question, CQ) に回答する形で「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を作成。日本産婦人科・新生児血液学会誌 30(2)号、p5-54, 2021 年に掲載した。その中で、分担研究者は以下の CQ である「CQ6 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？」の一部、「CQ7 遺伝性血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？」および「CQ8 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩時の管理は？」について担当した。

A. 研究目的

近年、我が国でも増加している静脈血栓塞栓症 (VTE) のエビデンス収集とともに、その発症要因である遺伝性血栓性素因の診療ガイドの作成を通して、VTE の予知・予防の対策確立を目的としている。

B. 研究方法

本診療の手引きは、特発性血栓症研究グループが中心となって国内外の文献や診療ガイドラインなどを参考にし、安全な妊娠分娩と新生児の管理に必要な情報を医療従事者に提供することを目的に、ク

リニカルクエスチョン (clinical question, CQ) に回答する形で「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を作成した。血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関しては、現在でも十分なエビデンスに乏しいため、今回は「診療の手引き」として初版を発刊することにした。なお CQ は以下の内容で構成されている。

CQ1 遺伝性血栓性素因とは？

CQ2 アンチトロンビン (AT) 欠乏症とは？

CQ3 プロテイン C (PC) 欠乏症とは？

- CQ4 プロテイン S (PS) 欠乏症とは？
- CQ5 妊娠前の遺伝性血栓性素因スクリーニングの必要性は？
- CQ6 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？
- CQ7 遺伝性血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？
- CQ8 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩時の管理は？
- CQ9 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩後の管理は？
- CQ10 遺伝性血栓性素因保有妊婦から出生した新生児の管理は？
- CQ11 遺伝性血栓性素因保有女性に対する不育治療の注意点は？

各 CQ を分担して作成。それらをまとめて全体の用語の統一、遺伝学的用語のチェック、また表現に齟齬が無いように確認作業を密に連携しながら実施し作成した。

Answer の推奨レベル

- A : (実施すること等が) 強く勧められる
- B : (実施すること等が) 勧められる
- C : (実施すること等が) 考慮される
(考慮の対象となるが、必ずしも実施が勧められているわけではない)

(倫理面への配慮)
該当せず。

C. 研究結果

研究分担者の担当部分は、「CQ6 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？」の一部、
「CQ7 遺伝性血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？」および「CQ8 遺伝性血

栓性素因保有妊婦の分娩時の管理は？」であった。

以下にその概要を述べる。特に「CQ6 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？」については、国立循環器病研究センター産婦人科部で実施している未分画ヘパリン (UFH) を用いた治療量抗凝固療法を紹介した (Neki et al, Int J Hematol, 2019)。

CQ6「妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？」に対する Answer は以下の様に構成されている。

Answer

1. 治療量の未分画ヘパリンによる抗凝固療法を推奨する。(A)
2. 保存療法として、下肢の圧迫治療(弾性ストッキング着用など)を提案するが、初期治療において抗凝固療法が行えた場合は、安静より早期歩行を推奨する。(B)
3. ワルファリンによる抗凝固療法は、原則として推奨しない。(A)
4. 合成 Xa 阻害剤であるフォンダパリヌクス皮下注射を提案する。(B)
5. 直接経口抗凝固薬 (DOAC) は、原則として推奨しない。(A)
6. 肺血栓塞栓症の場合、重篤な症例では組織プラスミノゲンアクチベータによる血栓溶解療法を提案する。(B)
7. 静脈血栓塞栓症 (VTE) に対するカテーテル治療(カテーテル血栓溶解療法・血栓吸引療法など)を検討する。(C)
8. 一時留置型もしくは回収可能型下大静脈フィルターを留置し、後にこれを可能な限り抜去することを検討する。(C)
9. 重篤な症例では、外科的血栓摘出術を

検討する。(C)

10. VTE 治療後も VTE リスクが持続する場合は、在宅ヘパリン自己注射による予防を分娩前まで続行することを推奨する。(A)

11. 深部静脈血栓症が軽快した後でも、妊娠中は弾性ストッキング着用、十分な水分補給、下肢運動を行うことを勧める。

(B)

12. 下肢超音波検査、血液凝固線溶系検査 (D ダイマーなど)、血小板数、肝機能検査などは定期的に施行し、評価することを推奨する。(A)

〈解説〉

静脈血栓塞栓症 (VTE) の治療に関しては内外のガイドライン等を参考にして解説するが、妊婦の場合は種々の制約があるのでその都度記載する。なお、本項では遺伝性血栓性素因 (以下、血栓性素因) の有無にかかわらず、妊婦に対する一般的な治療について解説する。

VTE 発症時の対策として、深部静脈血栓症 (DVT) のみで肺血栓塞栓症 (PTE) を合併していない場合は、保存療法と薬物療法を行う。保存療法では、長時間の立位・座位を避け、下肢の安静と圧迫療法を行う。急性期で下肢の腫脹が著しい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。最近抗凝固療法が行えた場合は、安静より早期歩行が推奨されるようになってきた。

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、治療量の未分画へ

パリン (以下、ヘパリン) 投与が基本である。わが国のガイドラインでは以下の様に推奨されている。すなわち、ヘパリンは初回 5,000 単位 (ヘパリンナトリウム 5mL) 静注後、時間あたり 18 単位/kg の持続点滴静注を開始する。抗 Xa 因子ヘパリン濃度が 0.3 ~ 0.7 単位/mL に相当する治療域、すなわち 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が対照値の 1.5 ~ 2.5 倍となるように調節する。初回投与 6 時間後に APTT の測定を行い、変更があればさらに 6 時間後に APTT を測定する。連続 2 回の APTT が治療域となれば、1 日 1 回の APTT 測定に変更する。しかし、妊娠中の抗凝固療法はその管理に難渋することが多い。そこで研究分担者らは Williams Obstetrics 23rd Edition 7) を改変し、日本人向けに控えめの投与量で調整している (「診療の手引き Q&A」Table 1) (Neki et al, Int J Hematol, 2019)。すなわち、ヘパリンを 80 単位/kg でローディングの後に、ヘパリン持続点滴静注を 15 単位/kg/時間で開始する。ヘパリン持続点滴静注開始 4 時間後に APTT を測定し、APTT 値を見ながら流量を調整し、必要あれば点滴の中止やヘパリンの静脈注射で介入し、再検を繰り返しながら目標の APTT 値になるよう調整する。通常量を静注したヘパリンの半減期は約 1 時間である。通常、APTT が正常の 1.5~2.5 倍となるように適宜調節するとされているがこの根拠は強固ではない。また APTT 試薬は標準化されておらず多様性があり、個々の凝固因子に対する反応性が異なるため、それぞれの施設での試薬の感受性を確認する必要がある。妊婦の場合、ヘパ

リン投与量が 30,000 単位/日を超えることもしばしば経験する。この理由は、妊娠中に増加する凝固因子が、ヘパリンによる APTT のコントロールを難しくしているからである。特に第Ⅷ因子の著明な増加により APTT の延長が妨げられるため、ヘパリンを増量してもなかなか APTT が延長しないことが主因である。血栓がコントロールされている場合は、ヘパリン投与量は概ね 30,000 単位/日までとし、APTT の延長を深追いしないことも考慮する。以上の部分を担当した。

CQ7 「遺伝性血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？」については、実臨床に即してさらに細かく 4 つの場面を想定し CQ と Answer とした。

CQ7-1 現妊娠で静脈血栓塞栓症 (VTE) が発症した場合は？

Answer

治療量の未分画ヘパリン (以下、ヘパリン) を用いた抗凝固療法を開始することを推奨する。(A)

〈解説〉「CQ6. 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？」および「CQ7-4」を参照のこと。

CQ7-2 VTE の既往があり妊娠前から抗凝固療法施行中の場合は？

Answer

妊娠極初期 (妊娠 6 週より前) にワルファリンまたは直接経口抗凝固薬から治療量のヘパリンに変更することを推奨する。(B)

〈解説〉

「CQ6. 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？」および「CQ7-4」を参照のこと。

CQ7-3 VTE の既往があるが妊娠前に抗凝固療法を実施していない場合は？

Answer

妊娠中は予防量のヘパリン投与を提案する。AT 欠乏症はヘパリンに加えて AT 製剤の補充を提案する。(B)

〈解説〉

VTE 既往は妊娠関連の VTE リスクが上がるため、PC 欠乏症および PS 欠乏症はヘパリンを用いた予防量の抗凝固療法を行う必要があると考えられる。通常は、ヘパリンカルシウム 5,000 単位 0.2mL)、1 日 2 回の皮下注射 (1 日量 10,000 単位) を行う。

AT 欠乏症は、ヘパリンに加えて AT 活性値が 70%以上を維持するように AT 製剤を補充する。AT 欠乏症に関しては「CQ7-4」を参照のこと。

CQ7-4 VTE の既往がない場合の妊娠中の管理は？

Answer

妊娠中の抗凝固療法は、遺伝性血栓性素因ごとに考慮する。PS 欠乏症と PC 欠乏症では、妊娠中は慎重に経過観察とするが、AT 欠乏症では抗凝固療法を行うことを考慮する。(C)

〈解説〉

まず妊娠中の遺伝性血栓性素因 (以下、血栓性素因) の診断には注意を要する。妊娠中はエストロゲンの影響で PS 活性値が妊娠初期から低下する。したがって、妊娠中に PS 活性値の低値をもって、ただちに

PS 欠乏症とは診断できない。AT 欠乏症や PC 欠乏症の頻度は欧米人と日本人でほとんど差はないが、PS 欠乏症は日本人で高頻度であり、血栓性素因には人種差が存在することが示唆される（「診療の手引き Q&A」Table 1）（「診療の手引き Q&A」Table 2）。また、遺伝子多型からみた場合、日本人固有の PS 欠乏症である PS Tokushima（PS p.K196E）のヘテロ接合性保有者が一般集団 3,651 名中 66 名（1.8%）存在すると報告されている。PS p.K196E 保有者では、PS 活性のみが低下し、遊離型 PS 抗原量と総 PS 抗原量は正常（II 型欠乏症）となり、日本人に PS 欠乏症の頻度が高い要因の一つと考えられる。「診療の手引き Q&A」Table 2 にこれらの非妊娠時での深部静脈血栓症（DVT）リスクを示すが、PS p.K196E 保有者でのオッズ比は 4.72 であり、AT 欠乏症や PC 欠乏症と比べそれほど高くないことが示されている。PS 抗凝固（APC cofactor）活性については、一般住民 1,862 人の PS 抗凝固活性を測定し、PS p.K196E の有無を調べた報告によると、34 人の PS p.K196E ヘテロ接合性保有者の PS 抗凝固活性は 40%から 110%の広い範囲に分布した。一方、非保有者の抗凝固活性は 40%から 170%までを示しており、ヘテロ保有者の活性と大きくオーバーラップしていた。この結果から、ヘテロ保有者は PS 抗凝固活性では確定できないと考えられた。PS p.K196E ヘテロ保有者の PS 抗凝固活性は非保有者に比し、平均でわずか 16%しか低下していなかった。

PS の抗原量と抗凝固活性は経口避妊薬（OC）内服によりともに低下することが知られている。PS p.K196E ヘテロ保有者

（4 人）と非保有者（268 人）の女性を対象にした研究では、非保有者の PS 抗凝固活性は OC 内服により約 6%低下した。また、ヘテロ保有者は非保有者より PS 抗凝固活性が約 17%低く、OC 内服によりさらに約 8%の活性低下を認めた。このように OC 内服ヘテロ保有者の PS 抗凝固活性は非保有者より約 25%の活性低下を認めたものの、この検討の 4 人では血栓症を起こしたものはなかった。PS 抗凝固活性は妊娠、OC 内服、腎障害等で低下することが知られており、本バリエント保有者がこういった環境下に暴露されると、さらに PS 抗凝固活性が低下し、血栓リスクが上昇するのではないかと考えられる。

国内での妊娠関連 DVT に関する血栓性素因の遺伝子解析の報告がある。妊娠中および産褥期に DVT を発症した 18 例のうち、5 例（28%）に PS 欠乏症（4 例）もしくは PC 欠乏症（1 例）の原因遺伝子に病的バリエントを認めたが、AT 欠乏症の原因遺伝子の病的バリエントは認めなかった。病的バリエントを有する 5 例は、いずれも妊娠の初期および中期に DVT を発症し、後期および産褥期の発症例はなかった。病的バリエントが認められた因子の血漿中の活性は低下していたので、これらはいずれも機能を喪失するバリエントと考えられた。5 例のうちの 1 例は PS 欠乏症の原因遺伝子の病的バリエントの複合ヘテロ接合体であり、血漿中の PS 活性は 4%で、妊娠 6 週で DVT を発症、家系内にも DVT 発症者が認められた。その他の PS 欠乏症 2 例に PS p.K196E を認めた。血栓性素因保有者の DVT は妊娠初期から中期にかけて発症していたので、妊娠初期

からの厳重な管理が必要であると考えられた(Neki et al, Int J Hematol, 2011)。

以上の点から、DVT が妊娠初期から発症することを考慮すると PS p. K196E 保有者は、妊娠初期からの厳重な管理が必要であるが、妊娠中の VTE の発症頻度は必ずしも高くないため、VTE 既往のない症例はヘパリンを用いた抗凝固療法による予防は必要ないと思われる。

一方、妊娠と関連した VTE リスクに関する欧米人の報告を「診療の手引き Q&A」Table 1 に示す。とくに AT 欠乏症では VTE の既往歴ありで高い頻度を示している。これまでに AT 欠乏症では、妊娠中に血栓傾向が増大するという報告や、妊娠中の血栓塞栓症の発症率は 40-70% に上昇するという報告もある。

また、妊娠中の発症時期においては、妊娠初期、中期に多いことが示されている。しかし、妊娠前の既往歴がない場合あるいは家族歴がない場合は、妊娠中の VTE の発症率はかなり低くなるとする報告もある。

AT 欠乏症は、量的異常か質的異常かの分類が重要だとする報告がある。AT 欠乏症は、AT 活性(以下 AT 活性は AT の heparin cofactor 活性とする)と抗原量が共に低下する量的異常 (I 型) と AT 活性のみが低下する質的異常 (II 型) に分類される 17)。McColl らは、イギリスの 11 年間 72,000 分娩の後方視的なデータの解析において、妊娠中の VTE の頻度は 1,000 妊娠に対して 1 未満だが、AT 欠乏症 II 型で 42 妊娠に 1 人、 I 型で 2.8 妊娠に 1 人であり、AT 欠乏症の中でも活性と抗原量がともに低下する I 型をハイリスクと

している。日本人のデータは、非妊娠時のデータではあるが、 I 型と II 型の間で VTE リスクを比較すると大きな差が見られ、 I 型が高い VTE リスク (OR; 132.8、95%CI; 26.5-666.1) を示すと報告されている(「診療の手引き Q&A」Table 2)。

AT 欠乏症では抗凝固療法は必要と考えられるが、その方法についてはヘパリン単独か、AT 製剤単独か、それとも両方の併用かは定まった見解はない。海外のガイドラインにも AT 製剤の補充については記されていない。しかし、理論上ヘパリンは AT の cofactor であるため、AT が欠乏した状態でのヘパリン単独投与では抗凝固能を発揮しにくい。

近年、海外から AT 製剤の補充を妊娠中に推奨する報告が出ている。また、家族歴にかかわらず妊娠中の VTE リスクはあるとした報告もあり、VTE の既往がない場合、妊娠中に抗凝固療法は必要だが、AT 製剤の補充のみで十分ではないかという考え方もある。妊娠中は、できれば AT 活性値 70%以上を維持し、分娩時は 80%以上を維持することが望ましい。なお、AT 製剤とヘパリンを同時に投与すると AT の半減期が短縮し AT 活性が低下するため、大量の AT 製剤が必要になることも知られている。こうした場合には、低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスなど Xa 選択性の高い抗凝固薬を使用すれば AT の半減期短縮は軽減されるが、投与が長期化すると AT 製剤の補充量が増加する。これら両剤は妊婦禁忌ではないものの低分子量ヘパリンは術後の VTE 発症の予防的投与にしか保険適用がないため、またフォンダパリヌクスは妊娠中の使用経験が少ないため通常

の妊娠中 VTE 予防には適さない。

現在、AT の補充には乾燥濃縮人アンチトロンビン III 製剤およびアンチトロンビンガンマ（遺伝子組換え）静注用の両剤が保険適用されている。AT の補充は、補充前の活性値および補充後の活性値から至適な補充量を判断するが、通常、濃縮製剤の場合は 1 回 1,000 単位～ 1,500 単位の投与量を基本とし、活性値の減少程度に応じて毎週の投与回数を決定する。なお、遺伝子組換え製剤の場合は、濃縮製剤の 1.2 倍の用量を投与することで、濃縮製剤と同様の有効性と安全性を示すことが確認されている。

現時点では、AT 欠乏症のタイプ分類と妊娠関連 VTE との関係はまだ明らかではないので、II 型 AT 欠乏症も I 型と同様に対応する。VTE 既往のない PC 欠乏症と PS 欠乏症は、必ずしも妊娠中の VTE リスクが高いとは言えないため、PC 欠乏症と PS 欠乏症に関しては、妊娠中はヘパリンなどの抗凝固療法は行わずに血栓発症要因をできるだけ抑えて、妊娠初期から下肢の疼痛や腫脹の有無などをチェックし、慎重に経過観察とする。予防として妊娠中の脱水予防、弾性ストッキングの着用などを指導する。必要に応じて D ダイマーの測定、下肢静脈超音波検査を行い、血栓症の有無を確認する。なお、過去に VTE の既往はないが、不育症のスクリーニングで PC 欠乏症や PS 欠乏症が診断された症例については、CQ11-2 を参照のこと。

CQ8 「遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩時の管理は？」については、実臨床に即してさらに細かく 4 つの場面を想定し CQ と

Answer とした。

CQ8-1 妊娠中に治療量の未分画ヘパリン（以下、ヘパリン）を用いた抗凝固療法を実施している場合は？

Answer

妊娠 36 週以降には皮下注射から持続点滴静注に切り替え計画分娩とし、計画分娩あるいは帝王切開術開始の 6 時間前に点滴を中止する。(B)

〈解説〉

妊娠中、治療量のヘパリン持続点滴静注が行われている場合は分娩前までそのまま継続とするが、治療量のヘパリン皮下注射が行われている場合は、妊娠 36 週以降には皮下注射から持続点滴静注に切り替える。分娩はヘパリンの調整が必要となるため、計画分娩が望ましい。計画分娩あるいは帝王切開術開始の 6 時間前にヘパリンの点滴を中止し、APTT が正常化したことを確認後、分娩とする。

AT 欠乏症の場合、分娩前後に AT 製剤を補充することを提案するが、詳細は「CQ8-3」を参照のこと。

なお、分娩時に帝王切開になる場合や、昨今の無痛分娩の増加に伴い、分娩時に麻酔を必要とする妊産婦が少なくない。血液凝固障害のある患者に脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔を行うと、硬膜外血種のリスクが増加するため、慎重な対応が必要となる。硬膜外血種は非可逆的な神経障害をもたらしうるためである。一方で抗凝固療法を受けた患者であっても、抗凝固療法の一時的な中止によって脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔を行える場合が多く、区域麻酔よりリスクの高いこと

が知られる全身麻酔を避けることも可能である。そのため、抗凝固療法を行うことの多い血栓性素因患者の妊娠分娩理について、以下のごとく麻酔について予め検討しておくことを推奨する。

1. 抗凝固療法中の産婦における帝王切開や無痛分娩などの麻酔は慎重な検討を要するため、麻酔科医と事前の相談を行う。

2. 適切な抗凝固療法中止期間をもうけることができる症例では、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔を行うことを検討する。

3. 帝王切開術後などに硬膜外鎮痛を行いながら、抗凝固療法を開始する場合は、硬膜外カテーテル抜去と抗凝固薬投与のタイミングについて関係科で協議する。

なお、妊娠中に深部静脈血栓症（DVT）を発症した場合は、分娩前に浮遊血栓の有無など、抗凝固療法が中断可能か否かを確認する。分娩様式は産科的適応に準じる。一時的にせよ抗凝固療法を中断することが危険と判断される場合は、一時留置型もしくは回収可能型下大静脈フィルターを留置し、分娩後にこれを可能な限り抜去することを考慮する。ただし、合併症のリスクも少なからず存在するので、専門医と慎重に検討する。

CQ8-2 妊娠中に予防量のヘパリンを用いた抗凝固療法を実施している場合は？

Answer

1. 予防量のヘパリンは個々に患者へのリスク・ベネフィットを考慮しながら、原則として妊娠36週以降に皮下注射から持

続点滴静注に切り替える。母児共にリスクの少ない症例での経膈分娩の場合は陣痛発来時に、計画分娩や帝王切開の場合は開始の6時間前に点滴を中止する。(C)
2. 予防量のヘパリンの場合は、妊娠36週以降に皮下注射から持続点滴静注に切り替えずに、陣痛発来時に、皮下注射投与を中断することも許容される。(C)

〈解説〉

妊娠中、予防量のヘパリン持続点滴静注が行われている場合はそのまま分娩前まで継続とするが、予防量のヘパリン皮下注射が行われている症例についても、個々に患者へのリスク・ベネフィットを考慮しながら、原則として妊娠36週以降に皮下注射から持続点滴静注に切り替える。その理由は、皮下注射投与3時間後にヘパリンの最大血中濃度に達した時に胎児機能不全などのイベントが発症した際、緊急帝王切開施行時の脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔の対応に苦慮するからである。また、分娩時に硬膜外麻酔を強く必要とする症例や、帝王切開による全身麻酔がハイリスクである場合、これを避けるために計画分娩とすることが望ましいとする報告もある。さらに、予防量のヘパリン皮下注射でも、緊急時のneuraxial anesthesia（脊髄幹麻酔）はヘパリン投与後4～6時間以上の待機、もしくは凝固機能の評価後に行うことを提案している報告がある。したがって、母児共にリスクの少ない症例での経膈分娩の場合は陣痛発来時に、計画分娩や帝王切開の場合は開始の6時間前にはヘパリンの点滴を中止する。なお、予防量のヘパリンの場合は、妊娠36週以降に皮下注射から持続点滴静

注に切り替えずに、陣痛発来時に、皮下注射投与を中断することも許容される。

以上より、個々に患者へのリスク・ベネフィットを考慮しながら、原則として妊娠 36 週以降に皮下注射から持続点滴静注に切り替える。その方法の一例としては、ヘパリン 1 万単位 (10mL) と生理食塩水 (14mL) の合計 24mL とし、1 mL/時で投与すれば 1 日投与量が 1 万単位となり、計算しやすくなる。その他の方法として、ヘパリン 1 万単位 (10mL) と生理食塩水 (470mL) の合計 480mL とし、20mL/時で投与すれば 1 日投与量が 1 万単位となるが、他に輸液が必要な場合は 1 日の総輸液量を考慮しながら適宜判断する。

AT 欠乏症の場合、分娩前後に AT 製剤を補充することを提案するが、詳細は「CQ8-3」を参照のこと。

CQ8-3 妊娠中に抗凝固療法を実施していない場合の分娩時の対応は？

Answer

遺伝性血栓性素因ごとに考慮する。なお、AT 欠乏症はタイプ別によらず、分娩前後に AT 製剤を補充することを提案する。

(B)

〈解説〉

遺伝性血栓性素因 (以下、血栓性素因) ごとの VTE 発症リスクについては、「CQ7. 遺伝性血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？」の「CQ7-4 の解説」を参照されたい。なお、AT 欠乏症では、タイプ別によらず、分娩前後に AT 製剤を補充し、AT 活性値を少なくとも 70%以上、できれば 80%以上に維持した上で分娩管理を行う。AT 製剤の投与量は、濃縮製剤の場合は 1, 500

単位～ 3, 000 単位、遺伝子組換え製剤の場合は濃縮製剤の 1.2 倍の用量を点滴静注する。妊娠中の投与経験があれば投与の活性値の上昇から投与量を決定できるが、妊娠中の投与経験がない場合は、通常、分娩前に濃縮製剤 3, 000 単位 (遺伝子組換え製剤は 3, 600 単位) を投与する。濃縮製剤 1 単位投与で活性値は 1%/kg 増加するので、体重 60kg の場合は活性値 50%の増加が期待できる。

(補足)

いずれの血栓性素因保有妊婦も、分娩前には必要に応じて D ダイマーなどの血液凝固線溶系検査や下肢静脈超音波検査を行い、VTE の有無を確認することが望ましい。

CQ8-4 遺伝性血栓性素因妊婦の分娩様式は？

Answer

産科的適応に準じて母児にとって安全な分娩様式を決定するが、器械分娩、特に吸引分娩はなるべく避けることを検討する。(C)

〈解説〉

AT 欠乏症の母体から出生した新生児の後方視的研究において、AT 欠乏症の新生児で脳静脈洞血栓症を発症した症例があり、それらはいずれも吸引分娩であったことから、新生児の血栓症は器械分娩で高まるのではないかという報告がある。ただし、鉗子分娩の適応と要約を満たし、これに熟達した医師による分娩の場合はこの限りではないかもしれない。一方、新生児期に発症した脳静脈洞血栓症の神経学的所見は乏しく、診断が遅れたり見逃

されたりすることから、血栓症を疑った児には積極的に画像診断を行い、適切な抗凝固療法を考慮すべきであるという報告がある。母親の血栓性素因とその病型の情報を新生児科医に予め伝えておくことが、その後の初動にとって重要である。詳細は「CQ10-1」を参照のこと。

D. 考察

今回の診療の手引きの作成にあたり、全体を通して新たな問題点も浮上した。各欠乏症の診断のための活性値の下限値の基準が明確でない点が挙げられる。特にPS欠乏症の活性値からの診断は、意見の統一に難渋した。さらに今回の手引きでは、タイプ別分類ごとの治療法に関しては、言及できなかった。また治療量抗凝固療法において、AT活性値の維持する基準値を、過去の報告を参考に70%を維持としたが、確固たる根拠には乏しいのが現状である。以上のような課題が今後、解決していく課題であると考えられた。

E. 結論

以上の如く、今後の課題も残ったが、遺伝性血栓性素因としての診療の手引きの作成は、今回が本邦初であり、一定の評価はできると考える。今後、作成した診療の手引きを学会、Web講演会などを通じて広く発信し、安全な妊娠分娩と新生児の管理に必要な情報を医療従事者に提供していくこととする。今後、研究がさらに発展し新しい知見が得られれば改訂版を発刊し、診療ガイドラインにする予定である。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyoshi T, Maruyama K, Oku H, Asahara S, Hanada H, Neki R, Yoshimatsu J, Kokame K, Miyata T, Predictive value of protein S-specific activity and ELISA testing in patients with the protein S K196E mutation, *Thromb Res*, 185: 1-4, 2020. 査読有
- 2) 小林隆夫、森下英理子、津田博子、根本玲子、小嶋哲人、大賀正一、落合正行、安達知子、宮田敏行「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」*日本産婦人科・新生児血液学会誌*. 30(2):5-54, 2021.

2. 学会発表

- 1) 根本玲子、小西妙、中西篤史、吉松淳. 妊娠高血圧症候群における補体マーカー検査および補体関連遺伝子解析についての検討. 第72回日本産科婦人科学会学術講演会、4月、2020年、Web開催
- 2) 根本玲子. 妊娠と先天性プロテインS欠乏症. 第42回日本血栓止血学会学術集会. 第9回プロテインS研究会シンポジウム 7月、2020年、Web開催
- 3) 伊田和史、丸山慶子、辻明宏、宮田敏行、小亀浩市、根本玲子. 当院の遺伝カウンセリング外来来談者における遺伝性血栓性素因の遺伝子解析の検討. 第44回日本遺伝カウンセリ

- ング学会、7月、2020年、Web開催
- 4) Neki R, Miyata T, Ohtani K, Hidaka Y, Ida K, Yokouchi-Konishi T, Nakanishi A, Yoshimatsu J, Kokame K, Wakamiya N, Inoue N: Alternative complement pathway activation in the severe hypertensive disorders of pregnancy, The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH 2020) , July, 2020, Web開催
- 5) Tsuji A, Sekine A, Wada H, Morishita E, Ogihar Y, Nogami K, Kojima T, Matsushita T, Yamada N, Ogo T, Neki R, Kokame K, Yasuda S, Miyata T: Genetic study for

idiopathic venous thromboembolism in Japanese using short-read and long-read sequencers: A pilot study of Japanese Group of Idiopathic Thromboembolism, The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH 2020) , July, 2020, Web開催

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし