

CQ51 妊婦肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症のハイリスク群の抽出と予防は？*Answer*

妊娠中には

1. 危険因子 (悪阻時の脱水, 長期安静臥床, 肥満, 高齢等) のある妊婦には下肢挙上, 膝の屈伸, 足の背屈運動, 弾性ストッキング着用などを勧める. (C)
2. 最高リスク妊婦に対しては 2004 年肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン (表 1) に準拠し妊娠初期からの未分画ヘパリン投与を考慮する. (C)
3. ワルファリンは催奇形性のため妊娠中は原則として使用しないが, 例外的に母体の心弁置換術既往例では考慮される. (A)
4. 未分画ヘパリン投与時には PT, APTT, 血小板数, 肝機能などを適宜測定する. とくに HIT (heparin-induced thrombocytopenia) には注意し投与開始 5~7 日目頃に血小板数測定を行う. (B)

分娩周辺期には

5. 分娩産褥期では同ガイドライン (表 1) に準拠して血栓症予防に努める. (B)
6. 分娩後に間欠的空気圧迫法を行う場合は分娩前に問診・触診を行い下肢の静脈血栓症の有無について検討しておく. (C)
7. 帝王切開は碎石位を避け, 仰臥位あるいは開脚位で行う. (C)
8. 低用量未分画ヘパリン投与はヘパリンカルシウムなどを用い, 帝王切開後に用いる場合は術後 6~12 時間後より (止血確認後は直後からでも可) 5,000 単位を 1 日 2 回皮下注, 3 日~5 日間投与する. (B)

▷解説

妊娠や手術を契機に血栓塞栓症を発症することが多いことより, また妊娠中は凝固能が亢進することより, 妊娠期間中は非妊娠期間に比して血栓塞栓症が起こりやすい. 欧米人では遺伝的背景から深部静脈血栓症 (DVT, deep vein thrombosis)/肺血栓塞栓症 (PTE, pulmonary thromboembolism) が多く, 妊娠産褥における DVT/PTE の頻度, リスク因子, 死亡率が大きな母集団で検討されている¹⁾. しかしながら, 本邦における妊婦褥婦での DVT/PTE の正確な発症頻度, リスク因子についての疫学調査検討は少ない. 1996 年度厚生省心身障害研究班は 1991~1992 年の 2 年間に本邦で起こった全妊産婦死亡 230 例中, 調査が可能であった 197 例について詳細な死亡原因分析を行った. PTE が原因とされた死亡例は 17 例あり, 死亡原因の第 3 位であった. また, 帝王切開分娩後 PTE は PTE による死亡例全体の 76.5% (17 例中 13 例) を占めていた. BMI について調査可能であった症例は 15 例ありうち 12 例 (80%) は BMI>28 の肥満を示していた. これら調査結果は肥満妊婦の帝王切開後は特に DVT/PTE リスクが高いことを示している²⁾. 日本産婦人科新生児血液学会は全国産婦人科主要施設に

（表1）産科領域における静脈血栓塞栓症予防のガイドライン^{5) &}

リスクレベル	疾患等	予防法
低リスク 中リスク	正常分娩 帝王切開（高リスク以外）	早期離床および積極的運動 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	間欠的空気圧迫法 [#] あるいは 低用量未分画ヘパリン
最高リスク	最高リスク妊婦 [*] の経腔分娩 最高リスク妊婦 [*] の帝王切開	低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法 [#] の併用あるいは低用量未分画ヘパリンと 弾性ストッキングの併用

注1) &：切迫早産に伴う長期臥床例などについてはリスクレベルを上げて判定するか否かは施設の判断にまかされている。

注2) 間欠的空気圧迫法[#]：静脈血栓症が既に存在している場合は禁忌とされるので、装着前に下肢の視診・触診を行い、異常がないことを確認する。

注3) 最高リスク妊婦^{*}：静脈血栓塞栓症既往妊婦と血栓性素因のある妊婦（先天性素因としてアンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症など、後天性素因として抗リン脂質抗体症候群）

対するアンケート調査を行い、1991～2000年におけるDVTの妊婦・褥婦での発症率は0.03%、経腔分娩後では0.008%、帝王切開分娩後では0.04%、PTEの妊婦・褥婦での発症率は0.02%、経腔分娩後では0.003%、帝王切開分娩後では0.06%（50/87,382）、PTEによる死亡率14.5%と報告している³⁾。

DVT/PTEの予防法に関して日本人を対象とした十分なエビデンスはない。欧米におけるDVT/PTEに対する周術期における管理指針⁴⁾、特に予防的抗凝固療法が日本においても同様に適用できるか不明であり医療現場で混乱が生じていた。そこで関連学会が中心となり本邦における予防ガイドラインが2004年に出版された⁵⁾。本ガイドラインでの推奨はこれらに準拠している。2004年のガイドライン⁵⁾ではDVTを合併している場合、間欠的空気圧迫法は禁忌としている。したがって、分娩後に間欠的空気圧迫法を行う場合、分娩前に下肢について十分な問診・視診・触診を行い下肢の静脈血栓症の有無について検討しておくことが勧められる。

ヘパリンの最も重要な合併症は出血である。妊娠中より未分画ヘパリンを使用していた場合で経腔分娩を行う場合は陣痛発来後一旦ヘパリン投与を中止し（中止しなくてよいという報告もある）、分娩後止血を確認したらできるだけ早くヘパリン投与を再開し、その後ワルファリンに切り替える⁵⁾。ワルファリン投与は分娩後最低6週間から3カ月は投与する⁵⁾。予定帝王切開を行う場合には、脊椎麻酔や硬膜外麻酔が問題となる。予防的未分画ヘパリン投与下では硬膜外血腫形成の危険が非投与時に比し3倍となり⁵⁾、血腫による圧迫のため不可逆的神経障害を残す場合がある。それらを回避するために、脊椎/硬膜外麻酔時には以下の注意が必要である⁵⁾。

- ・ 刺入操作は未分画ヘパリン投与から4時間以上空ける。
- ・ 未分画ヘパリン投与は、刺入操作から1時間以上空ける。
- ・ カテーテル抜去は未分画ヘパリン投与の1時間前、または最終投与から2～4時間後に行う。

未分画ヘパリン投与患者の2.7%に副作用として血小板減少症（HIT, heparin-induced thrombocytopenia）が出現したとの報告⁶⁾がある。通常、投与開始5～14日経ってから血小板減少が始まり、HIT患者の89%（8/9）に血栓症が認められたとしている⁶⁾。血栓症予防のためのヘパリンがむしろ血

小板を活性化し、動静脈血栓形成に促進的に作用するというもので注意が必要である。したがって、未分画ヘパリン投与開始 5~7 日目頃に血小板数測定を行い、血小板数減少の有無について確認することが勧められる。

低分子ヘパリンは未分画ヘパリンに比し、出血以外にも HIT、アレルギー反応、骨粗鬆症などの副作用が少ない。血液凝固モニタリングの必要性が低い。欧米では日常的に使用されている⁵⁾。しかし本邦では保険適用がない。ダナパロイドナトリウムはヘパラン硫酸を主成分とする低分子ヘパリノイドで、低分子ヘパリンと同様選択的 Xa 因子阻害薬である。本薬剤は未分画ヘパリンに比し副作用が少ない。妊娠にも投与可能だが静脈血栓症に対する保険適用がない。低分子ヘパリンやダナパロイドナトリウムを使用する際には十分なインフォームドコンセントが必要である。

ワルファリンは第 1 三半期では催奇形性、第 2 三半期では神経系に対する影響の可能性から、妊娠と判明した時点より原則使用しない⁷⁾⁸⁾。ただ、例外的に母体の心弁置換術例では、ワルファリンがヘパリンと比較して抗血栓性が優れることから使用が考慮される⁹⁾。

妊娠産褥期の血液凝固マーカーの変動からハイリスク妊産婦を抽出する試みもなされているが妊娠・産褥期の高 FDP 値や高 D-dimer 値は血栓症発症を必ずしも示すものではないことが明らかとなっている。効率的にハイリスク妊産婦抽出を可能にするための研究が行われており、活性化プロテイン C に対する感受性低下はリスク上昇を示唆するという研究報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。

文 献

- 1) James AH, Jamison MG, Brancaccio LR, et al.: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1311—1315 (II)
- 2) 石川睦男: 妊産婦死亡と肺血栓塞栓症。妊産婦死亡に関する研究。平成 8 年度厚生省心身障害研究報告書。123—128 (III)
- 3) 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。日産婦新生児血液会誌 2005; 14: 1—24 (II)
- 4) Togli MR, Weg JG: Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 108—114 (II)
- 5) 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。東京: メディカルフロントインターナショナルリミテッド 2004 (II)
- 6) Warkentin TE, Levine MN, Horsewood P, et al.: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330—1335 (I, II)
- 7) Hall JG, Pauli RM, Wilson KM: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122—140 (EL II)
- 8) Wesseling J, van Driel D, Heymans HAS, et al.: Coumarins during pregnancy: long term effects on growth and development in school age children. *Thromb Haemost* 2001; 85: 609—613 (EL II)
- 9) Bates SM, Gree IA, Hirsh J, et al.: Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 627S—644S (EL I)