

妊娠中の治療量抗凝固療法について

根木玲子*

Management of therapeutic anticoagulation for pregnant patients

Reiko NEKI

要約：妊娠中に治療量の抗凝固療法が必要な場合として、妊娠中に発症した静脈血栓塞栓症の治療や、妊娠前からワルファリンなどの抗凝固薬が投与されている場合が挙げられる。妊娠中は治療量の未分画ヘパリン (unfractionated heparin: UFH) 投与が基本である。妊娠中の抗凝固療法の管理には難渋することが多い。モニタリング指標として用いられる活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: APTT) は、その試薬が標準化されておらず、試薬間で差があるのが現状である。さらに妊娠中には凝固因子が増加し APTT による UFH のコントロールを難しくしている。自施設の産婦人科部では UFH による治療量抗凝固療法のプロトコルを独自に作成し、妊娠管理をしている。それは APTT 比の治療目標設定値を 1.5~2.0 倍と通常より控えめに設定している。本プロトコルをヘパリンのより正確なモニタリング方法である抗 Xa 活性 (ヘパリン血中濃度) で検証し概ね良好な結果を確認した。

Key words: activated partial thromboplastin time, nomogram, pregnancy, unfractionated heparin, venous thromboembolism

1. はじめに

妊娠中に治療量の抗凝固療法が必要な場合として、妊娠中に発症した静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) の治療や、妊娠前からワルファリンなどの抗凝固薬が投与されていて妊娠中も引き続き治療量の抗凝固療法が必要な場合などが挙げられる。妊娠中は治療量の未分画ヘパリン (unfractionated heparin: UFH) の投与が基本である。しかしながら、妊娠中の抗凝固療法の管理には難渋することが多い。モニタリング指標として用いられる活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: APTT) はその試薬が標準化されておらず試薬間差や機器による違いがあり、さらに妊娠中に凝固因子が増加し APTT によるヘパ

リンのコントロールを難しくしているからである。本稿ではこういった妊娠中の管理の問題点を挙げ、私たちの施設で実施しているヘパリンによる治療量の抗凝固療法について紹介する。

なお、治療量 UFH (用量調節 UFH ともいう) とは、APTT が目標治療域内に入るよう調節する方法である。また目的が VTE 発症予防 (特に再発予防) のための治療量 UFH 投与の場合もある。非妊婦においては、本邦のガイドライン¹⁾では治療量 UFH の投与方法は以下の様に推奨されている。ヘパリンは初回 5,000 単位 (ヘパリンナトリウム 5 mL) 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 U/mL に相当する治療域、すなわち APTT が対照値の 1.5~2.5 倍となるように調節する。なおこれは予防量 (低用量) UFH と区別される。すなわち予防量 UFH では、通常はヘパリンカルシウム 5,000 単位 (0.2 mL) を、1日2回の皮下注射 (1日量 10,000 単位) を行う。妊婦の場合、予防量 UFH 投与では APTT の延長は望めないため、APTT の目標値は定めない²⁾。

*責任者連絡先：
国立循環器病研究センターゲノム医療支援部遺伝相談室、
産婦人科部
〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町 6-1
Tel: 06-6170-1070
E-mail: rneki@ncvc.go.jp

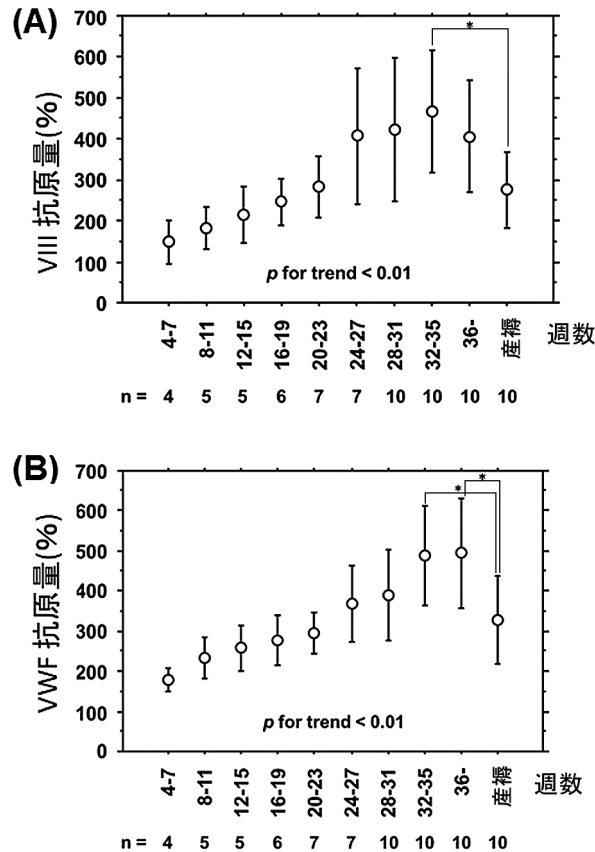


図1 妊娠週数に伴う血漿中のFVIII抗原量およびVWF抗原量の変化

血漿中のVIII抗原量(A)およびVWF抗原量(B)は妊娠週数が進むにつれて増加した(トレンド検定, $p < 0.01$). 産褥期のVIII抗原量とVWF抗原量が有意に減少した妊娠期間を示した(Tukey-Kramer test). n: 各妊娠期間における患者数. データは平均±標準偏差で示す. * $p < 0.05$. 文献5)を引用して作成.

また、機械弁置換術を受け人工心臓弁を装着している妊婦はより強力な抗凝固療法を必要とし、APTTの治療目標設定値が異なるため、本稿では対象としない。

2. 妊娠中の凝固能の変化

妊娠中には、フィブリノーゲン、VII、VIII、IX、フォン・ヴィレブランド因子(von Willebrand factor: VWF)などの凝固因子が増加する。特にVIIIの増加が顕著であり、分娩に向けて徐々に増加し非妊娠時の約3倍から4倍程度まで増加する³⁾。このことが、APTTでの妊娠中のヘパリン療法のコントロールを困難にさせている主な理由である⁴⁾。分娩に向けて、抗凝固系ではプロテインS活性値と遊離プロテイン

S抗原量が低下する³⁾。妊娠は過凝固および低線溶状態となり、血栓形成のリスクが高くなる。これは出血を伴う出産に対応するための合目的な生体反応である。

治療量UFHによる抗凝固療法を妊娠中に実施した症例において、4週間毎に経時的にVIII抗原量とVWF抗原量を測定した私たちの施設の結果を図1に示す⁵⁾。この測定から、VIIIとVWFの妊娠中の増加が顕著であることが示され、また24週を過ぎると個人差も非常に大きい事がわかる。VIIIはVWFに結合しており、ともに血中濃度が増加する。

3. 妊娠中の治療量抗凝固療法について

妊娠中の治療量抗凝固療法はUFH投与が基本で

ある。ヘパリンは胎盤通過性が少なく催奇形性がないため、長期抗凝固療法が必要な妊娠管理では皮下注射投与も有用である。なお、ヘパリン類（UFH、低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクスなど）とアンチトロンビン（AT）製剤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⁶⁾。したがって、ヘパリンで治療量抗凝固療法を行う際には、AT活性値が70%以上を維持するようにAT製剤を補充することになる⁷⁾。

ワルファリンは胎盤を通過するため、妊娠6~12週では鼻形成不全および点状骨端異形成からなる胎芽病が、それ以降では中枢神経系の異常（神経発達異常）や胎児出血による死亡等の報告がみられることから、通常は妊娠中の投与を避ける^{1,8,9)}。ワルファリンは胎児の催奇形性や流産率が高いため、ワルファリン服用中の女性が妊娠を希望する場合は計画的に妊娠する必要があり、妊娠した場合は妊娠6週より前には投与を中止し、妊娠早期にヘパリンに切り替える。ただし、機械弁置換術を受け人工心臓弁を装着している妊婦においては、妊娠13週以後再びワルファリンに変更し、分娩前に再度ヘパリンに切り替える方法も考慮されるが、ワルファリンは妊娠中期・後期でも上記の異常が発生する可能性があるため、胎児異常と母体血栓症リスクを比較しながら個々に検討する^{1,8,9)}。

欧米で広く使われている低分子量ヘパリンであるエノキサパリンは、わが国ではVTE治療の適応はない。フォンダパリヌクスに関しては、5 mg（体重50 kg未満）、7.5 mg（体重50~100 kg）または10 mg（体重100 kg超）1日1回の皮下投与が治療に保険適用されている。妊婦禁忌ではない。腎から排出されるため、対象例の腎機能には十分に注意する²⁾。

4. UFHによる妊娠中の治療量抗凝固療法の実際

私たちは自施設で独自のプロトコールを作成して管理を行っている⁵⁾。私たちは、Williams OBSTETRICS 23rd Edition¹⁰⁾を改変し、日本人向けに控えめのUFH投与量で調整している（表1）。すなわち、UFHを80単位/kgでローディングの後に、UFH持続点滴を15単位/kg/時間で開始する。UFH持

続点滴開始4時間後にAPTTを測定（同時にAT活性値も測定）し、APTTの値を見ながら流量を調整し、必要あれば点滴の中止やUFHの静脈注射で介入し、APTTの再検を繰り返しながら目標のAPTT値になるよう表1の2)のノモグラムで調整する⁸⁾。私達の施設で使用しているAPTTの試薬は「データファイ・APTT」であり、治療の目標値のAPTT比、すなわち患者のAPTT（秒）/正常対照のAPTT（秒）の設定は1.5~2.0倍、つまりAPTT 45~60秒となるように控えめに設定している⁵⁾。通常APTT比は1.5~2.5倍とされている^{1,10)}ものの、1.5~2.5倍にコントロールする根拠は強固ではない¹⁾。またAPTT試薬の標準化はなされておらず、試薬間で差があるのが現状であるので、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¹¹⁾。ヘパリンの使用時はAT濃縮製剤の補充を行い、AT活性値は常に70%以上を保つようにAT濃縮製剤の投与を行う。血栓の安定期はヘパリン30,000単位/日までとし、APTTを延長させることを深追いしない。ヘパリン投与開始時は点滴静注とし、その後安定すれば皮下注に切り替える。ヘパリン投与前に血小板を含めた血算、凝固機能、肝機能、腎機能などを確認しておく。

なお分娩管理については、妊娠中に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し、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た¹²⁾。分娩はヘパリンの調整が必要となるため、計画分娩とした。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、分娩とした^{5,8,12,13)}。なお、特にAT欠乏症は、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とした^{7-9,14)}。

5. APTTを用いた治療量UFHプロトコールの抗Xa活性を用いた検証

ヘパリンのより正確なモニタリング方法として、抗Xa活性の測定がある。抗Xa活性はXaを阻害する能力のことで、血漿中のヘパリンの抗凝固効果を

表1 妊婦に対する目標のAPTT値になるように調整する治療量未分画ヘパリンの投与方法

1) 初回未分画ヘパリンの投与方法			
・ヘパリン 80 単位/kg でローディングの後に、ヘパリン持続点滴は 15 単位/kg/時で開始			
・ヘパリン持続点滴開始 4 時間後に APTT を測定し、以下 2) のノモグラムで調整			
2) 治療量未分画ヘパリンの用量調整方法			
APTT (秒)	投与量	流量の変更	APTT 再検時間
< 30	5,000 単位静注	流量 2 単位/kg/時増	4 時間後
31~44	2,500 単位静注	流量 1 単位/kg/時増	6 時間後
45~65	なし	なし	6 時間後
66~89	なし	流量 1 単位/kg/時減	6 時間後
90~110	30 分間点滴中止	流量 2 単位/kg/時減	再開 2 時間後
> 110	60 分間点滴中止	流量 3 単位/kg/時減	再開 2 時間後

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間（文献5を引用して作成）

評価する方法として 1976 年に Teien らによって報告された¹⁵⁾。抗 Xa 活性は海外ではヘパリンのモニタリング検査として広く利用されている。しかし、日本ではヘパリン血中濃度（外注検査会社の検査項目名は「ヘパリン」あるいは「ヘパリン〔薬物分析〕」等）の測定として、月 1 回のみ測定しか保険承認されておらず、臨床検査法として普及していない。海外では抗 Xa 活性を用いて血中のヘパリン量が求められており、UFH の治療域は 0.3~0.7 U/mL とされている¹⁶⁾。私たちは、妊娠中に治療量 UFH を自施設のプロトコルに基づいて投与した症例に対して、後方視的に抗 Xa 活性を測定した。その結果、先天性 AT 欠乏症症例以外は、概ね治療域に入っていることを確認した。このプロトコルで血栓症や重大な出血など合併症のイベントなく安全に管理している。

以下に実際に私たちの施設で実施した、妊婦に対する治療量 UFH のプロトコルを抗 Xa 活性で検証した研究を紹介する⁵⁾。対象は当院で治療量 UFH が投与された妊婦を、前向きで連続的に収集した 10 症例である。APTT を測定後、書面による研究同意を得て通常診療の残余検体の抗 Xa 活性を測定した。APTT 比が治療域である 1.5~2.0 に到達した後に以下の 2 群に分類した。すなわち、妊娠期間中、7 例は APTT 比で概ね治療域内にあった群（heparin-

sensitive [HS] group）、残りの 3 例は APTT 比で治療域内に留まることが困難であった群（heparin-resistant [HR] group）の 2 群に分類した。HR 群には、2 症例の遺伝性 AT 欠乏症と 1 症例の先天性下大静脈欠損症の合計 3 症例であった。HS 群と HR 群において抗 Xa 活性が 0.3~0.7 U/mL 内に留まっていた割合はそれぞれ、73%と 31%であり、HR 群では治療域内にコントロールすることが困難であった（図 2）。

一方 HS 群において、APTT 比が治療域以下の時期であっても、抗 Xa 活性を測定した結果、0.3~0.7 U/mL 内に留まっていたサンプルがあり、その割合は HS 群全体のサンプルのうち 16.3%に相当した。つまりこれらの症例に対して、APTT 比を延長させることに固執しなかったことに本プロトコルは有利であった。また HS 群、HR 群いずれの群も大出血や血栓性イベントは認めなかった。このことから、控えめな抗凝固療法は許容され、また HS 群にとっては有利である事が示唆された。なお、遺伝性 AT 欠乏症については、AT 製剤補充後の次回採血時、つまり診療上 AT 活性値がトラフ値での採血となったことが、APTT 比と抗 Xa 活性が治療域内に入らなかった主な理由であると考えられる。AT 補充や採血のタイミングが今後の課題となった。

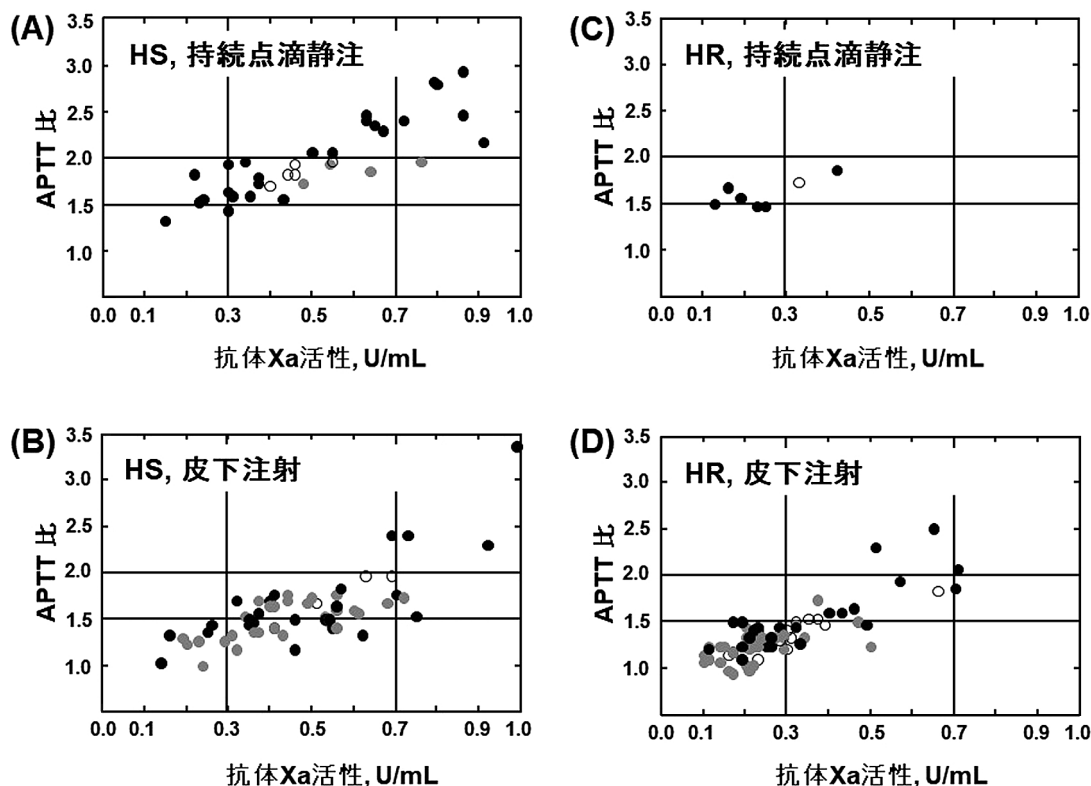


図2 控えめなUFHプロトコールで管理した妊婦の血漿中のAPTT比と抗Xa活性との関係

縦軸はAPTT比で治療域は1.5~2.0, 横軸は抗Xa活性で治療域は0.3~0.7 U/mL. 得られたサンプルの妊娠時期を, 妊娠初期(○), 妊娠中期(◐), 妊娠後期(●)で示す. (A) HS群における持続点滴静注, 7名の妊婦からの34検体, (B) HS群における皮下注射, 7名の妊婦からの58検体, (C) HR群における持続点滴静注, 3名の妊婦からの7検体, (D) HR群における皮下注射, 3名の妊婦からの73検体を示す. 文献5)を引用して作成.

6. ヘパリン使用時の注意点

ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) の発症に注意する. 投与された未分画・低分子量ヘパリンが, 血小板第4因子と複合体を形成し, 新たな抗原性を提示し, 抗血小板第4因子・ヘパリン複合体抗体の産生を促す. その一部 (HIT抗体) が血小板や単球などを活性化させ, トロンビンの過剰産生を引き起こし, 血小板減少, 動脈血栓塞栓症を発症するという重篤な有害事象がHITである. 通常ヘパリン投与開始後5~14日に発症する¹⁷⁾.

また, UFHの長期投与(1カ月以上)は骨粗鬆症のリスクであることが報告されている. 症状を有する椎体骨折は2~3%に起こる. 骨密度の低下は30%に起こるといわれている. 皮膚の副反応として, 打撲傷, 蕁麻疹用皮疹, 紅斑, 皮膚壊死などを認める

などの副作用があるので注意を要する¹⁸⁾. なお, いかなるヘパリン類であれ妊娠中は骨粗鬆症の予防のため, 毎日1,500 mg/日のカルシウム製剤を摂取することが推奨される¹⁰⁾.

なお, 分娩時に帝王切開になる場合や, 無痛分娩に際して, 分娩時に麻酔を必要とする妊産婦が少ない. 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, 硬膜外血腫のリスクが増加するため, 慎重な対応が必要となる. 硬膜外血腫は非可逆的な神経障害をもたらすためである. 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, 抗凝固療法中の妊娠分娩管理について, 事前に麻酔科と協議しておくことを推奨する²⁾.

7. 今後の課題

わが国ではVTEの治療に低分子量ヘパリンの保険適用がないことが大きな課題となっている。低分子量ヘパリンは抗凝固療法に関連した出血のリスク、UFHによる骨粗鬆症のリスクを減らすことが報告されている^{10, 18)}。また、低分子量ヘパリンには抗Xa活性のモニタリングもハイリスク妊娠以外は殆ど必要がない、アンチトロンビンの補充も殆ど必要がないといったメリットがある。新型コロナウイルス感染症の血栓予防として海外のガイドラインに登場するのも低分子量ヘパリンである¹⁹⁾。

さらに、ヘパリン類の正確なモニタリング法である抗Xa活性（ヘパリン血中濃度）の測定は、保険適用があるのは月1回のみである。妊娠の中期以降、主にVIIIの増加によりAPTTによるモニタリングが正確でなくなることや、APTTの試薬間差があることを考慮すると、抗Xa活性のさらなる測定回数の保険適用の拡大が求められる。

8. おわりに

妊娠中の治療量抗凝固療法についてUFHを用いた私たちの施設の産婦人科部でのプロトコルを紹介した。ヘパリンの血中濃度を求める抗Xa活性の測定は、月1回でも測定してみることが勧められる。

今回は、先に出版された「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」²⁾の内容を補足する形とした。「診療の手引きQ&A」と共に本稿が診療の一助となれば幸いである。

謝辞

本研究はJSPS 科研費JP18K09277の助成を受けたものです。

著者の利益相反 (COI) の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- 1) 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 (2017年改訂版). 2017.
- 2) 小林隆夫, 森下英理子, 津田博子, 他: 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**: 5-54, 2021.
- 3) Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, et al.: Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* **103**: 718-727, 2010.
- 4) Mitsuguro M, Okamoto A, Shironouchi Y, et al.: Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin. *Int J Hematol* **101**: 119-125, 2015.
- 5) Neki R, Mitsuguro M, Okamoto A, et al.: A less-intensive anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant patients. *Int J Hematol* **110**: 550-558, 2019.
- 6) Marciniak E, Gockerman JP: Kinetics of elimination of antithrombin III concentrate in heparinized patients. *Br J Haematol* **48**: 617-625, 1981.
- 7) Di Minno MN, Dentali F, Veglia F, et al.: Antithrombin levels and the risk of a first episode of venous thromboembolism: A case-control study. *Thromb Haemost* **109**: 167-169, 2013.
- 8) 根木玲子: 妊娠・分娩時における血栓の予防と治療. 止血・血栓ハンドブック. 2015, 363-370.
- 9) 小林隆夫: 産婦人科・新生児領域の血液疾患 診療の手引き. 日本産婦人科・新生児血液学会. 2017, 41-52.
- 10) Cunningham FG, Leveno K, Bloom S, et al.: Thromboembolic disorders. In: Fried A, Davis K, eds. *Williams Obstetrics*, Vol. 23rd. New York: McGraw Hill, 2009, 1013-1032.
- 11) 山崎哲, 鈴木典子, 後藤宏実, 他: APTTの現状と標準化に向けた課題. *生物試料分析* **32**: 365-370, 2009.
- 12) Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al.: American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* **2**: 3317-3359, 2018.
- 13) Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al.: The society for obstetric anesthesia and perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* **126**: 928-944, 2018.
- 14) 安達知子: 血栓症またはそのリスクを有する女性の妊娠・分娩管理 先天性トロンボフィリアを中心に. *臨床血液* **60**: 1292-1298, 2019.
- 15) Teien AN, Lie M, Abildgaard U: Assay of heparin in plasma using a chromogenic substrate for activated factor X. *Thromb Res* **8**: 413-416, 1976.
- 16) Basu D, Gallus A, Hirsh J, et al.: A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* **287**: 324-327, 1972.
- 17) 宮田茂樹: ヘパリン起因性血小板減少症における最新の知見. *血栓止血誌* **23**: 362-374, 2012.
- 18) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al.: VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **141**: e691S-736S, 2012.
- 19) Thachil J, Tang N, Gando S, et al.: ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* **18**: 1023-1026, 2020.