

2026 年改訂版

遺伝性血栓性素因保有女性の妊娠分娩管理に関する診療ガイド Q&A

(案)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

血液凝固異常症等に関する研究班 特発性血栓症研究グループ

根木玲子 ¹⁾²⁾、小林隆夫 ³⁾、川崎薫 ⁴⁾、森川守 ⁵⁾、鈴木伸明 ⁶⁾、

辻明宏 ⁷⁾、伊田和史 ¹⁾、宮田敏行 ⁸⁾、森下英理子 ⁹⁾

- 1) 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
- 2) 国立循環器病研究センター 産婦人科部
- 3) 浜松医療センター 産婦人科
- 4) 近畿大学 産科婦人科学教室
- 5) 関西医科大学 産科学・婦人科学講座
- 6) 名古屋大学医学部附属病院 輸血部
- 7) 永井病院 心臓血管センター
- 8) 国立循環器病研究センター 脳血管内科部
- 9) 金沢大学 医薬保健研究域保健学系病態検査学

目次

はじめに.....	4
本書を利用するにあたって.....	6
略語一覧.....	8
CQ & Answer 推奨レベル一致 一覧.....	11
執筆担当者の利益相反.....	20
総論	
「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る)」(指定難病 327)	21
BQ1 遺伝性血栓性素因とは？	23
BQ2 アンチトロンビン(AT)欠乏症とは？	35
BQ3 プロテイン C(PC)欠乏症とは？	44
BQ4 プロテイン S(PS)欠乏症とは？	49
BQ5 遺伝カウンセリングとは？	54
BQ6 プレコンセプションケアとは？	58
各論	
CQ1 妊娠前の遺伝性血栓性素因スクリーニングの必要性は？ ...	64
CQ2 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？	65

CQ2 の補足 抗 Xa(活性化凝固第 X 因子)活性について.....	77
CQ3 アンチトロンビン(AT)欠乏症妊婦の管理は？	81
CQ4 プロテイン C(PC)欠乏症妊婦の管理は？	102
CQ5 プロテイン S(PS)欠乏症妊婦の管理は？	110
CQ6 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？ ...120	
文献.....	136

はじめに

平成 29 年に「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)」が国の指定難病 327 として認定された。「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)」とは、血液凝固制御因子であるアンチトロンビン (antithrombin: AT)、プロテイン C (protein C: PC) およびプロテイン S (protein S: PS) が生まれつき欠乏することなどにより、血栓ができやすい体質になり、若年性(40 歳以下)に重篤な血栓症を発症する症候群である。したがって、遺伝性血栓性素因(以下、血栓性素因)患者が妊娠すると妊娠中や分娩後に血栓症を発症することがあり、その診断・治療に苦慮する。なかでも先天性 AT 欠乏症は、頻度は少ないものの血栓症リスクが高く、どのように妊娠・分娩を管理すべきか一定の見解は定まっておらず、現時点で血栓性素因患者の妊娠分娩に関する質の高い診療ガイドラインは作成されていない。また、日本人には血栓性素因としての PS 欠乏症が多く、妊娠中に血栓症を発症することがあるが、妊娠前に本症と診断されていることはほとんどなく、対応に苦慮することが多い。そこで、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業の血液凝固異常症等に関する研究班では、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、臨床的クエスション (clinical question: CQ) に回答する形で 2021 年 3 月に「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」^{1,2)}を作成した。なお、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が、その後得られた新しい知見を加味して今回改訂版を「遺伝性血栓性素因保有女性の妊娠分娩管理に関する診療ガイド Q&A」として発刊する。今回はバックグラウンドクエスション (background question: BQ) と CQ に分けて回答した。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。

なお、この診療ガイドは個々の状況に応じて柔軟に参考にすべきものであり、医師の裁量権を規制するものではない。

(2026 年 3 月×日 第 2 版発行)

無断転載禁止

本書を利用するにあたって

Answer の留意点

(1) 推奨レベルは 3 段階

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)

Answer 中には自施設では実施困難と考えられる対応が勧められている場合がある。その場合には「原則としてそれらに対して対応可能な施設(高次施設)に適切な時期に相談・紹介または搬送する」という意味合いが含まれている。以下のように解釈できる。

A: 相談・紹介または搬送が「強く勧められる」

B: 相談・紹介または搬送が「勧められる」

C: 相談・紹介または搬送が「考慮される(考慮の対象となるが、必ずしも相談・紹介また搬送が勧められているわけではない)」

(2) Answer 作成の手順

執筆者 9 名中、診療に携わる医師 7 名の投票により、70%以上の合意が得られるまで修正と再投票を繰り返した。

文献の種類

文献末尾の数字はエビデンスとなる論文の種類を示している。数字の意味するところはおおむね以下のようになっている。ただし、内容を吟味し益と害のバランスや適用可能性も勘案して推奨レベルを決定しているため、必ずしも数値が小さい論文を採用しているわけではない。

I: 介入研究 (無作為・非無作為比較試験)、データ統合型研究 (システマティックレビュー、メタ解析)

II: 分析的観察研究 (横断研究、症例対照研究、コホート研究)

III: 記述的観察研究 (症例報告、症例集積研究)

その他 (I-III 以外)

Guideline: ガイドライン、**Textbook:** 教科書、

Committee Opinion、Narrative Review: 権威者の意見

略語一覧

略語	英語	日本語
ACCP	American College of Chest Physicians	米国胸部疾患医学会
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics	米国臨床遺伝・ゲノム学会
ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologists	米国産科婦人科学会
APC	activated protein C	活性化プロテイン C
APS	antiphospholipid antibody syndrome	抗リン脂質抗体症候群
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療技術
ASA	acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸(アスピリン)
AT	antithrombin	アンチトロンビン
BMI	body mass index	体格指数
BQ	background question	バックグラウンドクエスチョン
C4BP	C4b-binding protein	C4b 結合タンパク質
C4BP β +	C4b-binding protein β +	β 鎖含有 C4b 結合タンパク質
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	疾病対策予防センター
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQ	clinical question	クリニカルクエスチョン
CrI	credible interval	信用区間
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内血液凝固
DOAC	direct oral anticoagulant	直接経口抗凝固薬
DVT	deep venous thrombosis	深部静脈血栓症
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外膜型人工肺
EGF	epidermal growth factor	上皮成長因子
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology	ヨーロッパ生殖医学会
FVII	factor VII	第 VII 因子

FVIIa	activated factor VII	活性化第 VII 因子
FVIII	factor VIII	第 VIII 因子
FVIIIa	activated factor VIII	活性化第 VIII 因子
FIX	factor IX	第IX因子
FQ	future question	フューチャークエスト
FV	factor V	第 V 因子
FVa	activated factor V	活性化第 V 因子
FVL	factor V Leiden	第 V 因子 (FV) Leiden
FX	factor X	第 X 因子
FXa	activated factor X	活性化第 X 因子
GWAS	genome-wide association study	ゲノムワイド関連解析
HBS	heparin binding site	ヘパリン結合部位
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HGMD	Human Gene Mutation Database	ヒト遺伝子変異データベース
HGVS	Human Genome Variation Society	なし
HIT	Heparin-induced thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
IVC	inferior vena cava	下大静脈
LMWH	low molecular weight heparin	低分子量ヘパリン
MTHFR	methylenetetrahydrofolate reductase	メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素
OC	oral contraceptive	経口避妊薬
OR	odds ratio	オッズ比
PC	protein C	プロテイン C
PE	pleiotropic effect	多面発現効果
PGM	prothrombin gene mutation	プロトロンビン遺伝子変異
PS	protein S	プロテイン S
PS p.K196E	protein S p.Lys196Glu	プロテイン S p.Lys196Glu
PTE	pulmonary thromboembolism	肺血栓塞栓症
PT-INR	prothrombin time international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
PTS	post-thrombotic syndrome	血栓後症候群
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	英国王立産科婦人科学会

RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RS	reactive site	反応部位
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SCPCD	severe congenital protein C deficiency	重症先天性プロテイン C 欠乏症
SD	standard deviation	標準偏差
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
sPESI	simplified pulmonary embolism severity index	簡易版肺塞栓症重症度指数
TFPI	tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
Th 1/2	helper T cell 1/ helper T cell 2	Th1 細胞/Th2 細胞比
TM	thrombomodulin	トロンボモジュリン
UFH	unfractionated heparin	未分画ヘパリン
V-A ECMO	veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation	静脈-動脈方式体外膜型人工肺 (ECMO)
VK	vitamin K	ビタミン K
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WHO	World Health Organization	世界保健機関

CQ & Answer 推奨レベル一致 一覧

Clinical Question (CQ)		Answer		推奨 レ ベ ル	推奨レベル 一致率 (%)		
					A	B	C
1	妊娠前の遺伝性血栓性素因スクリーニングの必要性は？		スクリーニングとしての血栓性素因の検査は行わない。	A	100	0	0
2	妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？	1	治療量の UFH による抗凝固療法を行う。	A	100	0	0
		2	保存療法として、下肢の圧迫療法(弾性ストッキング着用など)を行うが、初期治療において抗凝固療法が行えた場合は、安静より早期歩行が望ましい。	B	投票 1 回目		
					43	57	0
					投票 2 回目		
					0	100	0
		3	ワルファリンによる抗凝固療法は、原則として行わない。	A	100	0	0
		4	合成 Xa 阻害剤であるフォンダパリヌクス皮下注射を行う。	B	0	100	0
		5	DOAC は、原則として投与しない。	A	86	14	0
		6	ヘパリンアレルギーや HIT などでは UFH が使用できない場合には、DOAC (エドキサバンまたはアピキサバン) 投与を行う。	C	0	0	100
		7	PTE では、重篤度に応じて血栓溶解療法を行う	B	0	100	0

			が、施設の状況や患者状態により外科的またはカテーテル的血栓摘除術を行う。				
		8	抗凝固療法を行うことができない場合や十分な抗凝固療法中の PTE 増悪・再発例に対し、下大静脈(inferior vena cava: IVC) フィルター留置を行う。	C	0	0	100
		9	IVC フィルター留置後は抜去計画を策定し、必要性がなくなれば早期抜去を行う。	B	0	100	0
		10	自施設で対応不可能な場合は、可能な限り速やかに高次施設や専門他科へ紹介あるいは連携を行う。	A	100	0	0
		11	VTE 治療後も VTE リスクが持続する場合は、在宅 UFH 自己注射による予防を分娩前まで続ける。	A	86	14	0
		12	DVT 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。	B	0	100	0
		13	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、VTE の再発の有無を評価する。	A	100	0	0

3	AT 欠乏症妊婦の管理は？						
1	妊娠中の管理は？						
1	VTE の既往または家族歴があり妊娠前から抗凝固療法施行中の場合は？	1	妊娠極初期(妊娠6週より前)にワルファリンまたは DOAC から治療量の UFH に変更する。	B	0	100	0
		2	妊娠中は治療量の UFH 投与に加えて AT 製剤を補充する。	B	14	86	0
2	VTE の既往または家族歴があるが妊娠前に抗凝固療法を実施していない場合は？		妊娠中は予防量の UFH 投与、もしくは予防量の UFH に加えて AT 製剤を補充する。	B	0	100	0
3	VTE の既往または家族歴がない場合は？		妊娠中は予防量の UFH 投与を考慮する。	C	0	0	100
2	分娩時の管理は？						
1	妊娠中に治療量の抗凝固療法を実施している場合は？	1	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	0	100	0
		2	タイプ別によらず、分娩前後に AT 製剤を補充する。	B	0	100	0
2	妊娠中に予防量の抗凝固療法を実施している場合は？	1	予防量の UFH 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	C	0	14	86

			は開始の 6 時間前に点滴を中止する。				
		2	予防量の UFH 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	0	0	100
		3	タイプ別によらず、分娩前後に AT 製剤を補充する	B	0	100	0
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？		タイプ別によらず、分娩前後に AT 製剤を補充する	B	0	100	0
4	分娩様式は？	1	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。	A	100	0	0
		2	母体の VTE リスクを考慮し、不要な帝王切開術（妊婦の希望など社会的適応など）の施行はなるべく避ける。	C	0	14	86
		3	新生児の AT 欠乏症による VTE リスクを考慮し、器械分娩、特に吸引分娩はなるべく避ける。	C	0	14	86
3	分娩後の管理は？						
1	分娩後の VTE 予防は？		分娩後に抗凝固療法を行う。	A	100	0	0
2	分娩後の長期管理は？	1	分娩後に抗凝固療法を行った場合は、分娩後少なくとも 3 ヶ月間の抗凝固療法を行う。	C	0	0	100

		2	次回妊娠前に、妊娠初期からの抗凝固療法に関するプレコンセプションケアを行う。	A	86	14	0
4	PC 欠乏症妊婦の管理は？						
1	妊娠中の管理は？						
1	VTE の既往または家族歴があり妊娠前から抗凝固療法施行中の場合は？		妊娠極初期(妊娠6週より前)にワルファリンまたは DOAC から治療量の UFH に変更する。	B	0	100	0
2	VTE の既往または家族歴があるが妊娠前に抗凝固療法を実施していない場合は？		妊娠中は予防量の UFH 投与を行う。	B	0	100	0
3	VTE の既往または家族歴がない場合は？		PC 欠乏症以外の VTE リスクがなければ抗凝固療法は施行せず、予防と早期発見に努める。	C	0	0	100
2	分娩時の管理は？						
1	妊娠中に治療量の抗凝固療法を実施している場合は？		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	0	100	0
2	妊娠中に予防量の抗凝固療法を実施している場合は？	1	予防量の UFH 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	C	0	0	100

			は開始の 6 時間前に点滴を中止する。				
		2	予防量の UFH 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	0	0	100
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？		PC 欠乏症以外の VTE 発症リスクを考慮し、慎重に経過観察とする。	C	0	14	86
4	分娩様式は？		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。	A	100	0	0
3	分娩後の管理は？						
1	分娩後の VTE 予防は？	1	VTE の既往や家族歴を有する場合は、分娩後に抗凝固療法を行う。	A	100	0	0
		2	妊娠中に抗凝固療法を行っていた場合は、分娩後に抗凝固療法を行う。	A	100	0	0
		3	上記以外の場合は、分娩後に抗凝固療法を検討する。	B	0	100	0
2	分娩後の長期管理は？	1	分娩後に抗凝固療法を行った場合は、分娩後少なくとも 3 ヶ月間の抗凝固療法を行う。	C	0	0	100
		2	次回妊娠前に、妊娠初期からの抗凝固療法に	A	100	0	0

			関するプレコンセプション ンケアを行う。				
5	PS 欠乏症妊婦の管理は？						
1	妊娠中の管理は？						
1	VTE の既往または家族歴 があり妊娠前から抗凝固療 法施行中の場合は？		妊娠極初期(妊娠6週よ り前)にワルファリンまた は DOAC から治療量の UFH に変更する。	B	0	100	0
2	VTE の既往または家族歴 があるが妊娠前に抗凝固療 法を実施していない場合 は？		妊娠中は予防量の UFH 投与を行う。	B	0	100	0
3	VTE の既往または家族歴 がない場合は？		PS 欠乏症以外の VTE リ スクがなければ抗凝固 療法は施行せず、予防 と早期発見に努める。	C	0	0	100
2	分娩時の管理は？						
1	妊娠中に治療量の抗凝固 療法を実施している場合 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	0	100	0
2	妊娠中に予防量の抗凝固 療法を実施している場合 は？	1	予防量の UFH 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	0	0	100

		2	予防量の UFH 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	0	0	100
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？		PS 欠乏症以外の VTE 発症リスクを考慮し、慎重に経過観察とする。	C	0	14	86
4	分娩様式は？		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。	A	100	0	0
3	分娩後の管理は？						
1	分娩後の VTE 予防は？	1	VTE の既往や家族歴を有する場合は、分娩後に抗凝固療法を行う。	A	100	0	0
		2	妊娠中に抗凝固療法を行っていた場合は、分娩後に抗凝固療法を行う。	A	100	0	0
		3	上記以外の場合は、分娩後に抗凝固療法を検討する。	B	0	100	0
2	分娩後の長期管理は？	1	分娩後に抗凝固療法を行った場合は、分娩後少なくとも 3 ヶ月間の抗凝固療法を行う。	C	0	0	100
		2	次回妊娠前に、妊娠初期からの抗凝固療法に関するプレコンセプションケアを行う。	A	100	0	0
6	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？						
1	不育症患者に遺伝性血栓性素因を検査すべきか？		不育症患者に対しては、血栓性素因の検査を実施しない。	C	0	0	100

2	遺伝性血栓性素因が診断されている女性の不育症治療に抗凝固療法は必要か？	1	遺伝性血栓性素因が診断されている女性の不育症治療には、抗凝固療法は実施しない。	C	0	29	71
		2	患者が希望した場合は、血栓性素因が診断されている女性の不育治療に対する抗凝固療法の有用性は明らかではないため、効果の不確実性と有害事象について十分に説明し、本人と相談して抗凝固療法を行うかどうかを決定する。	C	0	14	86
3	原因不明の反復生殖補助医療不成功例に対し、遺伝性血栓性素因を検査すべきか？		原因不明の反復生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology: ART) 不成功例に対しては、血栓性素因検査は実施しない。	C	0	29	71

執筆担当者の利益相反について

掲載予定

無断転載禁止

総論

「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)」(指定難病 327)

「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)」は、血液凝固制御因子の AT、PC および PS の先天性欠乏により病的血栓傾向となり、若年性に重篤な血栓症を発症する疾患群である。「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成 27 年 1 月 1 日施行)に定められる基準に基づいて、平成 29 年 4 月より国の指定難病 327 に認定され、医療費助成制度の対象疾患となっている。

AT、PC、PS 欠乏症は、確定診断として遺伝学的検査の実施が求められている。令和 2 年度診療報酬改定に伴い、AT、PC、PS 欠乏症が遺伝学的検査の対象疾患に追加され、保険点数 5,000 点を算定することができるようになった。遺伝学的検査は遺伝子疾患が疑われる場合に行うものとし、原則として患者 1 人につき 1 回に限り算定できる。その結果について、患者またはその家族等に対し遺伝カウンセリングを行った場合には、遺伝カウンセリング加算として患者 1 人につき月 1 回に限り 1,000 点が加算される。

特発性血栓症の 3 疾患は常染色体性顕性遺伝(優性遺伝)形式をとるため、1/2 の確率で子供に遺伝するため、特に患者および配偶者を含めた妊娠前カウンセリングは重要である。また、抗凝固療法中の患者が妊娠を希望する場合、血栓症発症患者の家系員で無症状の病的変異保有女性が妊娠を希望する場合など、様々なケースにおけるプレコンセプションケアが近年は注目されている。今回の改訂版では、このような現状を踏まえ、遺伝カウンセリングやプレコンセプションケアについて、各論の Clinical Question で取りあげている。

現在は、特発性血栓症には AT、PC、PS 欠乏症の 3 疾患しか含まれていないが、今後は AT 抵抗性などその他の血栓性素因も取り込んでいく必要があるであろう。

BQ1. 遺伝性血栓性素因とは？

Answer

生まれつき血栓が生じやすい体質的要因を、「遺伝性血栓性素因」という。わが国において頻度が高い血栓性素因としては、血液凝固制御系因子である AT、PC、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。とくに新生児・乳児期には脳出血・梗塞や電撃性紫斑病などを引き起こし、小児期・成人では時に致死性となる静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) の若年発症や繰り返す再発の原因となる。VTE では主に深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis: DVT) および肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) を発症するが、稀な部位における血栓症を発症することもある。

<解説>

1. 要因

血栓症の発症には環境的要因が大きく影響するが、一方遺伝的要因が影響して発症する場合もあり、いわゆる「生まれつき血栓が生じやすい体質的要因」を血栓性素因という。その要因としては、血液凝固制御因子の欠乏が最も重要である。

正常な血管内には血液の流動性を維持するために、3つの血液凝固制御系が存在し、止血以外に生じる不要な血栓形成を阻止している (Figure 1)³⁾。

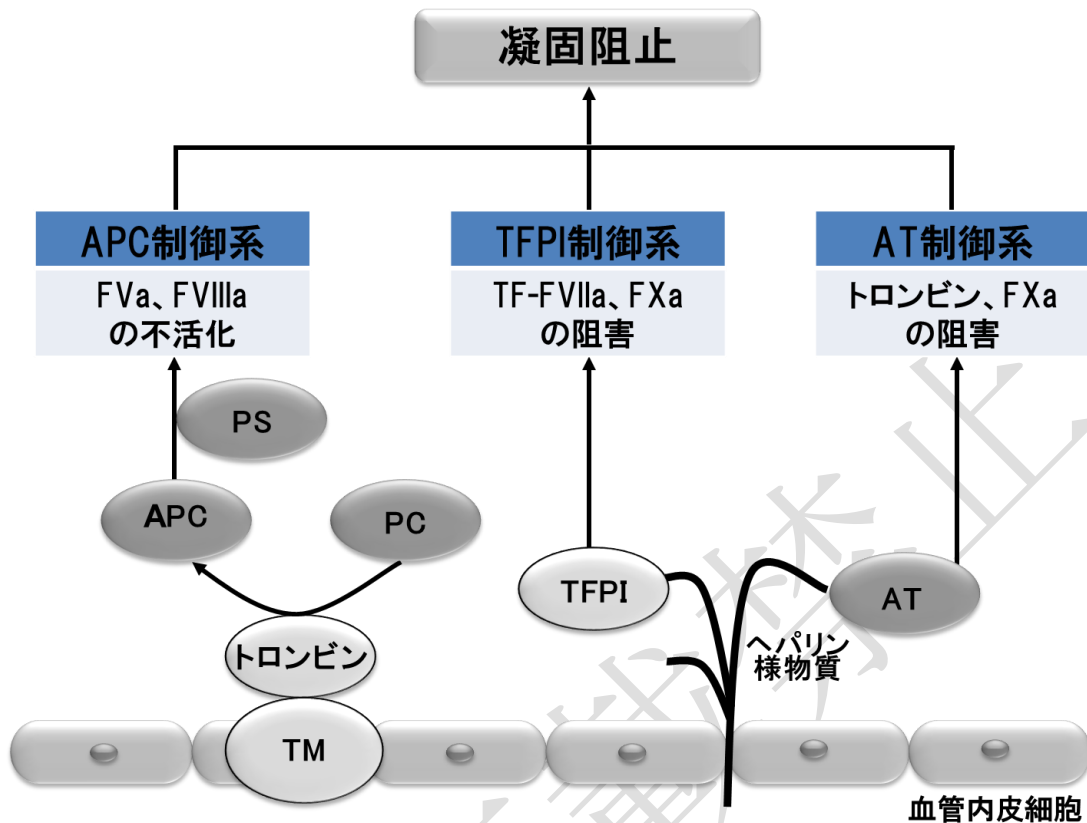


Figure 1. 凝固制御システム

APC;活性化プロテイン C、TM;トロンボモジュリン、TFPI;組織因子経路インヒビター、tissue factor pathway inhibitor (文献⁴⁾を引用して作成)

最も強力に血管内皮細胞上の血栓形成を阻止しているのがヘパラン硫酸に結合している AT であり、トロンビンや活性化第 X 因子(activated factor X:FXa)を不活化する。活性化プロテイン C(activated protein C:APC)制御系は、凝固活性化により生じたトロンビンが血管内皮細胞表面にあるトロンボモジュリン(thrombomodulin:TM)と結合し、その複合体が PC を活性化し、さらに APC は PS を補因子として活性化第 V 因子(activated factor V:FVa)および、活性化第 VIII 因子(activated factor VIII:FVIIIa)を不活化する。また、組織因子経路インヒビター(tissue factor pathway inhibitor:TFPI)は凝固活性化の引き金となる組織因子-活性化第 VII 因子(activated factor VII:FVIIa)

複合体および FXa を阻害する。これら 3 つの凝固制御系において、特に AT、PC、PS 活性が低下すると凝固亢進状態となり血栓傾向をきたす。いずれも常染色体性顕性遺伝(優性遺伝)形式をとる。

その他にも、わが国において「AT 抵抗性」という新たな血栓性素因であるプロトロンビン異常症であるプロトロンビン Yukuhashi (c.1787G>T, p.Arg596Leu) 変異が報告された⁵⁾。プロトロンビンの活性化後に生じた異常トロンビンが、AT による不活化不全をきたし(AT 抵抗性)血栓症を発症すると考えられている。また、小児期より DVT を発症したわが国初の APC 抵抗性第 V 因子(factor V:FV)分子異常症(FV Nara, p.Trp1948Arg ホモ接合体)⁶⁾も報告されている。

また、VTE との関連について解析したいいくつかのゲノムワイド関連解析(genome-wide association study:GWAS)の報告⁷⁾によると、F2(プロトロンビン)、F5(FV)、F11(第XI因子)、ABO(ABO 血液型)、フィブリノゲン、PROCR(血管内皮細胞 PC 受容体) locus に位置する一塩基多型が、VTE と関連している。ただし、血栓性素因には人種差があることが知られており、APC 抵抗性を示す FV の分子異常である FV Leiden (FVL) 変異(p.Arg534Gln)やプロトロンビン遺伝子変異(プロトロンビン G20210A:PGM)は、欧米における重要な血栓性素因の病的変異であるが、日本人ではまだ報告がない。

2. 頻度

AT、PC、PS 欠乏症の患者数は、厚生労働省研究班^{8,9)}や学会の全国調査¹⁰⁾から、全国で 2,000 人程度、1年間に新たに発症する患者数は新生児・乳児期では 100 人未満、成人期では約 500 人と推定されている。

AT 欠乏症のホモ接合体は致死的であるため通常は生まれてこない(まれに質的異常症の場合生まれてくることがある)。日本人の地域一般住民を対象に AT 活性を

測定した研究 (Table 1) では、約 650 人に1人 (0.15%)¹¹⁾ が AT 欠乏症であると考えられ、欧米の報告でも 500 人～ 5,000 人に1人 (0.02- 0.2%)¹²⁾ と推定されている。PC 欠乏症の頻度も 0.13%¹¹⁾と推定され (Table 1)、欧米における頻度 0.2-0.4%¹²⁾とほぼ同程度である。PC 欠乏症ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体は 50 万～70 万人に1人と、極めてまれに認められる。一方、日本人の地域一般住民を対象とし PS 活性測定により診断された PS 欠乏症の頻度は 1.12%¹³⁾ (Table 1) と、欧米の 0.16～0.21% に比べて明らかに高い。なかでも PS 196 番目のリジンがグルタミン酸に変異した質的異常症 PS p.Lys196Glu (PS Tokushima 変異ともいう) のヘテロ接合体保有者は、一般住民の約 55 人に1人認められことが明らかとなった¹⁴⁾。本変異は欧米人には検出されず、日本人に多く見られる血栓性素因である¹⁵⁾。

Table 1. 日本人を対象にした地域一般住民および深部静脈血栓症 (DVT) 患者における凝固制御因子欠乏症の頻度と DVT リスク

遺伝性血栓性素因	地域一般住民における頻度 (%)	DVT 患者における頻度 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)
AT 欠乏症	0.15	5.56	37.9 (12.5-114.8)
I 型 (量的欠乏症)	0.04	5.56	132.8 (26.5-666.1)
II 型 (質的異常症)	0.11	0	3.8 (0.2-68.9)
PC 欠乏症	0.13	6.48	52.1 (17.2-157.9)
PS 欠乏症	1.12	n.d.	n.d.
PS p.Lys196Glu	1.8	9.3	4.72 (2.39-9.31)*

n.d. ; not determined

* 年齢と性で調整した値、文献^{11,13,16)}より引用して作成。

注) 日本人を対象にした妊娠関連 DVT 患者での各遺伝性血栓性素因の頻度とリスクは求められていない。

3. 症状

新生児・乳児期(0～1 歳未満)と小児期(1歳以上 18 歳未満)・成人(18 歳以上)とでは、症状が異なることに注意が必要である。新生児・乳児期では、脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓症、胎児脳室 拡大などの重篤な頭蓋内病変が先行して発症することが多く、さらには電撃性紫斑病や硝子体出血を 来す。特に、Ohga らの報告¹⁷⁾によるとホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体 PC 欠乏症患者の初発症状の約 7 割が脳梗塞・出血であり、そのうち約半数がそののち電撃性紫斑病を発症している。また、皮膚の出血斑、血尿なども認められることがある。

一方、ヘテロ接合体では、妊娠・出産、長時間不動、外傷、手術侵襲、感染症、脱水、女性ホルモン剤使用などの誘因を契機に小児期以降から若年成人期にかけて、再発性の VTE を発症する。初発症状としては、DVT および PTE、脳静脈洞血栓症、上腸間膜静脈血栓症、門脈血栓症などである。AT 欠乏症 I 型は、血栓性素因の中でも VTE リスク(オッズ比[odds ratio:OR];132.8、95%信頼区間[confidence interval:CI];26.5-666.1)が極めて高いという報告がある¹⁶⁾(Table 1)。AT 欠乏症 II 型の VTE リスクそれほど高くない(OR, 3.8;95% CI, 0.2-68.9)(Table 1)。

妊娠は、血栓性素因保有者の VTE リスクをさらに増大させる。Table 2 に欧米からの報告であるが、血栓性素因の妊娠関連 VTE の相対リスク OR¹⁸⁾を示すが、AT 欠乏症 4.7(95% CI;1.3-17.0)、PC 欠乏症 4.8(95% CI;2.2-10.6)、PS 欠乏症 3.2(95% CI;3.2-6.9)であった。また、AT 欠乏症、PC 欠乏症、PS 欠乏症の家族調査より、それぞれの欠乏症の妊娠関連 VTE の絶対リスクをベイズ解析法で信用区間 (credible interval:CrI) として求めると、AT 欠乏症 16.6%(95% CrI;0.0-45.1%)、PC 欠乏症 7.8%(95% CrI;0.0-33.8%)、PS 欠乏症 4.8%(95% CrI;0.0-20.0%)であると報告された¹⁹⁾。これによると欠乏症では AT 欠乏症が最も強いリスクであり、AT 欠乏症では

16.6%の妊娠に1回のVTE発症(6回の妊娠に平均1回のVTE)が見られることを示している。

Table 2. 遺伝性血栓性素因の妊娠関連 VTE リスク(欧米での複数の研究より)¹⁸⁻²²⁾

遺伝性血栓性素因	一般人口での頻度, %	VTE の相対リスク オッズ比 (95% CI) ¹⁸⁾	VTE の絶対リスク 遺伝性血栓性素因を有する家族による妊娠関連での% (95% CrI) ¹⁹⁾
AT 欠乏症	0.17 ²⁰⁾	4.7 (1.3-17.0)	16.6 (0.0-45.1)
PC 欠乏症	0.33-0.50 ²¹⁾	4.8 (2.2-10.6)	7.8 (0.0-33.8)
PS 欠乏症	0.03-0.13 ²²⁾	3.2 (1.5-6.9)	4.8 (0.0-20.0)

CI: confidence interval, CrI: credible interval.

一方、脳梗塞などの動脈血栓症もきたす点に注意すべきであり、PC 欠乏症では心筋梗塞が通常より平均 11 歳、脳梗塞が 7 歳若く発症することがわが国より報告されている²³⁾。最近海外からのメタ解析結果²⁴⁾によると、血栓性素因のないコントロール群に比べて PC 欠乏症(OR, 2.13; 95% CI, 1.16-3.90)と PS 欠乏症(OR, 2.26; 95% CI, 1.34-3.80)では有意に虚血性脳梗塞を発症しやすいことが明らかとなった。一方、AT 欠乏症では有意差を認めなかった(OR, 1.25; 95% CI, 0.58-2.67)が、この結果に関してはリスクとなるとの報告もあり今後のさらなる検討を要する。

不育症については、「厚労科研難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究」班による血栓性素因妊婦の病態を調査した全国調査結果(2014～2018 年)²⁵⁾(以下、「血栓性素因妊婦の全国調査結果」)では(AT 欠乏症 80 妊娠、PC 欠乏症 50 妊娠、PS 欠乏症 317 妊娠)、不育症発症率が PC 欠乏症と PS 欠乏症の妊婦で

はコントロールと比較して有意に高い(それぞれ $P < 0.0001$)という結果が得られた。しかしこれら欠乏症の診断は、主に活性値低値からの診断であり、活性値は様々な因子の影響を受ける。そのため、不育症と遺伝性欠乏症との関連性は不明である。今後、大規模な臨床研究によるさらなる検討が必要であろう。

4. 検査・診断 (Figure 2)⁴⁾

症状と問診を丁寧に行い、①若年(40 歳以下)発症、②繰り返す再発(特に適切な抗凝固療法や補充療法中の再発)、③まれな部位での血栓症、④発端者と同様の症状を示す患者が家系内に1名以上存在、などの所見を認めた場合は、血栓性素因を疑う。

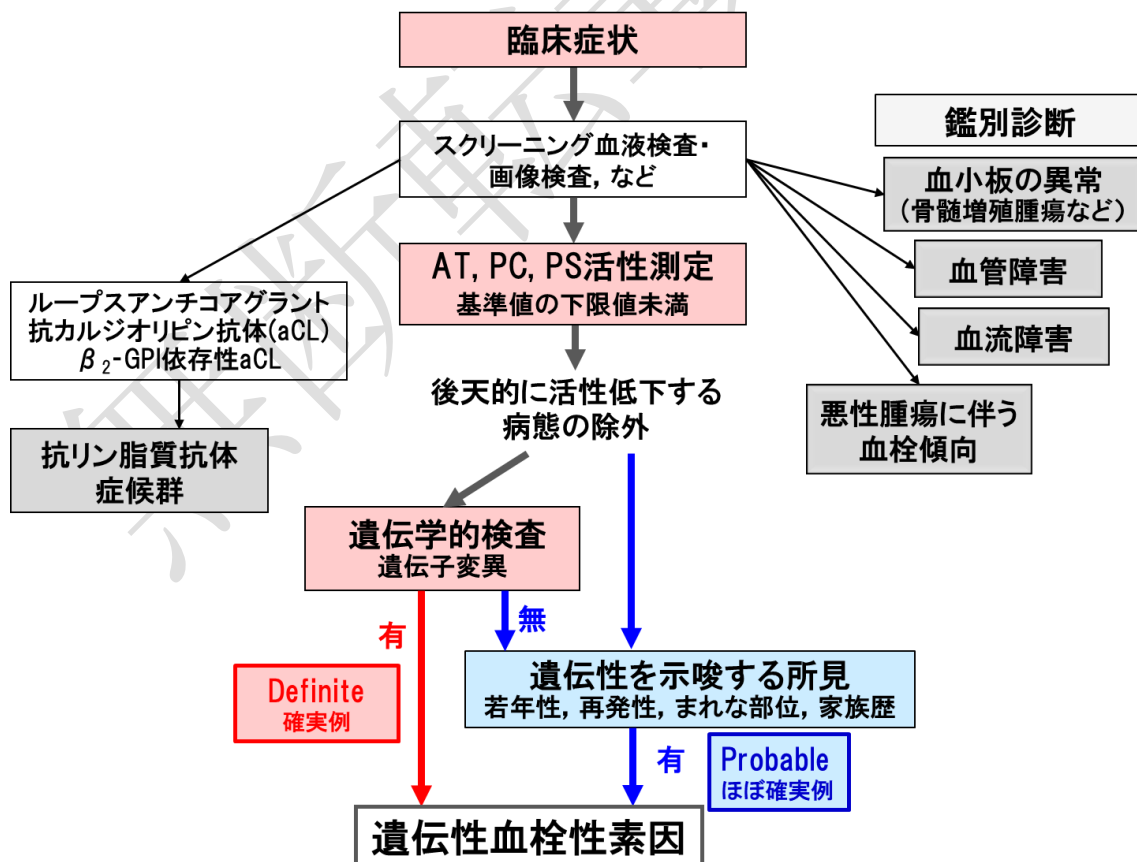


Figure 2. 成人遺伝性血栓性素因の診断チャート

AT;アンチトロンビン、PC;プロテイン C、PS;プロテイン S、 β_2 -GPI; β_2 -グリコプロテイン

I

注:小児の場合はさらに異なる鑑別疾患がある。

(文献⁴⁾を引用して作成)

血液検査にて AT、PC、PS いずれかの活性が成人の基準値の下限值未満(新生児、幼児期の場合は年齢別基準値を設定)に低下した場合遺伝性欠乏症を疑うが、後天性に低下する要因を除外する必要がある(Figure 3)³⁾。

		AT	PC	PS
活性低下	産生低下	肝合成能低下(肝硬変、劇症肝炎、肝不全)		
	消費亢進	過凝固状態(DIC、APS)、血栓症の急性期、炎症		
		白血球エラスターゼによる分解(敗血症)	C4BP ↑ (敗血症)	
	血管外漏出	血管透過性亢進(DIC、敗血症)		
	その他 ・ 薬剤	尿中への喪失(ネフローゼ症候群、妊娠高血圧症候群)	妊娠 (初期から半減！)	
		ヘパリンの長期使用	ビタミンK欠乏、ワルファリン内服	
偽高値	薬剤	経口避妊薬 (女性ホルモン剤)		
		直接経口抗凝固薬(トロンビン阻害薬、FXa阻害薬)		

Figure 3. 後天性に AT、PC、PS 活性が低下する要因

APS;抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid antibody syndrome: APS)、C4BP;C4b 結合タンパク質 (C4b-binding protein: C4BP)、播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC)

(文献³⁾を引用して作成)

AT、PC、PS は肝臓で産生されるため、肝の未発達な新生児では活性は成人の 40%程度に低下しており、生後 6 ヶ月～1 年ぐらいで成人の正常下限に達する。また、新生児や乳児の場合はビタミン K (vitamin K: VK) 欠乏による影響を考慮して、各活性測定時に第 VII 因子 (factor VII: FVII) 活性およびビタミン K 依存性凝固因子前駆体 II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II: PIVKA-II、Glu 残基が Gla 残基に変換されず凝固活性をもたない異常プロトロンビン) を同時に測定することが望ましい。

鑑別診断としては、血小板の異常 (本態性血小板血症、真性多血症などの骨髄増殖性腫瘍)、血管障害、血流障害、抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid antibody syndrome: APS)、発作性夜間血色素尿症、悪性腫瘍などを除外する。新生児期では、仮死、新生児呼吸窮迫症候群、母体糖尿病、壊死性腸炎、新生児 APS など、乳児期・小児期では、川崎病、心不全、糖尿病、鎌状貧血、サラセミアなどを鑑別する。

最終的には、遺伝子解析により AT 遺伝子 (*SERPINC1*)、PC 遺伝子 (*PROC*)、PS 遺伝子 (*PROS1*) のいずれかに病因となる変異が同定されると、診断が確定する。なお、令和 2 年度診療報酬改定で AT 欠乏症、PC 欠乏症、PS 欠乏症が遺伝学的検査の対象疾患に追加されたことから、今後これら血栓性素因の遺伝子解析の進展が期待されるが、十分な体制のもとインフォームド・コンセントを得て進められる必要がある。

(参考) 血栓性素因の診断方法・診断時期とその精度

遺伝子解析であればその診断時期は問わないが、活性値や抗原量からの血栓性素因の診断確定には、診断方法と診断時期に注意しなければならない。すなわち、妊娠中、血栓症の急性期、抗凝固療法中の値は慎重に解釈する必要がある。特に、PS 欠乏症の診断では、活性値はエストロゲンの影響を受けるため、妊娠中や経口避妊薬(oral contraceptive:OC)内服中の検査は避けなければならない。血栓性素因の各検査方法と検査時期について、推奨されている米国産科婦人科学会(The American College of Obstetricians and Gynecologists:ACOG)ガイドラインを一部改編して Table 3 に示す²⁶⁾。

Table 3. 遺伝性血栓性素因の検査方法と検査を行う時期

遺伝性血栓性素因	検査方法	検査の信頼性		
		妊娠中	血栓症急性期	抗凝固療法中
アンチトロンビン欠乏症	アンチトロンビン活性(<60%)	Yes	No	No ^{***}
プロテイン C 欠乏症	プロテイン C 活性(<65%)	Yes	No	No ^{***}
プロテイン S 欠乏症	プロテイン S 活性(<55%)	No [*]	No	No ^{***}
プロテイン S p. Lys196Glu	DNA 解析	Yes	Yes	Yes
	変異特異的 ELISA 法	Yes	Yes ^{**}	Yes
	比活性法	Yes	Yes	No ^{***}

* 妊娠中のスクリーニングが必要なら、遊離プロテイン S 抗原量が第 2 三半期と第 3 三半期において、それぞれ 30%未満、24%未満をカットオフ値とする。^{**} 血栓症急性期では必ずしも診断できるとは限らない。^{***} 抗凝固療法の種類と測定法によって「Yes」の場合がある。

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay (酵素免疫測定法)

文献²⁶⁾ より引用して作成。

5. 治療

a) 急性期 VTE の治療

急性期 VTE の治療は基本的には血栓性素因のない患者と同様であり、重症度に応じて抗凝固療法、血栓溶解療法、血栓吸引療法などを行う。抗凝固療法としては、未分画ヘパリン(unfractionated heparin:UFH)やフォンダパリヌクス、あるいは直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant:DOAC)を用いる。

特殊な場合として、AT 欠乏症では UFH、低分子量ヘパリン(low molecular weight heparin:LMWH)、フォンダパリヌクスなどのヘパリン類の効果が減弱するため、AT 製剤(血漿由来あるいは遺伝子組換え製剤)を補充する場合がある。また、新生児期・乳児期の重症型 PC 欠乏症の脳出血・梗塞、電撃性紫斑病や PTE に対しては、乾燥濃縮人活性化 PC 製剤や乾燥濃縮人 PC 製剤の補充療法が必要となり、長期に渡って補充療法が必要となる場合がある。近年、根治療法としての肝移植が国内でも複数例成功した^{27,28)}。

b) 血栓症の再発予防(二次予防)

血栓性素因を有する成人患者に対する長期二次予防目的の DOAC については、エビデンスが集積中である。通常は VTE 発症後の再発予防としては、ワルファリン、DOAC などの抗凝固療法を 3～6 ヶ月程度継続し、その後一旦終了とする。しかし、血栓性素因を有する患者は高率に血栓症を再発する場合があるので、その中止に際しては、誘発因子の存在、血栓症の家族歴・既往歴、欠乏症のタイプなどを総合的に考慮して決定する。特に AT 欠乏症の再発率は高いので、中止する場合は定期的な凝血学的検査を施行し経過観察が必要である。一方、一過性誘発因子がないにもかかわらず血栓症を発症した場合は、ワルファリンや DOAC などの経口抗凝固薬の内服を可能な限り長期間継続することを推奨する。

PC 欠乏症患者においては初期治療としてワルファリンから開始すると、急速な PC 活性低下に伴う皮膚壊死などを発症する場合があるため、プロトロンビン時間国際標準比(prothrombin time international normalized ratio:PT-INR)が至適治療域(1.5～

2.5)に達するまでヘパリン類を併用する。

c) 生活指導

血栓症リスク(長時間の不動や臥床、手術、妊娠、感染症、女性ホルモン剤使用、肥満、脱水など)が重なると発症する危険性が高まる。したがって、肥満や不動・臥床などのライフスタイルを改善するよう指導し、女性ホルモン剤使用は控え、航空機など乗り物での長時間移動の際や災害時での長期間避難する際には、こまめな水分補給と下腿の屈伸運動を薦める。

BQ2. アンチトロンビン(AT)欠乏症とは？

Answer

AT欠乏症は、血液凝固制御因子ATの先天的な量的/質的異常に伴い血中AT活性低下を来す疾患で、主に静脈、時に動脈の血栓症発症リスクとなる若年性血栓傾向を示す血栓性素因の一つである。

<解説>

1. AT 蛋白の性状

AT は、肝臓で合成される分子量 58,000 の血液凝固阻害作用を有するセリンプロテアーゼインヒビターである。トロンビンや FXa などのセリンプロテアーゼと 1 対 1 に結合し、その作用を阻害する。単独ではその阻害反応は緩徐であるが、ヘパリン類の存在下では約 1,000 倍に加速される。生体内では血管内皮細胞上にあるヘパラン硫酸というヘパリン様物質と複合体を形成することにより、抗凝固作用が増強する。AT の血中濃度 150～310 $\mu\text{g/mL}$ であり、生体内半減期は健常人で 65 時間である。

2. AT 欠乏症

a) 頻度

AT 欠乏症は常染色体性顕性遺伝(優性遺伝)形式を示し、通常ヘテロ接合体として報告される。I 型ホモ接合体、つまり AT が生まれつき完全に欠損しているホモ接合体は致死性であるが、II 型のうちヘパリン結合部位に異常を有するタイプでは重篤な血栓傾向を呈するホモ接合体の症例が報告されている^{29,30)}。日本人の地域一般住民を対象に AT 活性を測定した研究では、約 650 人に 1 人(0.15%)が欠乏症と考えられる¹¹⁾。欧米の報告では 500 人～5,000 人に 1 人(0.02-0.2%)³¹⁾と推定されており、AT 欠乏症の頻度はわが国と同程度であり、VTE の 1～5%を占める。

b) 分類

ヘテロ接合体の血中 AT 活性は正常の約 40～70%程度を示す。抗原量・活性から AT 抗原量・活性ともに低下する量的異常症 (I 型)、抗原量が正常であるものの活性が低下する質的異常症 (II 型) に分類される。II 型はさらに、トロンビン結合部位に異常を有するタイプ (reactive site:RS)、ヘパリン結合部位に異常を有するタイプ (heparin binding site:HBS)、両方に影響をおよぼすタイプ (pleiotropic effect:PE) の 3 つのサブタイプに分類される (Table 4)³²⁾。現在一般に用いられている活性測定法はヘパリン依存性の AT 活性 (heparin cofactor 活性) を測定しているためサブタイプを分類することは困難であり、正確に分類するためには遺伝子解析が必要となる。

Table 4. 伝性 AT 欠乏症の分類

		抗原量	活性*
I 型 (量的異常症)		低下	低下
II 型 (質的異常症)	活性中心部位の異常:RS	正常	低下
	ヘパリン結合部位の異常:HBS	正常	低下**
	多面的な機能異常:PE	低下～正常	低下

*ヘパリンコファクター活性を示す。

**ヘパリン無添加で得られる AT の抗トロンビン活性 (進行性 AT 活性) は正常を示す。

(文献³²⁾を一部引用して作成)

c) 症状

臨床症状は、圧倒的に静脈の血栓症が多く、下肢 DVT を最も起こしやすい。その他、PTE・脳静脈洞血栓症、あるいは腸間膜静脈、上肢の静脈に血栓症がみられることもある。血栓症は自然発症する場合もあるが、約 4 割に発症の誘発要因 (外傷、手術侵襲、妊娠・分娩、長時間不動、感染症、脱水など) があるといわれており³²⁾、女性

では妊娠・分娩あるいは OC の使用を契機に発症するが多い。血栓性素因妊婦の全国調査結果²⁵⁾によると、AT 欠乏症妊婦の 27.5%が血栓症を発症し、妊娠 15 週までの発症が 76%を占めていた。

血栓症のリスクは 20 歳前後で著しく増加し、50 歳までに AT 欠乏症の約 50%が血栓症を発症する³²⁾。AT 欠乏症の 8 割強が II 型であり、一方症候性の患者は I 型の方が II 型よりも多い³²⁾。I 型は、血栓性素因の中でも最も血栓症のリスクが高く、VTE リスクは一般人の 50 倍以上、他の血栓性素因の 3~7 倍といわれている。さらに、I 型の VTE リスク(OR;132.8, 95%CI;26.5-666.1)は非常に高いという報告もある(BQ1, Table 1)¹⁶⁾。しかし、II 型 HBS タイプのヘテロ接合体は他のタイプに比較して VTE のリスクが低い(ハザード比 0.23, 95%CI 0.13-0.41, $p<0.001$)³³⁾。一方、II 型 HBS タイプのホモ接合体では極めて重篤な血栓症を発症し、AT Budapest 3 (c.391C>T, p.Leu131Phe)ホモ接合体保有妊婦では不育症をきたし、挙児率は治療を施行したにもかかわらず、わずかに 28.5%と報告³⁴⁾されている。

妊娠は、血栓性素因保有者の VTE リスクをさらに増大させることが報告されている(BQ1 を参照)¹⁹⁾。さらに、AT 欠乏症 I 型ヘテロ接合体保有妊婦は、胎盤循環障害による産科合併症のリスクも増加する³⁵⁾。

イタリアの研究によると、AT 欠乏症 I 型は妊娠中の初発もしくは再発の静脈血栓症の強いリスクになるので、血栓症を避けるため LMWH 投与を考慮すべきだと述べている³⁵⁾。デンマーク、ノールウェイ、スウェーデンの 3 ヶ国の AT 欠乏症女性 57 名(115 妊娠)の後ろ向き多施設研究では、AT 欠乏症による血栓症高リスク患者の 87%は AT 欠乏症 I 型であり、これまでに静脈血栓症を認めた高リスク AT 欠乏症の妊娠では、妊娠確認時から高用量の LMWH による予防的投与を行い、分娩前後期には AT 濃縮製剤を投与すべきであるとした³⁶⁾。

以上より、AT 活性で AT 欠乏症と判定された妊婦は AT 抗原量も測定し、AT 欠乏

症の I 型か II 型を判定することを薦める。AT 欠乏症 I 型は、活性と抗原量が半減し強い血栓リスクである。一方、AT 欠乏症 II 型には、強い血栓リスクを示すトロンビン結合部位に異常を有するタイプもあるが、ヘパリン結合部位に異常を有するタイプのリスクは強くない。

また極最近の研究で、イギリスの単一施設後ろ向きコホート研究において、AT 欠乏症を持つ女性の 17 人 32 妊娠の検討結果が報告されている。内訳は 12 人が I 型、5 人が II 型 AT 欠乏症であった。そのうち 22 件(69%)が出産に至っている。AT 欠乏症を持つ女性は VTE のリスクが高く、血栓予防にもかかわらず 4 妊娠(12.5%)が VTE イベントを起こしていた。しかし抗 Xa 活性測定(「CQ2 の補足」を参照)、および適切な分娩前後の AT 濃縮製剤の投与、LMWH 投与を厳密にモニタリングした患者では VTE は認めなかった。この方法は、AT 欠乏症を持つ妊婦において安全かつ効果的と考えられ、個人や家族歴に関わらず抗 Xa 活性モニタリング下に LMWH 投与により最良の結果が得られることを示唆したと報告している³⁷⁾。

AT Budapest 3 (c.391C>T, p.Leu131Phe)については、ヨーロッパで最も頻繁に見られる II 型 HBS タイプであり、特にローマ人において顕著にホモ接合体が存在する。スペイン、ベルギー、ハンガリーのセンターでの 25 年間に AT 欠乏症患者 699 名を収集し、そのうちのホモ接合体 AT Budapest 3 の 2 例を基に、臨床的特徴を抽出し報告した。これらの症例では、AT 活性が非常に低く(<20%)、若年および再発性静脈血栓塞栓症であり、AT 欠乏症の治療時に直面しうる多くの問題を再現しているとした。さらに、正式なエビデンスに基づくガイドラインが存在しないため、ヘパリン抵抗性、下大静脈異常、産科合併症などが頻繁に見られることを報告している³⁸⁾。ただしこれらの変異は日本人には見出されていない。

d) 検査・診断

Figure 4 に国際血栓止血学会 (International Society on Thrombosis and

Haemostasis:ISTH)標準化委員会が提唱する AT 欠乏症診断のための臨床検査アルゴリズム³⁹⁾を示す。抗原量のための測定では、II 型の欠乏症を見逃す可能性があるため、必ず活性を最初に測定する。血中 AT 活性の測定は、十分量のヘパリン存在下でのトロンビンまたは Xa 阻害効果を、合成基質を用いて測定する方法が一般的である。

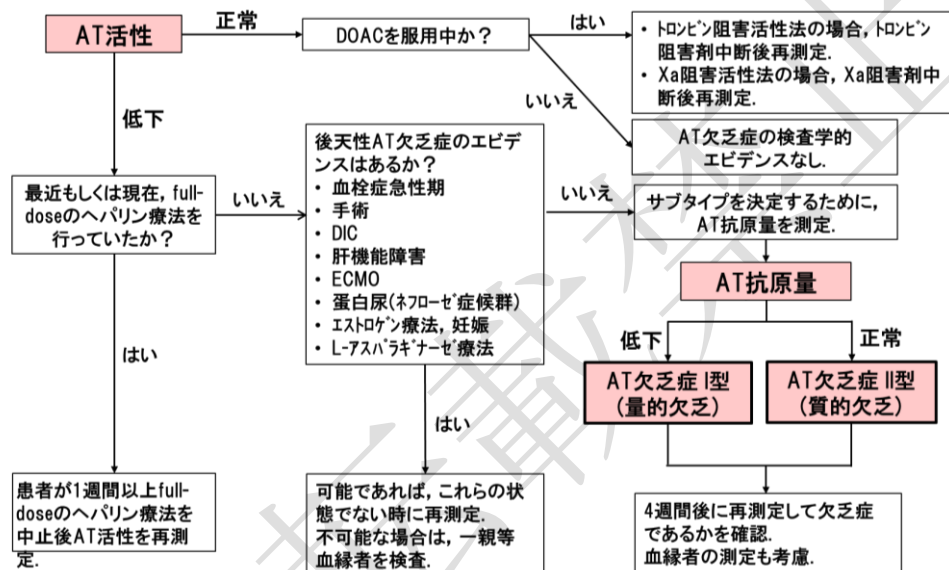


Figure 4. AT 欠乏症診断のための臨床検査アルゴリズム(文献³⁹⁾を一部改変)

通常、AT 活性が成人の基準値の下限值(70%程度)未満(使用する測定試薬によって基準値は若干異なる)に低下した場合、遺伝性欠乏症を疑う。近年、日本検査血液学会標準化委員会、日本血栓止血学会標準化委員会ならびに当研究班のメンバーで組織する AT 標準化ワーキンググループ(AT-WG)が、AT 国際標準品を用いて、わが国で使用されている 7 種類の AT 活性測定試薬のハーモナイゼーションを行い、それぞれの換算式を得た⁴⁰⁾。さらに、健常成人 214 名および遺伝子診断された AT 欠乏症 78 名のサンプルを用いて AT 活性を測定し、試薬毎の換算式より得られた値を基に AT 基準値を設定した。健常成人の AT 活性の平均値 $\pm 2SD$ (学問的基準値)

の下限值は 85.2%であったが、AT 欠乏症患者の換算 AT 値を考慮し、基準値を平均値 $\pm 3SD$ とした臨床検査上基準値では下限は 75.1%となった。以上より、AT-WG は AT 活性基準値の下限值として、臨床検査上基準値の下限 75.1%を用いることを提唱した⁴⁰⁾。今後臨床現場においてこの提唱された基準値を用いた症例を蓄積し、再評価する必要がある。なお、地域一般住民 4,505 人の AT 活性を測定した結果では、平均値 $\pm 2SD$ の下限值は 81.5%で、平均値 $\pm 3SD$ の下限值は 69.1%であった⁴¹⁾。

AT 活性は急性期血栓症発症時に消費性に低下する可能性があるため、繰り返し測定する。時に血族者(特に両親)の中に同程度の活性低下が観察された場合は、重要な診断の手掛かりとなる。また、AT は肝臓で産生されるため、肝の未発達な新生児期から小児期の活性は成人に比し低下している¹⁷⁾。したがって、新生児期から小児期の年齢別下限値は、成人の基準値の下限値に対する割合の表 (Table 5)⁴²⁾を参照して決定する必要があり、その下限値より低下していた場合、血栓性素因の可能性を考える。

AT 活性が後天的に低下する病態として、①凝固活性化による消費 (血栓症急性期、播種性血管内凝固[disseminated intravascular coagulation: DIC])、②炎症性サイトカインによる産生低下、③炎症による血管外漏出(敗血症性 DIC)、④肝機能障害(肝硬変、劇症肝炎、肝不全)による産生低下、⑤尿中への喪失(ネフローゼ症候群、妊娠高血圧症候群)、⑥薬剤投与(ヘパリン類長期投与、L-asparaginase など)、などが考えられる(Figure 3)。一方 DOAC 中のトロンビン阻害薬(ダビガトラン)はトロンビン阻害効果を用いた測定法の AT 活性が偽高値となり、Xa 阻害薬(リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン)では Xa 阻害効果を用いた測定法で AT 活性が偽高値となることが報告⁴³⁾されている。したがって、ISTH のアルゴリズムでは DOAC 服用時は中断して再測定することを推奨している。しかし、実際臨床現場においては抗凝固薬を中断することは困難であるので、活性測定方法を変更するか、あるいは薬剤血中濃

度のトラフ時に採血したり、DOAC 除去剤などを用いて DOAC の影響を最小限にして再測定する。

後天性 AT 欠乏症を否定できたら、次に AT 欠乏症のサブタイプを決定するために AT 抗原量を測定する (Figure 4、Table 4)。活性低下で抗原量正常である II 型は、さらに 3 つのサブタイプに分類されるが、HBS タイプと他の 2 つのサブタイプとを鑑別するための進行性 AT 活性は日常臨床では実施されていないため、サブタイプまで正確に診断するのは困難であるが、時に遺伝子解析が有効である。なお進行性 AT 活性測定とは、希釈した血漿をヘパリンを加えずにウシトロンビンとインキュベートし、1 時間までのさまざまな時間間隔で残存トロンビンを測定する方法である。進行性 AT 活性測定ではヘパリンを用いないため、I 型および II 型 RS タイプでは異常を示すことが予想されるが、II 型 HBS タイプでは正常であることが期待される。

Table 5. 新生児期～小児期の年齢別下限値 (成人の基準値の下限値に対する割合)

年齢	PC	PS	AT
0 日～89 日*	60%	60%	65%
90 日～3 歳未満	85%	85%	65%
3 歳～7 歳未満	85%	85%	85%
7 歳～18 歳未満	100%	100%	100%
*新生児期 (特に早期新生児期) の活性値は上記よりさらに低いため注意が必要である。			

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html>

e) 遺伝子解析

ヒト AT をコードする *SERPINC1* は第1染色体 q23-25 に位置し7個のエクソンを含む 13.4 kb の遺伝子であり、464 個のアミノ酸をコードする。*SERPINC1* 遺伝子の解析は、

通常は全エクソンをシークエンスする。これまでに報告された *SERPINC1* 遺伝子変異の約 7 割が一塩基置換であり、大欠失や重複が 10%前後と多い⁴⁴⁾のも、AT 欠乏症の特徴である。

欠乏症の原因となるような *SERPINC1* 遺伝子変異の検出率は、一般的に 85%程度と *PROC* や *PROSI* に比べて高率である。Caspers ら³¹⁾の検討によると、AT 活性が 50%以下の患者では変異検出率 90%と極めて高率であった。AT 活性が増加するにつれて検出率はわずかに低下するが、活性が 70～75%と高値でも検出率は 70%と比較的高率を維持していた。彼らは以上の結果より、“正常下限値以下”の AT 活性を示す症例は全て遺伝子解析の適応であると述べている。わが国では前述したように、AT-WG の検討の結果、正常下限値は臨床検査上基準値の下限 75.1%を用いることが提唱されている。しかし、AT 活性が 79%でも変異が検出されており、遺伝性 AT 欠乏症と診断するための“正常下限値以下”の活性を何%に設定すればよいのかは、依然として課題として残されているのが現状である。

一方、活性・抗原量が通常は正常であるが発熱時⁴⁵⁾や妊娠⁴⁶⁾期間中のみ活性が低下するような変異 AT Dublin (p.Val30Glu)、AT Rouen VI (p.Asn219Asp) が報告されている。また最近では、AT 活性が正常であった血栓性素因患者 4 例において、遺伝子解析の結果 p.Glu227Lys と p.Asn224His という 2 つの新しい *SERPINC1* 変異が同定された⁴⁷⁾。*in vitro* の解析にて、この 2 つの変異は Asn224 の N-グリコシル化が障害されていることが推測され、トロンビンおよび FXa 阻害活性は正常であるが、FVIIa 阻害活性が低下していた。このように、原因不明の血栓性素因患者の中に遺伝性 AT 欠乏症が隠れている可能性があり、今後このような症例を診断するための新しい機能的および遺伝的検査の開発が望まれる。

令和 2 年度診療報酬改定で PC 欠乏症、PS 欠乏症とともに AT 欠乏症が遺伝学的検査の対象疾患に追加されたことから、AT 欠乏症の遺伝子解析の進展が期待される

が、十分な体制のもとインフォームド・コンセントを得て進める必要がある。

f) 治療

急性期 VTE の治療は、基本的には血栓性素因のない患者と同様であり、UFH やフォンダパリヌクス、あるいは DOAC による抗凝固療法を行うが(妊娠中はヘパリン類が主体)、血中 AT 値が元々低いためにヘパリン類の効果が減弱するので、AT 製剤を補充する場合がある。

AT 欠乏症の VTE 再発率は高いため、再発予防としてはワルファリン(妊婦の場合は分娩後)や DOAC(妊娠中や分娩後には推奨されていない)などの経口抗凝固薬の内服は少なくとも 3 ヶ月以上、できればより長期間にわたり継続することが推奨される。

BQ3. プロテイン C(PC) 欠乏症とは？

Answer

PC 欠乏症は、血液凝固制御因子である PC の先天的な量的/質的異常に伴い血中 PC 活性低下を来し、VTE、時に動脈血栓症の発症リスクとなる若年性血栓傾向を示す血栓性素因の一つである。

<解説>

1. PC の性状

PC は主に肝臓で合成される VK 依存性セリンプロテアーゼの前駆体である。血液凝固反応で生じたトロンビンが血管内皮細胞上 TM に結合するとその血栓形成促進能を失う。一方で TM に結合したトロンビンは PC を APC へと活性化し、APC は PS の補因子のもと、FVa と FVIIIa を選択的に不活性化することで血栓形成抑制に働く。健常人の PC 血中濃度は約 4 µg/mL で男女間の差異はなく、新生児では健常成人の約 20～40% であるが徐々に増加し半年から 1 年で成人域に達する¹⁷⁾。また、PC の血中半減期は 6～8 時間と第 VII 因子(半減期 3～5 時間)を除く他の VK 依存性凝固因子より短い。

2. PC 欠乏症

a) 頻度

PC 欠乏症は常染色体性顕性遺伝(優性遺伝)形式をとり、大部分の報告例がヘテロ接合体で PC 活性は正常の 50% 程度に低下している。地域一般住民を対象とした PC 活性値を測定した研究では、日本人での PC 欠乏症の頻度は人口およそ 750 人あたり 1 人(0.13%)と欧米人(0.145%)とほぼ同程度で男女差はなく、その血栓症発症リスクは健常人の 10 倍程度と報告されている^{11,48,49)}。

b) 分類

PC 欠乏症は凝血学的・生化学的検査により大きく 2 つのタイプに分類される。血漿中 PC の抗原量、活性値がともに低下している I 型(量的異常)と、活性値は低下するものの抗原量は正常の II 型(質的異常)である。II 型には合成基質法と凝固時間法の両方で活性低下を示す IIa 型と凝固時間法のみで活性低下を示す IIb 型がある(Table 6)。後述するヒト PC 遺伝子(*PROC*)の遺伝子解析では、I 型 PC 欠乏症はナンセンス変異もしくは欠失などのヌル変異、II 型 PC 欠乏症はミスセンス変異のヘテロ接合体によるものがほとんどで、まれにホモ接合体や複合ヘテロ接合体が出生し、活性値が 20%以下にまで低下する。活性値が<1%未満に低下している場合は重症先天性 PC 欠乏症(severe congenital protein C deficiency: SCPCD)と診断される⁵⁰⁾。

Table 6. PC 欠乏症の分類

		PC活性		PC抗原量
		合成基質法	凝固時間法	
I型		低下	低下	低下
II型	a	低下	低下	正常
	b	正常	低下	正常

c) 症状

PC 欠乏症は高頻度に DVT、時に動脈血栓症を発症する血栓性素因で、特に若年性の反復する VTE 患者では PC 欠乏症の可能性も疑う必要がある。しかし、他の血栓性素因と同様にすべての PC 欠乏症患者が血栓症を発症するわけではなく、加齢、肥満、外傷、手術、妊娠、ストレスなど他の血栓症リスクが重複することにより血栓症発症の危険度が高まる⁵¹⁾。妊娠期における静脈血栓症発症率は一般女性では 35 歳未満で 0.1%、35 歳以上で 0.2%であるのに対して、PC 欠乏症では 35 歳未満で 0.7%、35 歳以上で 1.1%であったというデータがある⁵²⁾。

SCPCD など血中 PC 活性値が大きく低下している症例では乳児期に電撃的紫斑病

を呈するか、思春期または成人期に再発性 VTE を呈することがある⁵⁰⁾。

d) 検査・診断

PC 欠乏症は血漿中の PC 活性低下をもって診断される。その診断アルゴリズムを Figure 5 に示した。基本注意事項として、測定法には凝固時間法と合成基質法があり、施設により採用方法は異なる。凝固してしまった検体では合成基質法では偽高値、凝固法では偽低値を呈する。

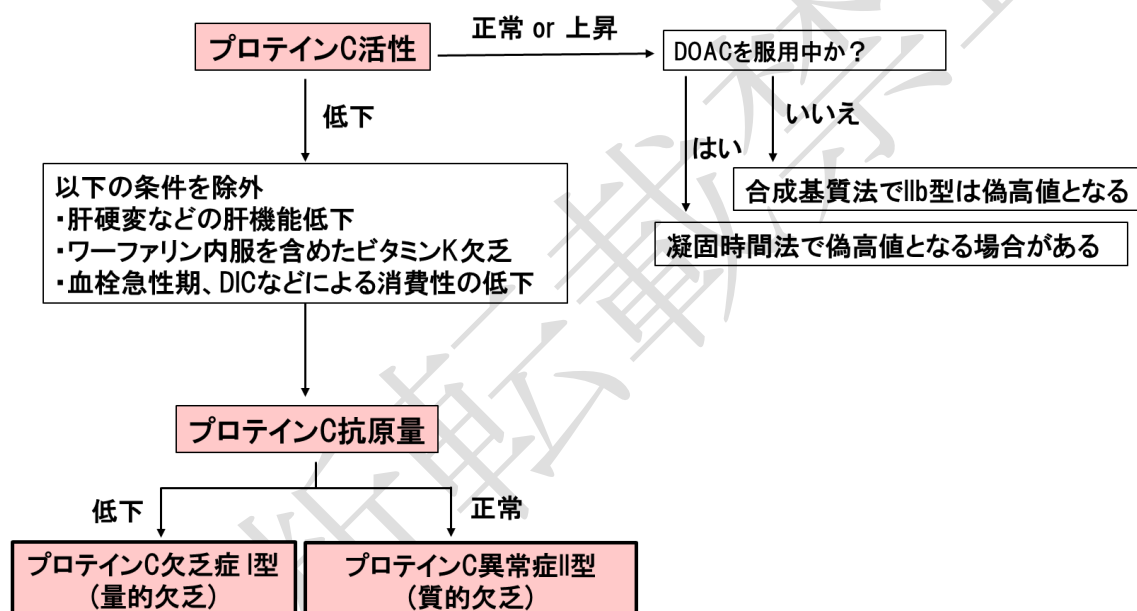


Figure 5. PC 欠乏症のための臨床検査アルゴリズム

PC 欠乏症は、抗原量と活性値の両方が低下する量的異常 (I 型) と、抗原量は正常で活性値のみが低下する質的異常 (II 型) とに分類され、正確な診断には抗原量・活性値両者の測定が必要である。活性測定法である合成基質法と凝固時間法のいずれも、蛇毒由来の PC アクチベーターで PC を APC にするところは同じであるが、生じた APC が FVa と FVIIIa を不活化する反応評価を、凝固時間法では活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: APTT) の延長により評価し、合

成基質法では APC により分解された発色性合成基質の量的評価により行う⁵³⁾。合成基質法の方が特異性の高さから推奨されるが、IIb 型を検出できない⁵⁴⁾。一方、凝固時間法では APTT を延長させる DOAC は測定に影響を与え偽高値を呈する。この度合いは、APTT 延長程度に依存し、アピキサバンやエドキサバンよりもリバーロキサバンのほうが大きい^{50,55)}。

新生児の PC 活性は成人に比較して低値であるため (BQ2 Table 5)、新生児での PC 欠乏症の診断には注意が必要である。その他、PC 活性が低下する病態として、肝機能障害による産生低下、VK 欠乏 (ワルファリン内服を含む)、凝固活性化による消費 (DIC、血栓症の急性期)、血管内皮細胞傷害に基づく血管外漏出や産生低下などがある⁵¹⁾ (BQ1 の Figure 3)。

e) 遺伝子解析

ヒト PC 遺伝子 (*PROC*) は全長約 11.2 kb で第 2 番染色体 q13-14 に存在し、9 個のエクソンに由来する PC mRNA の全長は 1.8 kb で 461 アミノ酸をコードしている⁵⁶⁾。通常 *PROC* 遺伝子の解析は、プロモーター領域ならびにエクソン・イントロン境界領域を含めて全エクソンをシーケンスする。PC 欠乏症の原因となる *PROC* 異常は多種多様であり、今までに 500 以上の *PROC* 遺伝子異常が同定されているが⁵⁷⁾、そのほとんどは *PROC* エクソン内翻訳領域の点突然変異で、ミスセンス/ナンセンス変異により PC 蛋白質の構造変化が推測され、細胞からの分泌不全あるいは分泌後の機能不全をきたすと考えられている。IIb 型では Gla ドメイン内の変異である PC p.Asn21Ile などがあるが、東アジア人特有の変異として PC p.Lys193del が知られている。ただし、この変異が血栓傾向に関与するかどうかについては評価が定まっていない^{15,58)}。

病的変異のほとんどが 1 塩基置換であるため、シーケンサーによる解析で同定可能と考えられ、解析手段として、かずさ遺伝子検査室などへの検査委託も選択肢となる。

令和 2 年度診療報酬改定で AT 欠乏症、PS 欠乏症とともに PC 欠乏症が遺伝学的

検査の対象疾患に追加されたが、十分な体制のもとインフォームド・コンセントを得て進める必要がある。

f) 治療

原則的に血栓症を発症していない無症候性の PC 欠乏症は抗凝固療法の適応ではない。VTE 発症の急性期には血栓性素因のない患者同様に UFH、選択的 Xa 阻害薬、DOAC などにより、抗凝固療法を実施する。慢性期にはワルファリンによる抗凝固療法も選択肢であるが、VK 依存性因子である PC は他の VK 依存性凝固因子(第 VII 因子を除く)に比べて血中半減期が短いため、ワルファリンの単独投与により、凝固因子より先に PC 活性がさらに低下し、相対的に一過性の過凝固状態となり、微小血栓による皮膚壊死を誘発することがある。そのため、UFH 併用下に少量より導入することが推奨される⁵⁹⁾。また、重篤な血栓症患者への補充療法剤として血漿由来 APC 濃縮製剤が保険適用となっているが、半減期が短く持続投与が必要なため、長期的な治療には用いられず、周産期における使用法も確立されていない。

BQ4. プロテイン S(PS) 欠乏症とは？

Answer

PS 欠乏症は、血液凝固制御因子 PS の遺伝的な量的/質的異常に伴い血中 PS 活性低下を来す疾患で、主に静脈、時に動脈血栓症発症リスクとなる若年性血栓発症傾向を示す血栓性素因の一つである。

<解説>

1. PS の性状

PS は主に肝臓や血管内皮細胞で合成される分子量 77,000 の VK 依存性抗凝固タンパク質である。健常人の血中 PS 濃度は約 320 nM (25 µg/mL) で、約 40%が遊離型 PS として存在し、残りの約 60%は補体制御因子 C4b 結合タンパク質 (C4b-binding protein: C4BP) と複合体を形成している⁶⁰⁾。PS は C4BP の β 鎖に Ca²⁺依存性に強い親和性 (Kd 0.1 nM) で結合するため、健常人血中のすべての β 鎖含有 C4BP (C4BPβ+) は PS と結合し循環している。遊離型 PS は抗凝固作用を発揮するが、C4BPβ+結合型 PS の抗凝固活性は著しく低下する。

PS は陰性に荷電したリン脂質膜に結合し、APC の補酵素として FVa、FVIIIa の分解と不活化を促進する (APC cofactor 活性)。PS は TFPI による FXa の阻害を促進する (TFPI cofactor 活性)。PS はこれら 2 つの抗凝固活性をもち血栓形成を抑制する。したがって、これらの 2 つの抗凝固機能が低下すると静脈血栓のリスクが高くなる。PS の血中半減期は約 40 時間であり、プロトロンビン、第 IX 因子 (factor IX: FIX)、第 X 因子 (factor X: FX) といった他の VK 依存性凝固因子と同程度である。

2. PS 欠乏症

a) 頻度

PS 欠乏症は常染色体性顕性遺伝(優性遺伝)形式をとり、ヘテロ接合体が多いが、次に示す日本人に多く見られる変異 PS p.Lys196Glu との複合ヘテロ体も散見される。PS 活性値を測定した研究によると、日本人の PS 欠乏症の頻度はおよそ 1,000 人あたり 10~20 人(1~2%)であり、欧米人の約 10 倍の高頻度であった^{13,61)}。その要因として、多くの日本人に見られるが白人にはない PS 遺伝子(*PROS1*)変異 PS p.Lys196Glu が考えられる¹⁴⁾。PS p.Lys196Glu の変異アレル保有者は一般人口の約 2%に存在し、PS 活性が軽度から中等度に低下した II 型 PS 欠乏症を示し、DVT の相対リスクが 3-8 倍上昇する^{14,41)}。

b) 分類

PS 欠乏症の診断では、血中 PS 活性(APC cofactor 活性)、遊離型 PS 抗原量、総 PS 抗原量(遊離型 PS と PS-C4BP 複合体の総和)を測定する。PS 活性、遊離型 PS 抗原量、総 PS 抗原量がすべて低下する I 型(量的異常)、PS 活性のみが低下し遊離型 PS 抗原量と総 PS 抗原量は正常の II 型(質的異常)、PS 活性と遊離型 PS 抗原量が低下し総 PS 抗原量は正常の III 型(量的異常)の 3 種に分類されるが(Table 7)、同じ遺伝子型の表現型として I 型と III 型が出現することが示されている。原因の一つとして、加齢にともなう PS と C4BP β の血中濃度上昇が考えられている⁶²⁾。

Table 7. PS 欠乏症の分類

	PS 活性	PS 抗原量	
		遊離型 PS	総 PS
I 型	低下	低下	低下
II 型	低下	正常	正常
III 型	低下	低下	正常

c) 症状

PS 欠乏症では、長時間不動、外傷、手術侵襲、感染症、脱水、妊娠・出産、エスト

ロゲン製剤使用などの誘因を契機に、高頻度に VTE を発症するが、小児期以降から若年成人期にかけて若年性に発症することがある。下肢の DVT を好発するが、DVT に起因する急性 PTE は時に致死性的となる。さらに、脳静脈洞、腸間膜静脈などの稀な部位の静脈血栓症や動脈血栓症を発症することもある。血中 PS 活性、抗原量は男性に比べて女性で低値であり⁴¹⁾、中でも閉経前女性で低く、妊娠・産褥期にはさらに低下する。また、エストロゲンを含む OC 内服時にも、血中 PS 活性、抗原量は低下する。したがって、PS 欠乏症の女性では、妊娠・出産や OC 内服時の VTE 発症のリスクがさらに高まることが予想される⁶³⁾。I 型 PS 欠乏症のホモ接合体で PS 活性が著しく減少している場合は新生児期に電撃性紫斑病を発症することがあるが、PC 欠乏症に比べると報告例は少ない。

d) 検査・診断

PS 欠乏症は血中 PS 活性低下をもって診断されるが、I 型、II 型、III 型の分類には遊離型 PS 抗原量、総 PS 抗原量の評価が必要になる。測定結果は、AT と PC の測定の場合と同様に健常成人プール血漿ないし国際標準血漿の測定値に対する相対値 (%ないし IU/dL) として表される。PS 抗凝固活性 (APC cofactor 活性) 測定には、一般に凝固時間法が用いられている。患者血漿に PS 欠乏血漿、APC、FVa 添加後の APPTT の延長で評価する方法と、PS 欠乏血漿に APC を添加しプロトロンビン時間の延長で評価する方法がある。しかし、採血後の血漿保存中の活性低下、測定中の PS-C4BP 複合体の解離⁶⁴⁾、DOAC による偽高値⁶⁵⁾などが正確な PS 活性測定を困難にしている。そのため、DOAC を内服している場合、DOAC の影響をほとんど受けない合成基質法を用いた PS 活性の測定も推奨される。PS-C4BP 複合体解離の影響をなくした APC cofactor 比活性測定法は、PS 欠乏症 II 型の同定に威力を発揮し⁶⁶⁾、DOAC による影響を受けない⁶⁷⁾。遊離型 PS 抗原量と総 PS 抗原量は、モノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法 (Enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) ないしラテック

ス凝集比濁法により測定する。新生児の PS 活性は健常成人の 40%程度に低下している¹⁷⁾。その他に PS 活性が低下する病態としては、VK 欠乏やワルファリン服用、肝機能障害(肝硬変、劇症肝炎など)、血栓症の発症急性期、手術、感染症、播種性血管内凝固などがある⁶⁸⁾。Figure 6 に PS 欠乏症の診断手順を示す。

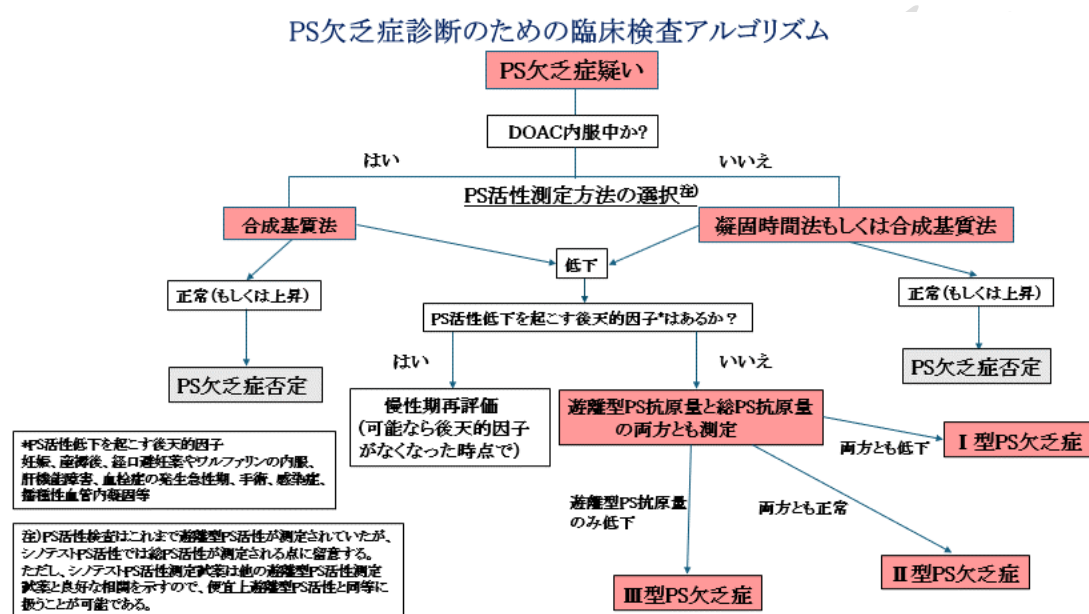


Figure 6. PS 欠乏症の診断手順

e) 遺伝子解析

PS 遺伝子(*PROS1*)は第 3 染色体 q11.1 に位置し、全長 107.0 kb で 15 個のエクソンからなり、676 アミノ酸をコードしている。*PROS1* 遺伝子解析では、エクソン・イントロン境界領域を含めて全エクソンをシーケンスするが、近傍(3p11.1)に相同性の高い偽遺伝子が存在するため注意が必要である。ヒト遺伝子変異データベース(Human Gene Mutation Database:HGMD)には約 400 種類の *PROS1* 遺伝子変異が登録されており⁶⁹⁾、血栓止血研究コンソーシアムのサイトに国内で同定された遺伝子変異が公開されている⁷⁰⁾。前述の PS 遺伝子変異 p.Lys196Glu は、第 2 epidermal growth factor

様ドメインをコードするエクソン 6 に存在する。PS 欠乏症の原因遺伝子変異は *PROS1* 全体に分布しているが、AT 欠乏症や PC 欠乏症に比べて PS 欠乏症の原因遺伝子変異の同定率は低い。その理由として、PS の APC cofactor 活性測定系に変動要因が多いことが考えられる⁶⁸⁾。

令和 2 年度診療報酬改定で AT 欠乏症、PC 欠乏症とともに PS 欠乏症が遺伝学的検査の対象疾患に追加されたことから、PS 欠乏症の遺伝子解析の進展が期待されるが、十分な体制のもとインフォームド・コンセントを得て進める必要がある。

f) 治療

一般的な血栓症の抗凝固療法治療薬として、急性期非経口薬として UFH やフォンダパリヌクスもしくは DOAC の内服が選択される。安定期もしくは慢性期には、ワルファリンや DOAC などの経口抗凝固薬が使われる。しかし、AT 欠乏症や PC 欠乏症と異なり、補充療法に用いる PS 製剤は開発されていない。

BQ5. 遺伝カウンセリングとは？

Answer

日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」は、「遺伝学的検査・診断に際して、必要に応じて適切な時期に遺伝カウンセリングを実施する」としている。その中で、遺伝カウンセリングは、「疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響、および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセス」と定義されている^{71,72)}。

<解説>

血栓性素因を含む循環器疾患の遺伝カウンセリングについては、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本小児循環器学会が合同で作成した「2024年改訂版 心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン」⁷³⁾に詳述されているため、そちらも参考にされたい。ここでは対象を血栓性素因に絞って記載することとする。

1. 遺伝カウンセリングの目的

上記より、疾患の確定診断を目的とした遺伝学的検査の際の主治医による事前説明と、検査結果の説明も遺伝カウンセリングの一部と位置付けられる。そのため、遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が修得しておくことが望ましいとされている⁷¹⁾。そのうえで、疾患に適応するプロセスの一部として、患者やその家族が遺伝学的検査・診断が持つ意義の十分な理解のもとに、検査を受検するか否かを決め、その意思決定に基づいてその後の疾患管理・リスク管理に臨めるよう、遺伝カウンセリングが提供されるべきであると考えられる。

また、親から子へと世代間で引き継がれる「継承性」や、同一変異を有していても発

症の程度にばらつきがある「(遺伝的)多様性」などの遺伝性疾患の特徴ゆえに適応の過程で生じうる心理社会的課題に、患者や家族が対処する能力を身につけられるよう具体的な対処方法を提示するとともに、エンパワーメントや自己効力感の向上を目的に遺伝カウンセリングは実施されるものであり、必ずしも遺伝学的検査・診断の実施に際してのみ行われるものではない^{74,75)}。患者やその家族が疾患への適応に困難を感じているとき、成長発達やライフイベント(結婚、育児等)に応じて新たに課題が生じるとき等、ニーズが顕在化するタイミング、あるいは、潜在的なニーズを積極的に引き出すべきタイミングは患者・家族の生涯を通して生じうる。そのため、遺伝性疾患とともに生きる患者とその家族へは、世代を越えた縦断的な遺伝カウンセリングを提供する必要がある。このような状況での遺伝カウンセリングは、遺伝医療専門職(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、遺伝看護専門看護師)が対応すべきであるとされている⁷³⁾。

2025 年現在では遺伝カウンセリングの診療報酬(1,000 点)が、検体検査判断料に対する加算と位置付けられているため、加算の施設基準を満たした保険医療機関において保険適用となっており、遺伝学的検査の実施に関連する遺伝カウンセリングのみ医療保険が適用される。つまり、血栓性素因(AT 欠乏症、PC 欠乏症、PS 欠乏症)については遺伝学的検査が保険適用となるため、その実施に関連する遺伝カウンセリングも医療保険が適用される。ただし、遺伝学的検査の実施を伴わない遺伝カウンセリングには医療保険が適用されない。

2. 遺伝学的検査にかかわる遺伝カウンセリング

遺伝学的検査の結果に基づく診断や発症リスクの評価には不確実性を伴うことが多いということには注意が必要である。保険診療として実施される遺伝学的検査の多くは、稀なタイプの変異(エクソンレベルの構造異常やイントロン深部の変異など)は検

出できないため、遺伝学的検査の結果として、病的変異が検出されなかったとしても血栓性素因の診断が否定されるわけではない。また、何らかの変異が検出されても、それが病的であると断言できない場合もあり、あいまいな結果しか得られないことも考えられる。そのような結果が得られることによって、患者やその家族には混乱が生じる可能性があり、それを未然に防ぐためには、検査前の遺伝カウンセリングにおいて遺伝学的検査の意義と限界や、臨床診断との関連について十分な理解の上で遺伝学的検査の受検に臨むことが必要となる⁷⁶⁾。

血栓性素因における血栓症の発症には環境要因などの修飾因子の影響も大きいと考えられ、遺伝学的検査で病的変異が検出されたとしても必ず血栓症を発症するというわけではなく、生活習慣の見直しなどによって発症を予防することができるかもしれない。米国臨床遺伝・ゲノム学会 (American College of Medical Genetics and Genomics:ACMG) の定める actionable な(有効な治療法や予防法がある) 遺伝性疾患の原因遺伝子 81⁷⁷⁾の中には *SERPINC1* や *PROC*、*PROS1* は含まれてはいないものの、それらと同じく血栓性素因は早期診断によるメリットは十分にあると考えられる。

3. 血縁者の遺伝カウンセリング

上述の通り、血栓性素因は actionability が高く、早期からの介入による医学的メリットが大きい。特に、患者に明らかな病的変異が見つまっている場合には、その病的変異を血縁者が有しているかどうかを遺伝学的検査 (cascade screening) によって診断し、たとえ未発症であってもリスク状態を確定し、リスクに応じた予防戦略を提示することができる。

cascade screening の有用性は明らかであるが、患者が血縁者に伝えることを強制されたように感じたり⁷⁸⁾、血縁者の再発リスクが遺伝学的検査によって確定することに対して心理的な負担を抱えたりする可能性⁷⁵⁾へ配慮しながら進める必要がある。また、

cascade screening の結果、患者と同じ病的変異を持たないことが判明した場合でも、cascade screening を受けるまでに不確かさに苛まされていた血縁者においては、リスク認識をすぐには更新することが難しく、不必要なリスク管理行動をとろうとする点にも留意が必要である⁷⁹⁾。

発端者の情報から、特徴的な病態や家族歴等から血栓性素因が疑われる場合には、遺伝学的検査で有意な結果が得られなくとも、予防的介入を血縁者に対して実施することも検討しなければならない。たとえ家族歴がない場合でも、血縁者の生化学検査で異常が見つかることもあるため、血栓性素因においては遺伝学的検査の実施可否にかかわらず、家系内の再発リスクについて患者に情報提供し、遺伝カウンセリングの提供を検討することが望ましい⁸⁰⁾。

BQ6. プレコンセプションケアとは？

Answer

プレコンセプションケアとは、「女性やカップルを対象として将来の妊娠のための健康管理を促す取組」と定義されている（成育医療等の提供に関する施策の総合的な推進に関する基本的な方針[2021年2月]）。それにより、妊娠前の女性やカップルの健康状態を改善させ、その結果、将来の女性やカップル、子どもたちの短期的・長期的な健康増進につながるケアを指している⁸¹⁾。

<解説>

近年、妊娠前からの健康管理であるプレコンセプションケアという概念が注目されるようになってきた。一方、基礎疾患を有する女性に対する妊娠前カウンセリングは、医療の進歩や予防医学の普及により、複雑な基礎疾患を有する女性の予後が著明に改善してきた昨今、VTE 既往のある患者や血栓性素因を有する女性も例外ではなく、妊娠・出産する機会が増えてきており、以前にもまして重要となってきている。

1. プレコンセプションケアについて

海外では、2006 年に米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）⁸²⁾、2012 年には世界保健機関（World Health Organization：WHO）⁸³⁾がプレコンセプションケアを本格的に推奨し、WHO では「妊娠前の女性とカップルに医学的・行動学的・社会的な保健介入を行うこと」と定義している。国際産婦人科連合（The International Federation of Gynecology and Obstetrics：FIGO）もプレコンセプション期の栄養の重要性について推奨を出した⁸⁴⁾。国内でも国立成育医療研究センターにプレコンセプションケアセンターが 2015 年に開設されている⁸⁵⁾。

近年、妊娠前からの母体の生活習慣や栄養状態が、妊娠中の母体や胎児に影響

を及ぼすこと、あるいは将来の子どもたちの長期的な健康管理(ヘルスケア)や健康寿命に影響を及ぼすことが指摘されるようになった。これは胎児期や出生後早期の発達過程におけるさまざまな環境が、その後の将来の健康や特定の疾患へのかかりやすさに影響する Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)⁸⁶⁾という概念に基づいている。こうした観点から、妊娠前の女性やカップルの健康状態を把握し、適切な知識と情報を提供することがヘルスリテラシーすなわち「情報を理解し活用できる能力」の向上につながると考えられるようになった。

2. プレコンセプションケアの目的

プレコンセプションケアの目的は、前述の WHO によると、妊娠前の女性とカップルの健康状態を改善し、母体や児の予後を悪化させる要因となる行動や個人的あるいは環境的要因を低下させること、そして究極の目的は母体と児の短期的あるいは長期的な予後の改善にあるとしている⁸³⁾。プレコンセプションケアとして妊娠前に介入すべき一般的なチェック項目を CDC と WHO が掲げている。これらのうち、一般的なプレコンセプションケアとして取り組むべき共通の課題として、家族計画、適切な運動による体重や栄養の管理、感染症治療のためのスクリーニング、適切なワクチン接種、胎児に影響を及ぼす薬剤の確認などを挙げている。これらは、だれもが受けるべきプレコンセプションケアの項目である。

一方、基礎疾患を有する女性への各疾患に対する妊娠前のケアとカウンセリングも重要となる。この点を踏まえて、ACOG の推奨では、妊娠前カウンセリングとして、妊娠時に影響のある併存疾患の把握を挙げている。糖尿病、高血圧、甲状腺機能低下症、精神疾患、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus:HIV)、血栓症、そして過去の周産期合併症などである。さらに、夫婦の遺伝性疾患の有無を含めて、家族歴および遺伝歴の確認を挙げている⁸⁷⁾。このように、血栓症や遺伝性疾患が、妊娠前

カウンセリングとして取り上げられている点は注目すべきであろう。なお、プレコンセプションケアと妊娠前カウンセリングの詳細は日本循環器学会/日本心臓病学会/日本小児循環器学会合同ガイドラインである「2024 年改訂版 心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン」の第 6 章「周産期における対応」の項も参照されたい⁷³⁾。

3. 遺伝性血栓性素因患者における妊娠前カウンセリング

このような流れを受けて、以下に血栓性素因患者に必要な妊娠前カウンセリングについて解説する。

妊娠前カウンセリングは既知の血栓性素因を有するすべての生殖可能年齢の女性に勧められるべきである。カウンセリングの目的は可能な限り母親と胎児に及ぼす妊娠のリスクを減らすことである。すなわち、正確な母体および胎児に対する素因毎のリスク層別化、血栓症の評価、不妊治療の時期なども含めた妊娠前からの介入の可能性についての議論、妊娠中の薬物の安全性の見直し、妊娠、分娩、および出産のための詳細な計画を立てることである。具体的には、妊娠早期からの抗凝固療法の開始もしくは切り替え、妊娠中の自己皮下注なども含めた管理方法、分娩方法や分娩のタイミング、それに伴う抗凝固療法の自己皮下注から持続点滴への切り替えのタイミングとその方法、無痛分娩や帝王切開となる場合の麻酔方法と抗凝固療法の一次的な中止方法、さらには分娩後の抗凝固療法や長期的な抗凝固療法の必要性などが挙げられる。

妊娠中の抗凝固療法は、UFH 投与が基本となる。UFH は胎盤通過性が少なく催奇形性がないため、比較的安全に使用できるが、UFH 増量に伴う出血やヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia: HIT) に注意する。また、UFH の長期投与 (通常 6 ヶ月以上) で、特に喫煙者において、骨粗鬆症のリスクが高まる。い

かなるヘパリン類であっても妊娠中は骨粗鬆症の予防のため、毎日 1,500 mg のカルシウム製剤を摂取することが推奨される⁸⁸⁾。

医学的に重要なカウンセリング内容として、妊娠時のリスク評価があるが、いくつかの研究で、I 型 AT 欠乏症が高リスクであることが報告されている^{16,35,89)}。AT 欠乏症妊婦では特に量的欠乏症である I 型の場合は、AT 製剤の補充を検討する。詳細な妊娠中の管理方法については、本稿の「CQ3 AT 欠乏症妊婦の管理は？」を参照されたい。なお、血栓性素因と流産、胎児発育不全、常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧腎症といった妊娠合併症との明らかな関連性を示すデータはない。そのため血栓性素因のスクリーニングも推奨されない。

胎児のリスクについては、母体に投与された薬剤による先天性疾患のリスク、児への遺伝のリスクについても説明する。必要があれば薬剤を妊娠前から計画的に変更する。特にワルファリンは胎児の催奇形性、頭蓋内出血などのリスクがあるため、妊娠中の使用は勧められず、妊娠中は UFH による治療が主体となる。その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る、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 UFH に切り替える DOAC は、現段階では原則として推奨しないため、適切な抗凝固療法に切り替える。詳細は本稿の「CQ2 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？」を参照されたい。

児への遺伝のリスクとして、父親が病的変異保有者の場合も同様の事が言える。新生児期においては、PC 欠乏症の場合、特にホモ接合性、複合ヘテロ接合性保有例での、出生直後よりの皮膚の虚血性壊死で発症する新生児電撃性紫斑病が特徴である。早期に対応する必要がある、新生児科医との情報共有が重要である。詳細は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班編集「新生児から成人期までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」を参照されたい⁹⁰⁾。

なお、妊娠中は子宮外妊娠、流産、早産、多胎妊娠、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、胎児発育不全、胎児機能不全などの産科合併症を発症することもあること、さらに高年妊娠では産科合併症のリスクや胎児染色体疾患の発症率が高まることなども、一般的な注意事項として必要である。血管病変の増悪因子となる糖尿病、肥満、脂質異常症⁹¹⁾などを改善しておく必要もある。特に妊娠前の遺伝カウンセリングでは、児への遺伝リスクだけではなく、クライアント自身の責任遺伝子の病的変異の同定や、血栓性素因の中でのタイプ分類が妊娠・出産に向けて重要な場合がある。内科専門医、産婦人科専門医、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーなどを交えて十分なカウンセリングが必要である。遺伝カウンセリングの詳細については、本稿「BQ5 遺伝性血栓性素因の遺伝カウンセリングについて」を参照されたい。

血栓性素因の多くは妊娠が許容されるが、なかには妊娠が許容されない、あるいは禁忌とされることもある。その場合は血栓リスクの少ない安全な避妊方法の指導も必要である。産褥期以降もリスクが高い場合もあるため、長期的な予後への影響についても十分に話し合う必要がある。血栓リスクの少ない安全な避妊方法については、日本循環器学会/日本産科婦人科学会合同ガイドライン「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン 2018 年改訂版」の第 3 章「産科的管理の注意点」1.避妊法を参照されたい⁹²⁾。

4. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠前カウンセリングの注意点

妊娠と関連して発症した VTE は、今なお妊産婦死亡に占める割合が高い。VTE 発症の誘因の 1 つに血栓性素因が挙げられる。血栓性素因と妊娠関連 DVT 患者の遺伝的背景に関する国内の研究では、妊娠関連 DVT 患者の AT、PC、PS をコードする遺伝子、*SERPINC1*、*PROC*、*PROS1* の遺伝学的検査の結果、18 人の妊娠関連 DVT

患者のうち 5 人に凝固制御因子に病的変異を認め、特に日本人に多くみられる PS p.Lys196Glu は 2 人に同定された。これより血栓性素因は妊娠関連 DVT の危険因子と考えられた⁶³⁾。なお、5 人の病的変異保有者は妊娠初期から中期にかけて DVT を発症していたことから、妊娠初期からの厳重な管理が必要であると考えられた。

さらに、国内の血栓性素因保有妊婦の実態については、妊婦を対象にした全国アンケート調査結果(二次調査)が参考になる²⁵⁾。対象は 2014 年 1 月から 2018 年 12 月に出産した日本人妊婦である。血栓性素因保有妊婦 447 例の解析で内訳は AT 欠乏症が 80 例、PC 欠乏症が 50 例、PS 欠乏症が 317 例である。その結果、発症時期の早い症例では、妊娠 5 週での DVT 発症(PC 欠乏症・PS 欠乏症が 1 例ずつ)、妊娠 8 週の PTE 発症(AT 欠乏症が 1 例)を認めた。妊娠、分娩後を通して、妊娠中発症は 92.3%(72/78)であり、そのうち妊娠 15 週までに 62.8%(49/78)が発症している。さらに分娩後については、産褥 3 ヶ月目に PTE を発症した症例(AT 欠乏症 1 例)を認めた。血栓性素因保有妊婦は、VTE 発症が妊娠初期に多いということが改めて示された。

これら血栓性素因は、現時点では ACMG が発表した、臨床検査としての網羅的遺伝子解析における二次的所見に関する勧告の中に記載はされていないが、予防的な介入ができるいわゆる actionable な疾患であるため、疾患についての正確な情報を伝えることが重要である。

各論

CQ1. 妊娠前の遺伝性血栓性素因スクリーニングの必要性は？

Answer

スクリーニングとしての血栓性素因の検査は行わない。(A)

<解説>

VTE の誘因としての凝固系およびその制御系の異常は多数知られている。欧米で高頻度に認められる FVL 変異やプロトロンビン G20210A 変異は日本人での報告例はなく、日本人にみられるのは AT 欠乏症、PC 欠乏症、PS 欠乏症、APS である。これらの凝固異常では抗凝固療法の実施期間やコントロールの程度が異なるため、とくに若年発症例、家系内発症例、再発例、まれな部位での発症例では血栓性素因をスクリーニングする必要がある⁹³⁾。しかし、これらの既往がない場合は、妊娠前(妊娠初期検査を含む)でも OC および低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤使用前でも血栓性素因の検査は推奨されない。産婦人科診療ガイドラインー産科編 2023 の CQ003 「妊娠初期の血液検査項目は？」には血栓性素因スクリーニングは含まれておらず、費用対効果の面から見ても推奨されない⁹⁴⁾。

なお、参考までに OC に関しては、WHO や米国 CDC では OC 使用前の標準的検査として、血栓性素因検査は推奨していない⁹⁵⁻⁹⁷⁾。また、英国血液学会ガイドラインによれば、OC 使用前に血栓性素因スクリーニングをルーチンに行うことは、医療資源の無駄であり、不要な誤解を招くとして避けるべきと明記されている⁹⁸⁾。

CQ2. 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？

Answer

1. 治療量の UFH による抗凝固療法を行う。(A)
2. 保存療法として、下肢の圧迫療法(弾性ストッキング着用など)を行うが、初期治療において抗凝固療法が行えた場合は、安静より早期歩行が望ましい。(B)
3. ワルファリンによる抗凝固療法は、原則として行わない。(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行う。(B)
5. DOAC は、原則として投与しない。(A)
6. ヘパリンアレルギーや HIT などでは UFH が使用できない場合には、DOAC(エドキサバンまたはアピキサバン)投与を行う。(C)
7. PTE では、重篤度に応じて血栓溶解療法を行うが、施設の状況や患者状態により外科的またはカテーテル的血栓摘除術を行う。(B)
8. 抗凝固療法を行うことができない場合や十分な抗凝固療法中の PTE 増悪・再発例に対し、下大静脈(inferior vena cava:IVC)フィルター留置を行う。(C)
9. IVC フィルター留置後は抜去計画を策定し、必要性がなくなれば早期抜去を行う。(B)
10. 自施設で対応不可能な場合は、可能な限り速やかに高次施設や専門他科へ紹介あるいは連携を行う。(A)
11. VTE 治療後でも VTE リスクが持続する場合は、在宅 UFH 自己注射による予防を分娩前まで続行する。(A)
12. DVT 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。(B)
13. 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、VTE の再発の有無を評価する。(A)

<解説>

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^{93,99-101)}。なお、本項では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。

1. 深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis: DVT)

急性 DVT は血栓部位が中枢型か末梢型か、症候性であるか、スクリーニングや偶発的に検査で発見された無症候性であるかによって治療法が異なる。DVT の治療目標は、①早期症状改善・血栓伸展予防、②PTE の予防、③DVT の再発予防、④晩期後遺症である血栓後症候群 (post-thrombotic syndrome: PTS) の軽減である。末梢型 DVT では、海外ガイドラインやわが国のガイドラインとも画一的な抗凝固療法を推奨していない。中枢型 DVT では、急性期治療として UFH などの非経口抗凝固薬を開始し、経口抗凝固薬であるワルファリンを併用する。非経口抗凝固薬はワルファリンの効果が治療域に到達するまで継続するとなっているが、妊婦の場合は後述するようにワルファリンは投与しにくいいため、UFH 投与が基本である。保存療法として歴史的にベッド上安静が行われてきたが、適切な抗凝固療法を行えば、ベッド上安静でなく早期に離床・歩行を行っても新規の PTE 発症は増加しないことや DVT の血栓は伸展しないこと、さらに下肢疼痛が改善することが報告されているため、浮遊血栓を伴わない、下肢疼痛が強くない、全身状態が安定しているなどの条件がそろえば、ベッド上安静ではなく早期離床・歩行することが推奨される。圧迫療法は DVT 急性期にみられる腫脹や疼痛などの下肢症状の改善、長期的な PTS の予防を目的として、抗凝固療法開始後に行われる。急性期には弾性包帯よりも装着しやすくコスト面でも有利な弾性ストッキングが選択されることが多い⁹³⁾。

薬物療法には抗凝固療法と血栓溶解療法があるが、抗凝固療法が基本である。

a) 抗凝固療法

1) 未分画ヘパリン(UFH)

UFH は静脈あるいは皮下注射で使用する。迅速な抗凝固効果が得られ、硫酸プロタミンによる迅速な中和も可能である。UFH は半減期が短く、抗凝固作用は各症例で異なるため、用量を調節して投与する必要がある。強度の指標である APTT 値は試薬の異なりを含めて値が標準化されていないため、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、すなわち通常は APTT が対照値の 1.5～2.5 倍となるように用量を調節する。初回投与 6 時間後に APTT の測定を行い、治療域にない場合は流量を調節しさらに 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^{102,103)}。そこで Neki らは Williams Obstetrics 23rd Edition¹⁰⁴⁾ を改変し、日本人向けに控えめの投与量で調整している (Table 8)¹⁰³⁾。

Table 8. 妊婦に対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	流量変更	APTT 再検時間
<30	5000 単位静注	流量 2 単位/kg/時増	4 時間後
31-44	2500 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	再開後 2 時間
>110	60 分間点滴中止	流量 3 単位/kg/時減	再開後 2 時間

APTT; 活性化部分トロンボプラスチン時間。 文献¹⁰³⁾より引用して作成

すなわち、UFH を 80 単位/kg でローディングの後に、UFH 持続点滴静注を 15 単位/kg/時間で開始する。UFH 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、必要があれば点滴の中止や UFH 静脈注射を追加し、再検を繰り返しながら目標の APTT 値になるように調整する。目標の APTT 値、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 (APTT 試薬は「データファイ・APTT」)と控えめに設定している。通常量を静注した UFH の半減期は約1時間である。通常、APTT が対照値の 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¹⁰⁵⁾。妊婦の場合、UFH 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、UFH 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、UFH 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¹⁰⁶⁾。血栓がコントロールされている場合は、UFH 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。

ヘパリンカルシウムによる皮下注射も有効で、単独注射の場合は最初に上述の UFH 単回静脈投与を行い、引き続き 250 単位/kg を 1 日 2 回から開始して、APTT 1.5～2.5 倍のコントロールを目指す。APTT 測定は次回注射時との中間時点で行う⁹³⁾。ヘパリンカルシウムには 5,000 単位 (0.2 mL) のシリンジ製剤と 10,000 単位 (0.4 mL) および 20,000 単位 (0.8 mL) のバイアル製剤があるので、APTT が治療範囲内に維持されるように 1 回の投与量を調節して皮下注射する。これらは最低 5 日間の投与期間を推奨する。ヘパリン投与前に血小板数を含めた血算、凝固能、肝機能、腎機能などを確認するが、ヘパリン増量に伴う出血 HIT に注意する。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が有

用である。なお、ヘパリン類(UFH、LMWH、フォンダパリヌクスなど)を投与すると、ATの半減期が短縮しAT活性が低下する¹⁰⁷⁾。したがって、AT欠乏症の場合、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製剤を補充することになるが、AT欠乏症に関する詳細は「CQ3」を参照のこと。

2) ワルファリン

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、通常は妊娠中のワルファリン投与を避ける^{93,100,108)}。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る、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。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^{93,100,108)}。なお、ワルファリンは乳汁中への移行が少なく、授乳期は投与可能である。

3) 低分子量ヘパリン(LMWH)

LMWHとして欧米で広く使われているエノキサパリンは妊婦に対しては禁忌ではない。わが国では術後VTE予防に保険適用されているが、現状ではVTE治療に対する保険適用はない。フォンダパリヌクスに関しては、5mg(体重50kg未満)、7.5mg(体重50～100kg)または10mg(体重100kg超)1日1回の皮下投与が治療に保険適用されている。エノキサパリン同様術後VTE予防にも保険適用されており、妊婦に対

して禁忌ではない。腎から排泄されるため、対象例の腎機能には十分に注意する。なお、ダルテパリンは VTE 予防にも治療にも保険適用はなく、かつ、妊婦に対して禁忌であるため現状では使用できない。

4) 直接経口抗凝固薬(DOAC)

DOAC は、VTE の治療および再発予防としてわが国では 3 剤が保険適用されている。そのうち、妊婦への投与に関して添付文書上禁忌となっているのはリバーロキサバンのみで、他の 2 剤(アピキサバンとエドキサバン)は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」となっている。DOAC は 3 剤とも乳汁中への移行が認められているので使用しないことが望ましいが、リバーロキサバンは乳汁中への移行が軽度であることが薬理学的な検討から報告されている。DOAC は妊娠中に投与された場合の胎児への影響および乳幼児の長期予後が明らかでないので、現時点では妊娠・産褥期の VTE 予防ならびに治療としての使用は避けることが推奨されている^{93,99,100,109,110}。ISTH では、妊孕性がある女性に対しては投与前に適切な避妊法を指導し、もし妊娠を希望する場合は、ビタミン K 拮抗薬か LMWH(わが国では UFH)に変更する(ただし、ビタミン K 拮抗薬は妊娠 6 週より前までに UFH へ変更すること、および意図せず妊娠した場合にはすみやかにヘパリンに変更することなどを推奨している¹⁰⁹)。その後、2007 年 2 月 1 日から 2020 年 7 月 9 日までに確認された妊婦の DOAC 暴露 614 例(リバーロキサバン 505 例、ダビガトラン 36 例、アピキサバン 50 例、エドキサバン 23 例)の調査によると、中央値 5.3 週の暴露で妊娠転帰が明確な 336 例のうち、生産 188 例(56%)、流産 74 例(22%)、妊娠中絶 74 例(22%)であり、胎児奇形が 21 例(6%)であった。そのうち 12 例(4%)は DOAC 暴露に関連した先天奇形と判定されたという。この結果から、妊娠中の DOAC 暴露は胎児奇形の高リスクとは示唆されないものの、今後もさらなる調査

が必要であると結論付けている¹¹¹⁾。したがって、ヘパリンアレルギーや HIT などではヘパリン類が使用できない場合には、十分なインフォームド・コンセントの下、エドキサバンもしくはアピキサバン投与も考慮される¹¹²⁾。

参考までに DOAC の投与方法は以下の通りである。エドキサバンは、通常、発症初期に 5～12 日間のヘパリン治療後に 1 日 1 回経口投与(体重 60 kg 以下:30 mg、体重 60 kg 超:60 mg、腎機能、併用薬に応じて 1 日 1 回 30 mg に減量)する。リバーロキサバンは、通常、成人には VTE 発症後の初期 3 週間は 15 mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。アピキサバンは、通常、成人には 1 回 10 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。エドキサバンのみ下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制(予防)として、30 mg 1 日 1 回の経口投与が広く行われているが、妊婦に対する適応はない。Table 9 にわが国における妊婦・授乳婦に対する抗凝固薬の使用可否の現状をまとめた^{109, 110)}。

Table 9 わが国における妊婦・授乳婦に対する抗凝固薬の使用可否

抗凝固薬	妊婦		授乳婦	
	治療	予防	治療	予防
未分画ヘパリン	使用可		使用可	
ワルファリン	禁忌(妊娠 6 週～12 週まで)		使用可	
低分子量ヘパリン	(欧米では使用可)	(欧米では使用可)	(欧米では使用可)	(欧米では使用可)
エノキサパリン	保険適用外	術後のみ使用可	保険適用外	術後のみ使用可
ダルテパリン	禁忌		保険適用外	
フォンダパリヌクス	使用可	術後のみ使用可	使用可 (授乳を避けさせる)	術後のみ使用可 (授乳を避けさせる)
直接経口抗凝固薬				
リバーロキサバン	禁忌		使用可であるが、使用し ないことが望ましい	保険適用外
エドキサバン	使用可であるが、使用し ないことが望ましい	保険適用外		
アピキサバン				
ダビガトラン	保険適用外	保険適用外	保険適用外	保険適用外

2025 年 4 月現在 それぞれの添付文書を参考にして著者作成。ただし、本邦未承認の情報および保険適用外の情報を含んでいるので、使用に当たっては添付文書を確認のこと。

5) その他

APC 濃縮製剤も使用可能ではあるが、先天性(遺伝性)PC 欠乏症にのみ保険適用されており、実際の使用例は限られている。

b) 血栓溶解療法

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(発症後 10 日以内)に対して、初期は 1 日量 6～24 万単位を持続点滴静注し、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。全身投与の場合、わが国ではカテーテル血栓溶解療法、血栓摘除術が施行できない施設でのまれな静脈性壊死などの重症症例に限られ、一般的には推奨されない。ただ、現在ウロキナーゼは適切な品質の原薬を確保できないため、供給不足により限定的な使用に留まっている(<https://med.mochida.co.jp/etc/img/uk202408.pdf>)。また、DVT 治療の基本は抗凝固療法であるため、DVT に対するカテーテル治療(カテーテル血栓溶解療法・血栓摘除術)に関しても、妊婦に対する放射線被曝の問題や侵襲的手技に伴う合併症(出血、感染など)を考慮した場合、動脈虚血を伴う有痛性青股腫患者や、腸骨および総大腿静脈を含む強い症候性 DVT で出血リスクの低い若年患者にのみ検討されうる。近年、血栓溶解薬の併用が必要ない大口径血栓除去デバイスが DVT に対して承認されたが、今後その有用性が期待される⁹³⁾。なお、添付文書によれば線維素溶解作用からみて、胎盤早期剥離が起こる可能性が考えられるので、注意を要する。

2. 肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE)

急性 PTE は急性呼吸循環不全が基本病態であり、特に広範型 PTE において発症 1 時間以内の死亡率がきわめて高い。重症例では呼吸・循環管理、診断、治療を同時に進行する必要がある。急性 PTE に対する治療は、急性期を乗り切れば予後は良好であり、早期の診断および迅速かつ適切な治療介入が重要である。治療介入の中心は抗凝固療法であるが、静脈-動脈方式体外膜型人工肺 (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: V-A ECMO)、血栓溶解療法、外科的または経カテーテル的血栓摘除術、IVC フィルターなどの治療が必要となることもある⁹³⁾。本邦の産婦人科診療ガイドラインでは、心停止・ショックを疑う場合には診断よりも治療を優先し、自施設で対応不可能な場合は、可能な限り速やかに高次施設や専門他科 (循環器内科医・循環器外科医など) へ紹介あるいは連携を行うとしている¹¹³⁾。

治療の基本は、前述の UFH による抗凝固療法および呼吸・循環管理である。呼吸管理では、動脈血酸素分圧 (arterial partial pressure of oxygen: PaO₂) 60 mmHg 以下、経皮的動脈血酸素飽和度 (saturation of percutaneous oxygen: SpO₂) では 90% 以下であれば酸素療法を行う。酸素吸入で SpO₂ 90% 以上を安定して維持できなければ、挿管による人工換気を考慮するが、酸素化と血行動態とのバランスを考慮して適応を判断する。循環管理としての薬物療法は、交感神経作用をもつノルエピネフリン、ドパミン、ドブタミンや陽性変力作用を有するホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase: PDE) 3 阻害薬などが使用しうる薬剤である。心停止で発症し心肺蘇生が困難な例、酸素療法や薬物療法でも低酸素血症や低血圧が進行し、呼吸循環不全を安定化できない例などは、内科治療の限界例である。これらの症例はすみやかに V-A ECMO を導入して呼吸循環不全を安定化させ、V-A ECMO を次の治療へのブリッジとして行う。その後、経食道心エコー図検査や造影コンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) などで主肺動脈近傍の血栓を確認し、外科的血栓摘除術を考慮する。血栓溶解

療法は、ヘパリンの単独投与より血栓塞栓子を溶解し、すみやかに肺循環を改善する。わが国で急性 PTE の治療に保険適用されているのは、遺伝子組換え組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator:t-PA) のモンテプラーゼだけである。血栓溶解療法の重大な合併症は出血であるので、禁忌事項により積極的な薬物的抗血栓療法を施行できない場合には、外科的あるいはカテーテルによる肺動脈血栓摘除術や IVC フィルターを併用して合併症の少ない治療法で対処する。IVC フィルターは抗凝固療法を行うことができない場合や十分な抗凝固療法中の PTE の増悪・再発例に対し、留置を考慮する。そして、IVC フィルター留置後は抜去計画を策定し、必要性がなくなれば早期抜去を行う。Figure 7^{93,114)}に急性 PTE の重症度別治療戦略を示すが、これは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る。

Fukuda らは PTE 合併妊婦に対する積極的抗凝固療法および血栓摘除術が妊婦の予後を良好にすると報告している¹¹⁵⁾。なお、モンテプラーゼによる血栓溶解療法は、ウロキナーゼ同様、妊娠中は出血や常位胎盤早期剥離の危険性があるため注意を要する。また、分娩後 10 日以内は出血を惹起するおそれがあるため慎重投与となっており、例えば帝王切開後に PTE を併発した際に、救命のためにどうしても投与が必要と判断せざるを得ない場合は、大量性器出血の可能性等についても、本人と家族に十分なインフォームド・コンセントを取っておくことを忘れてはならない。

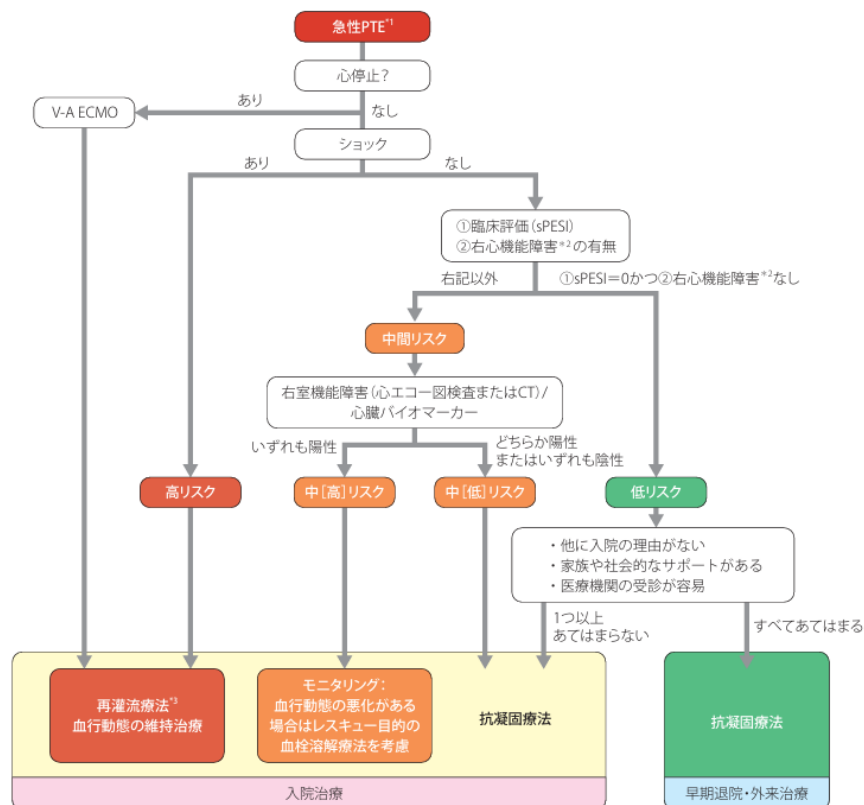


Figure 7. 急性 PTE の重症度別治療戦略(文献⁹³⁾より引用)

^{*1} 外来治療を検討する際には、残存 DVT の治療などを適切に行い、PTE 再発時のリスクなどに十分に注意する、^{*2} TTE または CTPA にて評価、^{*3} 血栓溶解療法、および施設の状況や患者状態により外科的またはカテーテル的血栓摘除術を検討する。V-A ECMO: 静脈-動脈方式体外膜型人工肺、sPESI: 簡易版肺塞栓症重症度指数、TTE: 経胸壁心エコー図法、CTPA (CT 肺動脈造影) (Konstantinides SV, et al. 2020¹¹⁴⁾を参考に作図)

日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会に転載許諾申請中

3. VTE 治療後の妊娠中管理

VTE 治療後の妊娠中の予防も大切である。抗凝固療法により急性期の治療に成功した場合でも、AT 欠乏症、PC 欠乏症、PS 欠乏症など明らかな血栓性素因が存在する場合や他の VTE リスクが持続する場合は、妊娠中に再発することもあるので、予防量のヘパリン、症例によっては治療量のヘパリンを投与する。通常、予防量としてヘパリンカルシウム 5,000 単位 (0.2 mL)、1 日 2 回の皮下注射 (1 日量 10,000 単位) に切り

替えるが、予防量ヘパリンで VTE のコントロールがつきにくい症例では、前述した治療量のヘパリンを投与する。妊婦の場合、予防量ヘパリン投与では APTT の延長は望めないため、APTT の目標値は定めない。予防量皮下注射は、妊娠 36 週頃には入院の上、予防量と同量のヘパリン点滴に切り替え分娩の 6 時間前までには一旦中止する。ヘパリンカルシウムによる在宅ヘパリン自己注射に際しては、日本産科婦人科学会をはじめ 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¹¹⁶⁾」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うえで使用する¹¹⁷⁾。

なお、DVT が軽快した後も妊娠中はリスクが消失しないため、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。とくに、長時間の同一姿勢を取らないことは極めて重要な生活習慣である。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、C 反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP)、血小板数、肝機能検査などは定期的に施行し、DVT 再発の有無および副作用を評価する。VTE が一時的なリスクによるもので明らか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ない。定期的に VTE 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、VTE の再発が見られるような場合は、治療量の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血栓性素因の存在も否定できないので、残りの妊娠期間中および分娩後の予防的な抗凝固薬投与は必要と思われる。

CQ2 の補足: 抗 Xa (活性化凝固第 X 因子) 活性について

1. 抗 Xa 活性について

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(ヘパリン血中濃度)がある。抗 Xa 活性とは、被験血漿に過剰の Xa を添加し、ヘパリン量に依存して形成された AT-ヘパリン複合体が、Xa による発色合成基質の切断活性を阻害することよりヘパリン量を求める方法であり、凝固因子量の変動に影響を受けずヘパリン量を算出する方法である。

妊娠中には、フィブリノゲン、凝固第 VII 因子(FVII)、第 VIII 因子(factor VIII: FVIII)、FIX などの凝固因子群が増加する。特に FVIII 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¹¹⁸⁾。一方、妊娠中に増加するどの凝固因子が APTT の短縮に最も影響を及ぼすのかを添加実験にて検討した研究がある¹⁰⁶⁾。血漿にフィブリノゲン、FVII、FVIII、FIX を添加し濃度を増加させ、種々の濃度の UFH の下で APTT と抗 Xa 活性を測定した。その結果、UFH 存在下、フィブリノゲン、FVII、FVIII の濃度に依存し APTT は短縮したが、最も強く APTT が短縮したのは FVIII 量の増加であった。一方、抗 Xa 活性は凝固因子の増加の影響を受けなかった¹⁰⁶⁾。

また、治療量 UFH 抗凝固療法を実施した妊婦例で、4 週間毎に FVIII 抗原量とフォン・ヴィレブランド因子(von Willebrand factor: VWF)抗原量を測定した結果、いずれも妊娠中に次第に増加し、24 週を過ぎると個人差が大きいものの分娩に向けて顕著に増加し、非妊娠時の約 3~4 倍になることも示されている^{103,119)}。この事からも APTT では治療量 UFH を適切にモニターできない可能性が示されている¹²⁰⁾。

2. 抗 Xa 活性測定について

先に述べたように、抗 Xa 活性の測定は、血液凝固能の亢進した妊婦においては非

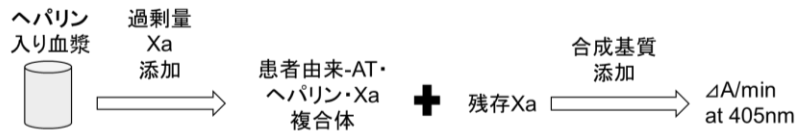
常に有用な検査である^{106,121,122)}。一方、近年の SARS-CoV-2 感染拡大以降、ヘパリンによる抗凝固療法の論文が多く掲載されるようになった。そういった中で、ヘパリン抵抗性が話題となっている。VTE における「ヘパリン抵抗性」とは、「目標とする抗凝固レベルを達成するために必要な UFH の投与量が 1 日で 35,000 単位以上の高用量を必要とする場合」と定義される¹²³⁾。

ヘパリン抵抗性の原因として、血漿中の AT 活性低下、フィブリノゲンや血小板第 4 因子といった急性炎症蛋白のヘパリンへの非特異的結合、血管内皮細胞とマクロファージへのヘパリンの結合と代謝分解、血小板増加症、適切な血漿ヘパリン濃度であるにもかかわらず FVIII やフィブリノゲンの増加により APTT が短縮するいわゆる「偽抵抗性」、著明な炎症状態といった凝固能亢進状態により、標準的なヘパリン投与量では血栓の予防に不十分かもしれない、いわゆる「機能的抵抗性」などが挙げられる¹²⁴⁾。こういった点から、妊娠は適切な血漿ヘパリン濃度であるにもかかわらず、FVIII やフィブリノゲンの増加により APTT が短縮する「偽抵抗性」状態であるといえる。

抗 Xa 活性は発色合成基質を用いたアッセイであり、前述したように凝固因子量の変動に影響を受けずヘパリン量を算出する方法である。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おり、抗 Xa 活性の標準治療域は 0.3～0.7 U/mL とされている^{121,125)}。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 回のみの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。最近、この抗 Xa 活性測定試薬キットには AT 添加の有無とデキストラン硫酸添加の有無の違いがあり、特に AT 添加の有無は抗 Xa 活性の解釈に違いがあると報告された¹²⁶⁾。これらにより各種試薬を比較・分類し、その特性について紹介する(Figure 8)。

1. 一段法

患者血漿中のATを利用し、ヘパリンの抗Xa活性を測定する。
患者血中で実際に機能するヘパリンの抗Xa活性を測定する方法。



2. 二段法

過剰量のATを血漿に添加し、ヘパリンの抗Xa活性を測定する。
血中のヘパリン濃度を正確に測定できる。患者のAT量が欠乏していると、正確な抗Xa活性を測定できない。

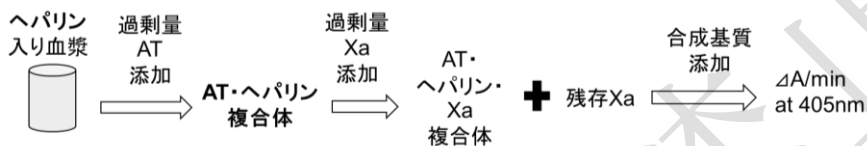


Figure 8. ヘパリンモニタリング用の2種類の抗Xa活性測定法

抗Xa活性測定試薬には、Xaのみを添加する一段法のキットと、Xaに加えてATを添加する二段法のキットが試薬メーカーより市販されている。二段法で測定すると、血漿中に十分量のAT活性が維持されていない場合でも治療域と判定されることになる。つまり血漿中のヘパリン濃度を正確に測定したい場合はAT添加の二段法が優れているが、これは血漿中の真の抗Xa活性を反映しない場合がある。したがって正確に血漿中の抗Xa活性を測定したい場合はATを添加しない一段法が良いと考えられる。さらに試薬は、デキストラン硫酸添加の有無により分類される。デキストラン硫酸を添加することで、血小板第4因子のようなヘパリンに結合する因子の影響を抑えることができるので、採血時や血漿の調製時に血小板が活性化し血小板第4因子が放出されたことの影響を防ぐ狙いがある。それぞれの試薬の特性を知った上で測定する事が重要である。

現在のところ、外注検査での抗Xa活性は二段法しかない。したがって、血中AT活性が低下している場合でもATの低下は反映されず、治療域となることが考えられるので、解釈には注意が必要である。また、残念ながら抗Xa活性測定の保険適用は現状、

月 1 回のみである。しかしながら、ヘパリン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。そして今後は、測定回数の増加への保険適用の拡大に期待したい。また、本邦では一段法による抗 Xa 活性の外注検査が行われていないので、その普及にも期待したい。

無断転載禁止

CQ3. AT 欠乏症妊婦の管理は？

CQ3-1. 妊娠中の管理は？

<解説>

血栓性素因保有女性の妊娠産褥期の VTE リスクについてのメタアナリシス(2017 年、症例対照研究 8 件、コホート研究 3 件)¹⁹⁾によると、AT 欠乏症妊産婦の VTE 発症リスクは地域一般住民と比して有意に高い(OR 9.5, 95% CrI[1.6-31.9])¹⁹⁾。メタアナリシスに含まれる家族コホート研究 3 編¹²⁷⁻¹²⁹⁾では、VTE 発症絶対リスクは妊娠中および産褥期全体 16.6(95% CrI[0.0-45.1])、妊娠中 7.3(95% CrI[1.8-15.6])、産褥期 11.1(95% CrI[3.7-21.0])であり、妊娠中から産褥期を通していずれの時期もリスクが高い。AT 欠乏症の重症度と VTE 発症リスクの関連については、1 編の非家族コホート研究において、VTE 発症リスクは AT 活性値<90%:OR 2.0(95% CI[0.9-4.93])、AT 活性値<60%:OR 49(95% CI[11.5-204])であり、重症度と関連があった⁵²⁾。

冒頭のメタアナリシス(2017 年)以降報告されたわが国の単一施設コホート研究(30 年間、VTE 130 例)では、対象症例中の血栓性素因保有者の内訳は AT 欠乏症 11.5%(15/130 例)、PC 欠乏症 12.3%(16/130 例)、PS 欠乏症 6.2%(8/130 例)であった。AT 欠乏症では、妊娠関連 VTE は 46.7%(7/15 例)であった¹³⁰⁾。わが国の血栓性素因妊婦の全国調査結果(5 年間、血栓性素因保有者 447 妊娠)では、調査対象妊婦 725,405 例のうち AT 欠乏症は 0.011%(80 例)であった。AT 欠乏症の妊娠関連 VTE 発症率は、全期間:27.5%、妊娠中:26.25%、産褥期:1.25%であった。メタアナリシス(2017 年)とは異なり、わが国の全国調査では AT 欠乏症の妊娠関連 VTE 発症リスクは産褥期よりも妊娠中の方が高いと考えられた²⁵⁾。

CQ3-1-1. VTE の既往または家族歴があり妊娠前から抗凝固療法施行中

の場合は？

Answer

1. 妊娠極初期(妊娠 6 週より前)にワルファリンまたは DOAC から治療量の UFH に変更する。(B)
2. 妊娠中は治療量の UFH 投与に加えて AT 製剤を補充する。(B)

<解説>

わが国で行われた血栓性素因妊婦の後方視的全国調査研究への回答では、2014 年から 2018 年までに確定的または疑いの AT 欠乏症合併妊娠は 80 件で、全分娩における有病率は 0.011%だった。全施設から完全回答だった場合にはわが国の AT 欠乏症合併妊娠は、27 件/年だった可能性がある²⁵⁾。VTE の既往または家族歴がある AT 欠乏症は VTE のハイリスク妊娠である。AT 欠乏症女性が妊娠/産褥期に VTE を発症するオッズ比(95% CI)は AT で 4.7(1.3~17)と報告されている¹⁸⁾。わが国の AT 欠乏症(疑いを含む)80 名において、29 名(36%)が VTE の家族歴を、7 名(4%)が VTE の既往歴を、20 名(25%)が両方を有していたと報告されている²⁵⁾。

VTE を発症した場合は、治療量のヘパリンを投与する。VTE 発症予防のために、弾性ストッキングの着用、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。特に、長時間の同一姿勢を取らないことは極めて重要である。妊娠初期と分娩時は VTE の好発時期である。妊娠中は治療量のヘパリン投与に加えて AT 製剤の補充を提案する。

米国血液学会のガイドライン委員会では、家族歴がある AT 欠乏症には初回 VTE の発症予防のために妊娠中に AT 製剤の補充を推奨している¹³¹⁾。

CQ3-1-2. VTE の既往または家族歴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 UFH 投与、もしくは予防量の UFH に加えて AT 製剤を補充する。

(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 UFH 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 (0.2 mL)、1 日 2 回の皮下注射 (1 日量 10,000 単位) を行う。

AT 欠乏症は、UFH 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。詳細に関しては「CQ3-1-3」を参照のこと。

CQ3-1-3. VTE の既往または家族歴がない場合は？

Answer

妊娠中は予防量の UFH 投与を考慮する。(C)

(補足) AT 欠乏症で活性値・抗原量共に低下する I 型の欠乏症に関しては、VTE 発症の高リスクであるため、妊娠中は AT 製剤の補充が望ましい。

<解説>

AT 欠乏症の頻度は欧米人と日本人ではほとんど差はない。妊娠中および産褥期に下肢 DVT を発症した 18 例のうち、AT 欠乏症の原因遺伝子の病的変異は当時の解析方法では同定されなかった⁶³⁾。一方、妊娠と関連した VTE リスクに関する欧米人の報告を BQ1 の Table 2 に示す。AT 欠乏症では、VTE の既往歴がある場合に妊娠中

の VTE 発症頻度が高かった。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^{129,132)}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¹³³⁻¹³⁵⁾。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¹³⁵⁾。一方、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¹³⁶⁾。

わが国の AT 欠乏症(疑いを含む)80 名において、周産期に 22 名(28%)が VTE を発症した。この 22 名において、21 名が妊娠中に、1 名が分娩後に発症し、15 名が DVT を、1 名が PTE を、5 名が両方を、1 名が脳静脈血栓症を発症したと報告されている²⁵⁾。

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¹⁰⁸⁾。わが国の AT 欠乏症(疑いを含む)80 名において、I 型は 26 名(33%)、II 型は 8 名(10%)、不明が 46 名(58%)で、また 24 名(30%)が遺伝子解析が行われた。さらに、1 名が PC 欠乏症を、3 名が PS 欠乏症を合併したと報告されている²⁵⁾。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⁸⁹⁾。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¹⁰⁸⁾(BQ1 の Table 1 参照)。わが国の最近の報告では、I 型では II 型より VTE の既往歴(88% vs. 50%)ならびに家族歴(82% vs. 0%)は高率で、I 型を有する女性における VTE 発症の最大要因は妊娠で、45%が妊娠 20 週以前に VTE を発症した。一方、II 型(HBS)を有する女性では、妊娠中の VTE

リスクは高くなかったとされている¹³⁷⁾。なお、日本産科婦人科学会/日本産婦人科医学会編集の産婦人科診療ガイドライン産科編 2023¹⁰¹⁾ならびに 2020¹³⁸⁾では、「妊娠中の VTE リスク分類と抗凝固療法の推奨」(Table 10)を提案している。AT 欠乏症は、PC ならびに PS 欠乏症や APS と同様に、VTE の血栓性素因の 1 つとして挙げられているが、AT 欠乏症のタイプ (I 型ならびに II 型) による VTE リスクの差は考慮されていない。

Table 10. 妊娠中の VTE リスク分類と抗凝固療法の推奨¹⁰¹⁾

<p>第 1 群. 妊娠中の VTE 高リスク妊娠</p> <p>●以下の条件に当てはまる女性は妊娠中の抗凝固療法を行う</p> <p>1) 2 回以上の VTE 既往</p> <p>2) 1 回の VTE 既往, かつ以下のいずれかが当てはまる.</p> <p>a) 血栓性素因がある</p> <p>b) 既往 VTE は i) 妊娠中, ii) エストロゲン服用中のいずれかで発症した</p> <p>c) 既往 VTE は安静・脱水・手術などの一時的なリスク因子がなく発症した</p> <p>d) 第 1 度近親者に VTE 既往がある</p> <p>3) 妊娠成立前より VTE 治療 (予防) のための抗凝固療法が行われている</p>
<p>第 2 群. 妊娠中の VTE 中間リスク</p> <p>●以下の条件に当てはまる女性は妊娠中の抗凝固療法を検討する</p> <p>●以下の条件に当てはまる女性は妊娠中手術後には抗凝固療法を行う</p> <p>1) 1 回の VTE 既往があり、それが安静・脱水・手術一時的リスク因子による</p> <p>2) VTE 既往がないが以下の条件に当てはまる</p> <p>a) 血栓性素因がある</p> <p>b) 妊娠期間中に以下の疾患 (状態) が存在</p> <p>心疾患、肺疾患、SLE (免疫抑制剤の使用)、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、炎症性多発性関節症、四肢麻痺・片麻痺等、ネフローゼ症候群、鎌状赤血球症 (日本人にはまれ)</p>
<p>第 3 群. 妊娠中の VTE 低リスク (リスク因子がない妊娠よりも危険性が高い)</p> <p>●以下の因子を 3 つ以上有する女性は妊娠中の抗凝固療法を検討する</p> <p>●以下の因子を 1 つから 2 つ有する女性は妊娠中の VTE 発症に留意する</p> <p>VTE 既往がないが以下の因子を有する</p>
<p>35 歳以上、妊娠前 BMI 25 kg/m² 以上、喫煙、第 1 度近親者に VTE 既往歴、安静臥床、長期間の旅行、脱水、表在性静脈瘤が顕著、全身感染症、妊娠中の手術、卵巢過剰刺激症候群、妊娠悪阻、多胎妊娠、妊娠高血圧腎症</p>

血性性素因:先天性素因として AT、PC、PS の欠損症 (もしくは欠乏症)、後天性素因としては抗リン脂質抗体症候群 (診断は札幌クライテリア・シドニー改変に準じる: CQ204 表 1 参照) が含まれる。

ただし、VTE 既往のない女性を対象としての血栓性素因スクリーニングを行うことに関してはその臨床的有用性に疑義が示されており、妊娠中/産褥期 VTE 予防のための血栓性素因スクリーニング実施の必要性は低い。

日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会に転載許諾申請中

Table 10 の要点をまとめた妊娠中の VTE 発症予防法の概略 (Table 11) を示す。(日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集 産婦人科診療ガイドライン産科編 2023. CQ004-1. 妊娠中の静脈血栓塞栓症 (VTE) の予防は?)¹⁰¹⁾を改変した。

Table 11. 妊娠中の VTE 発症予防法 [101]から改変						
	群	VTE	妊娠中の状態	抗凝固療法	推奨	血栓性素因 関連
		発症リスク		(ヘパリン療法)	レベル	
1)	1	高	通常	施行	B	1 回の VTE 既往かつ血栓性素因がある
2)	2	中	通常	検討	B	VTE 既往がないが血栓性素因がある
3)	2	中	手術	施行	B	
4)	3	低	通常 (リスク因子 ≥3)	検討	C	VTE 既往はないが血栓性素因がある
5)	3	低	通常 (リスク因子 1-2)	留意	C	

AT 欠乏症での具体的な抗凝固療法については、UFH 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。

なお、日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集の産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 では、ヘパリンの作用は AT 依存性であるため、AT 欠乏症妊婦には、UFH の投与のみならず AT 製剤の補充を考慮する、とされている¹⁰¹⁾。一方、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 型も I 型と同様に対応する、とされている¹³⁹⁾。

米国血液学会ガイドライン委員会では、家族歴がない AT 欠乏症には初回 VTE の発症予防のために妊娠中に AT 製剤の補充をしないことを推奨している¹³¹⁾。

わが国における 2014 年から 2018 年までの調査において、約半数の施設が、AT 欠乏症に対する周産期の予防的 AT 補充を実施し、最も一般的に補充前の AT 活性最低値は 50~70%、1 週間あたりの AT 製剤補充最大量は 1500~3000 単位だったと報告している。また、AT 欠乏症(疑いを含む)80 名において、妊娠中(分娩前まで)は 42 名が抗凝固療法(うち 37 名が UFH 療法のみ、3 名が UFH 療法と低用量アセチルサリチル酸[acetylsalicylic acid:ASA][アスピリン]療法の併用)を施行され、4 名が VTE を発症した。抗凝固療法を施行されなかった 38 名では、17 名が VTE を発症したと報告されている。また、分娩中は 19 名が UFH 療法のみ施行され、分娩後は 72 名で抗凝固療法(うち 17 名が UFH/LMWH 療法のみ、46 名が UFH/LMWH 療法とワルファリン療法の併用、9 名はその他の療法)を施行されていた。1 名が VTE を発症し、一方 8 名が抗凝固療法を施行されなかったが、VTE の発症はみられなかったと報告されている。さらに、AT 補充療法は、妊娠中に 54 名(68%)、分娩中に 48 名(60%)、分娩後に 29 名(36%)に施行されていたと報告されている²⁵⁾。

2010 年代前半以降、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

^{139,140)}。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⁵²⁾、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^{108,141)}。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 UFH 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¹⁰⁷⁾。こうした場合には、LMWH¹⁴²⁾、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 LMWH 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。なお、実臨床では、AT 製剤と UFH を同時に投与した場合、AT 活性値 70%以上を維持することが困難な場合が多い。このような症例では、少なくとも AT 活性値が 50%以上に保つことを目標に AT 製剤を補充する。

AT 欠乏症合併 11 名 18 妊娠の報告では、17 妊娠が分娩に至り、妊娠中～分娩前は VTE の既往の有無で増減量しながら LMWH であるエノキサパリン投与を、分娩時には AT 製剤投与を、分娩後は LMWH 投与を施行するプロトコルで管理したが、4 妊娠で VTE を発症し、うち 2 妊娠は LMWH 投与が行われていなかったと報告されている¹³⁹⁾。AT 欠乏症合併 7 名 18 妊娠(うち 12 妊娠で生児を獲得)の報告では、LMWH 投与では妊娠中に 3 名、分娩後に 1 名で VTE を発症し、妊娠中に LMWH と AT 製剤の併用投与では予後が良好であったと報告されている¹⁴⁰⁾。

近年、わが国ならびに海外において、VTE の高リスク妊婦には、妊娠成立後に AT 製剤とヘパリン(わが国では UFH、海外では LMWH)を投与し、VTE の低リスク妊婦には分娩までヘパリンのみを投与するというプロトコルも提案されている^{143,144)}。その際、VTE のリスク別の治療法には、AT 欠乏症のタイプも考慮すべきであるとの意見も

ある¹⁴³⁾。一方で、妊娠中のヘパリンのみの投与での管理において、ヘパリンの投与量が不十分な場合には VTE を発症する危険性がある¹⁴⁵⁾ことに留意する。

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ゲンマ(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。AT クリアランスは、補充療法を行っていない連続した 2 時点間の AT 抗原濃度の変化を、妊娠週数に応じた推定血漿量で補正して算出し、体重あたり 1 日量(mg/kg/day)で表す指標である。AT クリアランスは、AT 欠乏症 I 型の症例では、妊娠初期、妊娠後期に上昇し、分娩直後に最高値をとった。この時期に AT 活性が急激に低下するリスクがある¹⁴⁶⁾。なお、II 型では抗原量が正常範囲内のため活性値の低下で判断する必要がある。例えば体重 50kg の妊婦が 3 日で AT 活性が 30%低下した場合、AT 製剤 1 単位の投与で体重 1kg あたり AT 活性は 1%上昇するので、理論上 AT 補充量は 3 日で 1500 単位の投与で良いことになるが、妊娠経過に伴う血漿量の増加も考慮する。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(添付文書より)。AT 欠乏症の妊産褥婦に対する遺伝子組換え製剤の有効性と安全性が確認されている¹⁴⁷⁾。わが国においても近年、AT 欠乏症に対して遺伝子組換え製剤投与が行われ有効かつ安全だったと報告されている^{148,149)}。

なお、VTE の既往または家族歴がない場合や II 型 HBS などの低リスクの場合、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方法もある。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し、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。

CQ3-2. 分娩時の管理は？

CQ3-2-1. 妊娠中に治療量の抗凝固療法を実施している場合は？

Answer

1. 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)
2. タイプ別によらず、分娩前後に AT 製剤を補充する。(B)

<解説>

妊娠中、治療量の UFH 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 UFH 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¹³¹⁾。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 UFH 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^{103,108,131,150)}。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「CQ3-2-3」を参照のこと。

なお、分娩時に帝王切開になる場合や、昨今の硬膜外麻酔分娩の増加に伴い、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

の妊娠分娩管理について、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^{26,150,151)}。

- 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療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 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 IVC 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¹⁵²⁾。

なお、対象は妊婦ではないが、IVC フィルター留置施行によって PTE 発症率は低下したが、DVT 発症率は上昇し、死亡率は変わらなかったとの報告¹⁵³⁾と IVC フィルター留置施行の有無によって症候性 PTE 発症率ならびに死亡率は変わらなかったとの報告¹⁵⁴⁾があり、IVC フィルター留置施行の対象は以前に比し減っている。

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「CQ3-2-3」を参照のこと。

CQ3-2-2. 妊娠中に予防量の抗凝固療法を実施している場合は？

Answer

1. 予防量の UFH 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 UFH 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)
3. タイプ別によらず、分娩前後に AT 製剤を補充する。(B)

<解説>

妊娠中、予防量の UFH 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 UFH 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²⁶⁾。その理由は、皮下注射投与 3 時間後に UFH 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¹³¹⁾。さらに、予防量のヘパリン皮下注射でも、緊急時の脊髄幹麻酔(neuraxial anesthesia)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¹⁵⁰⁾。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 UFH の点滴を中止する。なお、予防量の UFH 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^{101,131)}。

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(10 mL)と生理食塩水(14 mL)の合計 24 mL 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(10 mL)と生理食塩水(470 mL)の合計 480 mL とし、20 mL/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「CQ3-2-3」を参照のこと。

分娩時ではなく分娩後に関して、米国血液学会ガイドライン委員会では、家族歴がない AT 欠乏症には初回 VTE の発症予防のために分娩後に AT 製剤の補充をしないことを、家族歴がある AT 欠乏症には初回 VTE の発症予防のために分娩後に AT 製剤の補充をすることを、各々推奨している¹³¹⁾。

CQ3-2-3. 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

タイプ別によらず、分娩前後に AT 製剤を補充する。(B)

<解説>

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^{26,100,155)}。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後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 60 kg の場合は活性値 50%の増加が期待できる。

なお、わが国で妊娠 36 週以降合併症なく陣痛発来または前期破水で入院した正常妊婦 300 名に AT 活性値を測定し、0.7%が 65%未満であったと報告されている¹⁵⁶⁾。このような AT 活性低値の妊婦に未診断の先天性 AT 欠乏症が含まれている可能性がある^{156,157)}ことに留意する。

(補足)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。

CQ3-2-4. 分娩様式は？

Answer

1. 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(A)
2. 母体の VTE リスクを考慮し、不要な帝王切開術(妊婦の希望など社会的適応など)の施行はなるべく避ける(C)
3. 新生児の AT 欠乏症による VTE リスクを考慮し、器械分娩、特に吸引分娩はなるべく避ける(C)

<解説>

わが国の AT 欠乏症(疑いを含む)80 名における分娩様式は、自然ならびに人工流産 3 例、多胎 2 例(全例帝王切開)を除き、59 例が経膈分娩、11 例が予定帝王切開、5 例が緊急帝王切開であった²⁵⁾。一般的に、帝王切開は産褥 VTE のリスクファクターであり¹⁵⁸⁾、緊急帝王切開ではさらにリスクが高まる¹⁵⁹⁾。

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¹⁶⁰⁾。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¹⁶¹⁾。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。

CQ3-3. 分娩後の管理は？

CQ3-3-1. 分娩後の VTE 予防は？

Answer

分娩後に抗凝固療法を行う。(A)

<解説>

血栓性素因を有する妊婦に対する予防法は、VTE の既往がある場合と既往がない場合で推奨法が異なる。Chest 2012 で公表された第 9 回米国胸部疾患医学会 (American College of Chest Physicians: ACCP) ガイドラインの妊婦に関する記述⁹⁹⁾では、日本人にはない FVL やプロトロンビン G20210A 変異に対しては抗凝固療法の推奨度は高いが、これら以外の他の血栓性素因保有者では、VTE の既往がなく、かつ、家族歴がない場合は、妊娠中の抗凝固療法は推奨されていない。しかし、VTE の既往がなくても家族歴がある場合は、分娩後の抗凝固療法が推奨されている。なお、抗凝固薬としては UFH ではなく LMWH の使用を推奨しているが、わが国では妊婦に対

する予防投与の保険適用はない。一方、産婦人科診療ガイドラインー産科編 2023¹⁶²⁾では、VTEの既往がある場合、もしくは既往がなくても他のリスク因子がある場合は「予防的抗凝固療法を行う」、既往がない場合は「予防的抗凝固療法を検討する」となっている。なお、同ガイドライン産科編 2023 では、AT 欠乏症は、PC ならびに PS 欠乏症や APS と同様に、VTE の血栓性素因の 1 つとして挙げられているが、AT 欠乏症のタイプ(I 型ならびに II 型)による VTE リスクの差は考慮されていない¹⁶²⁾。

以下に、一般的な予防法を具体的に解説する。まず、分娩前後に一旦中止していた UFH は分娩後 6-12 時間後に再開するが、分娩後に止血を確認できたら早期に投与を再開しても構わない。抗凝固療法は妊娠中と同様、低用量の UFH(10,000 単位/日)の予防的皮下注射もしくは静脈内注射を行う。また、妊娠中に治療量の UFH 投与が行われていた場合は、分娩後に低用量から再開し、臨床経過や APTT の値に応じて用量を調節する。出血に注意して、UFH と同時にワルファリンも併用し、その後ワルファリン単独に切り替える。分娩後の VTE 予防法は、Table 12¹⁶²⁾のリスク分類に従って抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法を適宜行う(リスクによっては併用も可)。帝王切開を行う場合は、できるだけ碎石位を避け開脚位あるいは仰臥位で行い、弾性ストッキング着用および早期離床を勧める。間欠的空気圧迫法は DVT が疑われる場合は施行すべきではなく、帝王切開施行時には術前から装着し、十分な歩行が可能になったら中止する^{100,163)}。

Table 12.分娩後の VTE リスク分類と抗凝固療法の推奨¹⁶²⁾

第 1 群, 分娩後の VTE 高リスク
● 以下の条件に当てはまる女性は分娩後の抗凝固療法あるいは抗凝固療法と間欠的空気圧迫法との併用を行う
1) VTE の既往
2) 妊娠中に VTE 予防のために抗凝固療法が行われている
第 2 群, 分娩後の VTE 中間リスク

<p>●以下の条件に当てはまる女性は分娩後の抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法を行う</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) VTE の既往はないが血栓性素因があり、第 3 群に示すリスク因子が存在 2) 帝王切開分娩で第 3 群に示すリスク因子が 2 つ以上存在 3) 帝王切開分娩で VTE 既往はないが血栓性素因がある 4) 母体に下記の疾患(状態)が存在 分娩前 BMI 35 kg/m² 以上、心疾患、肺疾患、SLE(免疫抑制剤の使用)、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、炎症性多発性関節症、四肢麻痺・片麻痺等、ネフローゼ症候群、鎌状赤血球症(日本人には稀)
<p>第 3 群, 分娩後の VTE 低リスク(リスク因子がない妊娠よりも危険性が高い)</p> <p>●以下の条件に当てはまる女性は分娩後の抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法を検討する</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 帝王切開分娩で下記のリスク因子が 1 つ存在 2) VTE 既往はないが血栓性素因がある 3) 下記のリスク因子が 2 つ以上存在 35 歳以上、3 回以上経産婦、分娩前 BMI 25 kg/m² 以上 BMI 35 kg/m² 未満、喫煙、分娩前安静臥床、表在性静脈瘤が顕著、全身性感染症、第 1 度近親者に VTE 既往歴、産褥期の外科手術、妊娠高血圧腎症、遷延分娩、分娩時出血多量(輸血を必要とする程度)

Table 12 に示すリスク因子を有する女性には下肢の挙上、足関節運動、弾性ストッキング着用などを勧める。ただし、帝王切開を受けるすべての女性では弾性ストッキング着用(あるいは間欠的空気圧迫法)を行い、術後の早期離床を勧める。

血栓性素因: 先天性素因として AT、PC、PS の欠損症(もしくは欠乏症)、後天性素因として抗リン脂質抗体症候群(診断は札幌クライテリア・シドニー改変に準じる: CQ204 表 1 参照)が含まれる。

日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会に転載許諾申請中

なお、後天性の血栓性素因である APS に関しては、2023 年 10 月に米国リウマチ学会、欧州リウマチ学会が APS の新分類基準「2023 ACR/EULAR 抗リン脂質抗体分類基準」¹⁶⁴⁾を発表した。この新基準では、周産期領域において、習慣流産(新基準では「反復初期流産(分類基準では 3 回以上)」)に対する重みづけが小さくなった一方、

重症胎盤機能不全や重症妊娠高血圧腎症に対する重みづけが大きくなった。そのため、日本不育症学会では、新基準発表後も国際抗リン脂質抗体学会による従来の分類基準(札幌クライテリア・シドニー改変)に基づいて診療をおこなうことを推奨している。

Table 12 の要点をまとめた分娩後の VTE 発症予防法の概略 (Table 13) を示す。(日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集 産婦人科診療ガイドライン産科編 2023.

CQ004-2. 分娩後の静脈血栓塞栓症 (VTE) の予防は?))¹⁶²⁾を改変した。

Table 13. 分娩後の VTE 発症予防法 [162]から改変					
	群	VTE	I.抗凝固療法(ヘパリン療法)	推奨	血栓性素因関連
		発症リスク	II.間歇的空気圧迫法	レベル	
1)	1	高	I または I+II を施行	B	
2)	2	中	I または II を施行	B	VTE の既往はないが 血栓性素因 があり、第 3 群に示すリスク因子が存在 帝王切開分娩で VTE 既往はないが 血栓性素因 がある
3)	3	低	I または II を検討	C	VTE 既往はないが 血栓性素因 がある

現在わが国で認可されている VTE 予防薬は、UFH とワルファリン以外に、選択的 Xa 阻害薬であるフォンダパリヌクス、LMWH であるエノキサパリン、さらには DOAC であるエドキサバンの 5 剤がある。

フォンダパリヌクスとエノキサパリンは、妊娠中投与は禁忌ではないが、予防薬としてはわが国では VTE 高リスク患者の術後のみに保険適用があるため、妊婦が妊娠中に何らかの手術を施行された場合、および帝王切開などの術後に限って使用可能である。フォンダパリヌクスは 2.5 mg を 1 日 1 回、エノキサパリンは 2,000 単位を 1 日 2 回

の皮下注射が推奨量であるが、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る。両剤とも動物実験において乳汁への移行が報告されているため、添付文書には授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を避けさせることが望ましいとされている。しかし、欧米で推奨されているエノキサパリンの乳汁中への移行は少なく、それを経口摂取した児に抗凝固作用を生じるリスクは低いため、授乳しても差し支えないとされている^{99,162)}。

なお、エドキサバンは下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制(予防)として、30 mg を 1 日 1 回の経口投与が広く行われているが、妊婦に対する適応はなく、他の DOAC とともに妊産婦への投与は推奨されていない^{99,110)}。

ワルファリンは妊婦への投与は避け、分娩後に投与するが、褥婦に投与しても授乳は差し支えない。分娩後は UFH と同時にワルファリン内服を開始するが、UFH はワルファリンによるコントロールが安定するまで投与する。この理由は、ワルファリンの抗凝固効果が発現するまでには時間を要すること、およびワルファリンの効果が不十分なうちに UFH を中止すると血栓症リスクが増えることによる¹⁶⁵⁾。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 が 1.5～2.5 となるように調節して維持量を服用する。VTE の場合の投与期間は、一過性の誘因による場合には 3 ヶ月間(ただし、再発リスクが低～中リスクで、付加的危険因子がある場合は 3 ヶ月以上の長期的期間)、誘因のない場合は長期的期間、持続性の誘因がある場合は長期的期間で、活動性のがんではがんの活動性が持続するかぎり長期的期間継続する⁹³⁾。VTE を発症した妊婦の場合、当該妊娠中に妊娠そのものに由来する VTE の危険因子が存在しても分娩後になくなることが多い。その場合は、一過性の誘因による場合に相当するので、概ね 3 ヶ月間のワルファリンによる抗凝固療法を行い、その後は付加的危険因子の有無により投与期間を決定する。また、血栓性素因を有する場合でも、少なくとも 3 ヶ月間の抗凝固療法を行い、その後はリスクとベネフィット

を勘案して投与期間を決定することになる。なお、妊娠中に VTE を発症しなかった場合の予防的投与期間は臨床経過や検査所見などで判断するが、3 ヶ月以内に適宜判断する。

AT 欠乏症妊婦では、基本的な UFH 投与に加え、補充療法として分娩時には AT 活性が少なくとも 70%以上、できれば 80%以上になるように AT 濃縮製剤 1,500~3,000 単位(遺伝子組換え製剤の場合はその 1.2 倍の用量)を投与する。分娩後 5 日目までは AT 活性値 70~80%以上を目標とし、AT 活性値および臨床症状などから投与するかどうかを判断する。詳細は「CQ3-2-3」を参照のこと。

CQ3-3-2. 分娩後の長期管理は？

Answer

1. 分娩後に抗凝固療法を行った場合は、分娩後少なくとも 3 ヶ月間の抗凝固療法を行う。(C)
2. 次回妊娠前に、妊娠初期からの抗凝固療法に関するプレコンセプションケアを行う。(A)

<解説>

通常、VTEを発症した妊婦の場合、当該妊娠中に妊娠そのものに由来するVTEの危険因子が存在しても分娩後になくなることが多い。その場合は、可逆的な危険因子がある場合に相当するので、概ね3ヶ月間のワルファリンによる抗凝固療法を行い、その後は経過観察とする。わが国の調査によれば、AT欠乏症妊婦で分娩後3ヶ月でのPTE発症例の報告がある²⁵⁾。したがって、AT欠乏症では、少なくとも3ヶ月間の抗凝固療法を行い、その後はリスクとベネフィットを勘案して投与期間を決定する。

妊娠初期では妊娠悪阻(脱水や長期臥床)がVTE発症の一因となり、妊娠成立後

に速やかな抗凝固療法の導入が必要であるため、プレコンセプションケアが重要である。

無断転載禁止

CQ4. PC 欠乏症妊婦の管理は？

CQ4-1 妊娠中の管理は？

<解説>

血栓性素因保有女性の妊娠産褥期の VTE リスクについてのメタアナリシス(2017 年、症例対照研究 8 件、コホート研究 3 件)¹⁹⁾によると、PC 欠乏症妊産婦の VTE 発症リスクはコントロール群と比して有意に高い(OR 9.3, 95% CrI[2.1-43.1])¹⁹⁾。メタアナリシスに含まれる家族コホート研究 3 編¹²⁷⁻¹²⁹⁾では、VTE 発症絶対リスクは妊娠中および産褥期全体 7.8% (95% CrI[0.0-33.8])、妊娠中 3.2% (95% CrI[0.6-8.2])、産褥期 5.4%(95% CrI[0.9-13.8])であり、産褥期はよりリスクが高い。PC 欠乏症の重症度と VTE 発症リスクの関連については、1 編の非家族コホート研究において、VTE 発症リスクは PC 活性値<76%:OR 2.3 (95% CI[1.03-5.1])、PC 活性値<50%:OR 5.5 (95% CI[1.8-17.3])であり、重症度と関連があった⁵²⁾。

このメタアナリシス(2017 年)以降報告されたわが国の単一施設コホート研究(30 年間、VTE 130 例)では、対象症例中の血栓性素因保有者の内訳は AT 欠乏症 11.5% (15/130 例)、PC 欠乏症 12.3%(16/130 例)、PS 欠乏症 6.2%(8/130 例)であった。PC 欠乏症では、妊娠関連 VTE は 18.8%(3/16 例)であった¹³⁰⁾。わが国の血栓性素因妊婦の全国調査結果(5 年間、血栓性素因保有者 447 妊娠)では、調査対象妊婦 725,405 例のうち PC 欠乏症は 0.007%(50 例)であった。PC 欠乏症の妊娠関連 VTE 発症率は、全期間:28.0%、妊娠中:24.0%、産褥期:4.0%であった。メタアナリシス(2017 年)とは異なり、わが国の全国調査では PC 欠乏症の妊娠関連 VTE 発症リスクは産褥期よりも妊娠中の方が高いと考えられた²⁵⁾。

CQ4-1-1 VTE の既往または家族歴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 DOAC から治療量の UFH に変更する。(B)

<解説>

治療量の UFH 投与方法については「CQ2. 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？」を参照のこと。

CQ4-1-2 VTE の既往または家族歴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 UFH 投与を行う。(B)

<解説>

妊娠中の VTE 再発リスクは、抗凝固療法未施行例が 4.2% (27/6459 例) (95% CI:0.3%-6.0%)であったのに対し、予防量の抗凝固療法施行例では 0.9% (8/874 例) (95% CI:0.5%-1.8%)と報告されている¹⁶⁾。PC 欠乏症の妊娠期間中の VTE リスクは地域一般住民 (0.2-0.4%) に比して高く、VTE 既往があるとさらに高くなる (VTE 既往なし:0.1-1.7%、VTE 既往あり:4.0-17.0%)²⁶⁾。PC 欠乏症で VTE 既往のある妊婦には、妊娠中に予防量の抗凝固療法を行うことが勧められる。また、PC 欠乏症で VTE の家族歴がない場合の妊娠期間中の VTE 発症率は 0.7%であるのに対し、家族歴がある場合は 1.7%と高いため、家族歴がある場合も予防量の抗凝固療法を行うことが勧めら

れる¹⁶⁷⁾。予防量抗凝固療法は、通常ヘパリンカルシウム(UFH) 5,000 単位(0.2 mL)、1 日 2 回の皮下注射(1 日量 10,000 単位)を行う。

わが国の全国調査(5 年間、血栓性素因保有者 447 妊娠)によると、PC 欠乏症では抗凝固療法施行中の VTE 発症を妊娠中に 2 例(6.3%、2/30 例)認めた。2 例とも VTE 既往歴または家族歴を認めていた²⁵⁾。PC 欠乏症で VTE 既往や家族歴を有し妊娠中に予防量抗凝固量を施行している場合も VTE を発症する可能性があることに留意する。脱水や安静など VTE が発生しやすい状況を日常生活で作らないようにすることや、VTE の早期発見に努めることが重要である。一部の諸外国のガイドラインでは、複数の VTE 既往歴を有する場合は、中間量から治療量の抗凝固療法を行うことが推奨されている^{26,168)}。わが国でも、VTE 既往回数に応じ投与量を検討することを考慮する必要がある。

CQ4-1-3. VTE の既往または家族歴がない場合は？

Answer

PC 欠乏症以外の VTE リスクがなければ抗凝固療法は施行せず、予防と早期発見に努める。(C)

<解説>

VTE の既往や家族歴がない場合の VTE 発症率は 1%未満である¹⁶⁹⁾。PC 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、慎重に経過を観察する。

わが国の全国調査(5 年間、血栓性素因保有者 447 妊娠)²⁵⁾によると、PC 欠乏症では妊娠中の VTE 発症は抗凝固療法施行例では 6.3%(2/30 例)であったのに対し、非施行例では 50%(10/20 例)と有意に多かった。抗凝固療法を施行していない時は、

血栓発症要因を抑えることが極めて重要である。妊娠時期ごとの VTE 発症率は、妊娠第 1 三半期 (50%) が第 2 三半期 (14%)、第 3 三半期 (21%)、産褥期 (14%) に比して高かった。妊娠初期の悪阻による脱水と床上安静により血栓リスクが上昇することとの関連が示唆される。妊娠初期から下肢の疼痛や腫脹など血栓症を示唆する所見の有無を確認し、血栓症の予防として妊娠中の脱水予防、弾性ストッキングの着用を指導する。下肢の腫脹や疼痛などの所見を認めた場合は D ダイマーの測定や下肢静脈超音波検査を行い、血栓症の有無を確認する。

CQ4-2. 分娩時の管理は？

CQ4-2-1. 妊娠中に治療量の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開始 6 時間前に点滴を中止する。(B)

<解説>

妊娠中に治療量の UFH 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する。治療量の UFH 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¹³¹⁾。分娩は UFH 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 6 時間前に UFH の持続点滴を中止し、APTT が正常化したことを確認後、分娩とする^{103,108,131,150)}。帝王切開や硬膜外麻酔分娩など分娩時に麻酔を必要とする場合の管理方法に関しては、CQ3-2-1 を参照のこと。

CQ4-2-2. 妊娠中に予防量の抗凝固療法を実施している場合は？

Answer

1. 予防量の UFH 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。母児とも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 6 時間前に点滴を中止する。(C)
2. 予防量の UFH 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>

CQ3-2-2 を参照のこと。

CQ4-2-3. 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

PC 欠乏症以外の VTE 発症リスクを考慮し、慎重に経過観察とする。(C)

<解説>

PC 欠乏症の VTE 発症リスクについては、「CQ4 の妊娠中の管理は？」の「CQ4-1 解説」を参照されたい。

(補足)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。

CQ4-2-4. 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。(A)

<解説>

帝王切開は経膣分娩に比して出血や血栓のリスクが非常に高い。分娩方法は産科的適応により決定する。血栓症の既往歴や家族歴などで両親ともに PC 欠乏症と診断されている場合は、児がホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体で PC が著しく欠乏し、新生児期から乳幼児期に脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓症、電撃性紫斑病、硝子体出血を発症することがある。出生前診断や妊娠 34 週での帝王切開を検討する⁵⁰⁾。

CQ4-3. 分娩後の管理は？

CQ4-3-1. 分娩後の VTE 予防は？

Answer

1. VTE の既往や家族歴を有する場合は、分娩後に抗凝固療法を行う (A)
2. 妊娠中に抗凝固療法を行っていた場合は、分娩後に抗凝固療法を行う。(A)
3. 上記以外の場合は、分娩後に抗凝固療法を検討する。(B)

<解説>

血栓性素因を有する妊婦に対する予防法は、VTE の既往や家族歴の有無で推奨法が異なる。諸外国のガイドラインでは VTE の既往や家族歴を有する場合^{26,99,131,168-170)}、血栓性素因以外の VTE リスクを有する場合^{162,169)}、活性低下が重症である場合 (PC 活性<50%)¹⁶⁹⁾は予防量または中間量の抗凝固療法を行うことを推奨している。

期間は最低 6 週間と記載されていることが多い^{26,168-170)}。抗凝固薬としては LMWH を推奨しているが、わが国では妊婦に対する予防投与の保険適用はないため UFH を使用する。わが国の産婦人科診療ガイドラインー産科編 2023¹⁶²⁾では、①VTE 既往がある場合、②妊娠中に VTE 予防のために抗凝固療法が行われている場合、③VTE 既往がなくても他のリスク因子がある場合や帝王切開では「予防的抗凝固療法を行う」、VTE 既往がない場合は「予防的抗凝固療法を検討する」となっている。わが国の全国調査(5 年間、血栓性素因保有者 447 妊娠)²⁵⁾では、分娩後の VTE 発症を 6 例に認めた(AT 欠乏症 1 例、PC 欠乏症 2 例、PS 欠乏症 3 例)。このうち 4 例(PC 欠乏症 1 例、PS 欠乏症 3 例)は抗凝固療法を施行されていなかった。VTE 発症時期は最長で分娩 3 ヶ月後であった。血栓性素因を有する産婦では、リスクに応じ十分な期間の抗凝固療法を行う必要があり、3 ヶ月程度長期間行うことも考慮する。

妊娠中に予防量の抗凝固療法を施行していた場合は、分娩前後に一旦中止していた UFH は分娩 6-12 時間後に再開する。分娩後に止血を確認できたら早期に投与を再開しても構わない。抗凝固療法は妊娠中と同様、低用量の UFH (10,000 単位/日)の予防的皮下注射もしくは静脈内注射を行う。妊娠中に治療量の UFH 投与が行われていた場合は、分娩後に低用量から再開し、臨床経過や APTT の値に応じて用量を調節する。出血に注意して、UFH と同時にワルファリンも併用し、その後ワルファリン単独に切り替える。PC 欠乏症患者においては初期治療としてワルファリンから開始すると、急速な PC 活性低下に伴う皮膚壊死などを発症する可能性があるため、PT-INR が至適治療域 (1.5~2.5) に達するまでヘパリン類を併用する。

分娩後の VTE リスク分類およびわが国で認可されている VTE 予防薬に関しては、CQ3-3-1 を参照のこと。なお、PC 欠乏症妊婦では、VTE を合併した場合は活性化 PC 濃縮製剤も使用可能であるが¹⁷¹⁾、半減期が短く高価なため、臨床的には UFH 投与が推奨される^{100,163)}。

CQ4-3-2. 分娩後の長期管理は？

Answer

1. 分娩後に抗凝固療法を行った場合は、分娩後少なくとも 3 ヶ月間の抗凝固療法を行う。(C)
2. 次回妊娠前に、妊娠初期からの抗凝固療法に関するプレコンセプションケアを行う。(A)

<解説>

通常、VTEを発症した妊婦の場合、当該妊娠中に妊娠そのものに由来するVTEの危険因子が存在しても分娩後になくなることが多い。その場合は、可逆的な危険因子がある場合に相当するので、概ね3ヶ月間のワルファリンによる抗凝固療法を行い、その後は経過観察とする。わが国の調査によれば、AT欠乏症妊婦で分娩後3ヶ月でのPTE発症例の報告があったが、PC欠乏症ではみられなかった²⁵⁾。しかし、血栓症既往歴や家族歴などのリスクが高い場合は少なくとも3ヶ月間の抗凝固療法を行い、その後はリスクとベネフィットを勘案して投与期間を決定する。

わが国の全国調査(5年間、血栓性素因保有者447妊娠)²⁵⁾によると、VTE発症率は妊娠第1三半期が最も多かった。これは、妊娠悪阻による脱水や安静により血栓リスクが高まったことその他、VTEの家族歴や既往歴を有しており本来は妊娠極初期より抗凝固療法を行うべきであったが、妊娠に気が付かず抗凝固療法を施行できなかった症例が含まれている可能性もある。妊娠初期のVTEを予防するためには、プレコンセプションケアとして生殖年齢にある血栓性素因保有女性に対し妊娠中のVTEリスクについて十分に説明し、計画的な妊娠を心がけるように指導することが重要である。

CQ5. PS 欠乏症妊婦の管理は？

CQ5-1. 妊娠中の管理は？

<解説>

血栓性素因保有女性の妊娠産褥期の VTE リスクについてのメタアナリシス(2017 年、症例対照研究 8 件、コホート研究 3 件)¹⁹⁾によると、PS 欠乏症妊産婦の VTE 発症リスクは地域一般住民と比して有意に高い(OR 7.0, 95% CrI[1.3-21.9])¹⁹⁾。メタアナリシスに含まれる家族コホート研究 3 編¹²⁷⁻¹²⁹⁾では、VTE 発症絶対リスクは妊娠中および産褥期全体 4.8 (95% CrI[0.0-20.0])、妊娠中 0.9 (95% CrI[0.0-3.7])、産褥期 4.2 (95% CrI[0.7-9.4])であり、産褥期においてリスクが高い。PS 欠乏症の重症度と VTE 発症リスクの関連については、1 編の非家族コホート研究において、VTE 発症リスクは PS 活性値<56%:OR 2.6 (95% CI[1.12-5.8])、PS 活性値<40%:OR 4.1 (95% CI[0.84-19.9])であり、重症度と関連があった⁵²⁾。

このメタアナリシス(2017 年)以降報告されたわが国の単一施設コホート研究(30 年間、VTE 130 例)では、対象症例中の血栓性素因保有者の内訳は AT 欠乏症 11.5% (15/130 例)、PC 欠乏症 12.3% (16/130 例)、PS 欠乏症 6.2% (8/130 例)であった。PS 欠乏症では、妊娠関連 VTE は 12.5% (1/8 例)であった¹³⁰⁾。わが国の全国調査(5 年間、血栓性素因保有者 447 妊娠)では、調査対象妊婦 725,405 例のうち PS 欠乏症は 0.044% (317 例)であった。PS 欠乏症の妊娠関連 VTE 発症率は、全期間:13.2%、妊娠中:12.3%、産褥期:0.9%であった。メタアナリシス(2017 年)とは異なり、わが国の全国調査では PS 欠乏症の妊娠関連 VTE 発症リスクは産褥期よりも妊娠中の方が高いと考えられた²⁵⁾。

本項では、PS 欠乏症について、特に日本人で高頻度の PS p.Lys196Glu を中心に解説する。

妊娠中の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・抗原量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は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^{11,13,14,16,26)}。また、遺伝子多型からみた場合、PS p.Lys196Glu 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¹⁴⁾。PS p.Lys196Glu 保有者では、通常 PS 抗凝固活性のみが低下し、遊離型 PS 抗原量と総 PS 抗原量は正常 (II 型欠乏症) であり、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。BQ1 の Table 1 にこれらの非妊娠時での DVT リスクを示すが、PS p.Lys196Glu 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¹⁰²⁾。

一般住民 1,862 人を対象に APC cofactor 活性を用いて PS 抗凝固活性を測定し、PS p.Lys196Glu との関係調べた報告によると、34 人の PS p.Lys196Glu 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、変異非保有者の抗凝固活性より平均でわずか 16% しか低下していなかった¹⁷²⁾。このことは、ヘテロ接合性保有者は PS 抗凝固活性が正常域を示す場合がかなり見られることを示している。

PS の抗原量と抗凝固活性は OC 内服により低下することが知られている。PS p.Lys196Glu 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¹⁷³⁾。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、本変異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¹⁰²⁾。ただし、この研究データで使用された OC はエストロゲンとしてエチニルエストラジオールが用いられているものであり、2024 年 12 月からわが国でも新規に発売された天然型エストロゲンであるエストロール含有の製剤では、PS 抗凝固活性の低下はなくむしろ若干増加する¹⁷⁴⁾。

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変異を認めたが、AT 欠乏症の原因遺伝子の病的変異は認めなかった⁶³⁾。病的変異を有する 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。病的変異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変異と考えられた。5 例のうちの 1 例は PS 欠乏症の原因遺伝子の病的変異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.Lys196Glu を認めた^{63,102)}。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。

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.Lys196Glu 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 UFH 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 BQ1.の Table 2 に示す。

CQ5-1-1. VTE の既往または家族歴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 DOAC から治療量の UFH に変更する。(B)

<解説>

「CQ2. 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？」および「CQ5-3-1」を参照のこと

CQ5-1-2. VTE の既往または家族歴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 UFH 投与を行う。(B)

<解説>

妊娠中の VTE 再発リスクは、抗凝固療法未施行例が 4.2% (27/6459 例) (95% CI:0.3%-6.0%)であったのに対し、予防量の抗凝固療法施行例では 0.9% (8/874 例) (95% CI:0.5%-1.8%)と報告されている¹⁶⁶⁾。PS 欠乏症では、妊娠期間中の VTE リスクは地域一般住民 (0.03-0.13%) に比して高く、VTE 既往があるとさらに高くなる (VTE 既往なし:0.3-6.6%、VTE 既往あり:0-22.0%)²⁶⁾。PS 欠乏症で VTE 既往のある妊婦には、妊娠中に予防量の抗凝固療法を行うことが勧められる。また、PS 欠乏症で VTE の家族歴がない場合の妊娠期間中の VTE 発症率は 0.5%であるのに対し、家族歴がある場合は 6.6%と高いため、家族歴がある場合も予防量の抗凝固療法を行うことが勧められる¹⁶⁷⁾。予防量抗凝固療法は、通常ヘパリンカルシウム (UFH) 5,000 単位 (0.2 mL)、1 日 2 回の皮下注射 (1 日量 10,000 単位)を行う。

わが国の全国調査(5年間、血栓性素因保有者 447 妊娠)によると、PS 欠乏症では抗凝固療法施行中の VTE 発症を妊娠中に 1 例(0.6%、1/175 例)認めた。この 1 例は妊娠中 PTE 発症の既往歴を認めていた²⁵⁾。PS 欠乏症で VTE 既往や家族歴を有し妊娠中に予防量の抗凝固療法を施行している場合も VTE を発症する可能性があることに留意する。

脱水や安静など VTE が発生しやすい状況を日常生活で作らないようにすることや、VTE の早期発見に努めることが重要である。一部の諸外国のガイドラインでは、複数の VTE 既往歴を有する場合は、中間量から治療量の抗凝固療法を行うことが推奨されている^{26,168)}。本邦でも、VTE 既往回数に応じ投与量を検討することを考慮する必要がある。

CQ5-1-3. VTE の既往または家族歴がない場合は？

Answer

PS 欠乏症以外の VTE リスクがなければ抗凝固療法は施行せず、予防と早期発見に努める。(C)

<解説>

VTE の既往や家族歴がない場合の VTE 発症率は 1%未満である¹⁶⁹⁾。PS 欠乏症に関しては、妊娠中は UFH 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、慎重に経過を観察する。

日本人に多くみられる PS 欠乏症である PS p.Lys196Glu 保有者の一般住民に占める頻度は高いが DVT の中等度リスク因子のため妊娠中は慎重に経過観察とする。PS 欠乏症で PS p.Lys196Glu ではない(あるいは不明)の場合の対応も同様である。

わが国の全国調査(5年間、血栓性素因保有者 447 妊娠)²⁵⁾によると、PS 欠乏症で

は妊娠中の VTE 発症は抗凝固療法施行例では 0.6%(1/175 例)であったのに対し、非施行例では 26.8%(38/142 例)と有意に多かった。抗凝固療法を施行していない時は、血栓発症要因を抑えることが極めて重要である。妊娠時期ごとの VTE 発症率は妊娠第 1 三半期(52%)が第 2 三半期(19%)、第 3 三半期(21%)、産褥期(7%)に比して高かった。妊娠初期の悪阻による脱水と安静臥床により血栓リスクが上昇することとの関連が示唆される。妊娠初期から下肢の疼痛や腫脹など血栓症を示唆する所見の有無を確認し、血栓症の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。下肢の腫脹や疼痛などの所見を認めた場合は D ダイマーの測定や下肢静脈超音波検査を行い、血栓症の有無を確認する。

CQ-5-2. 分娩時の管理は？

CQ5-2-1. 妊娠中に治療量の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 UFH 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 UFH 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¹³¹⁾。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 UFH 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^{103,108,131,150)}。

帝王切開や硬膜外麻酔分娩など分娩時に麻酔を必要とする場合の管理方法に関

しては、CQ3-2-1 を参照のこと。

CQ5-2-2 妊娠中に予防量の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>

CQ3-2-2 を参照のこと。

CQ5-2-3. 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

PS 欠乏症以外の VTE 発症リスクを考慮し、慎重に経過観察とする。(C)

<解説>

PS 欠乏症の VTE 発症リスクについては、「CQ5-1 妊娠中の管理は？」の「解説」を参照されたい。

(補足)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。

CQ5-2-4. 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。(A)

<解説>

帝王切開は経膈分娩に比して出血や血栓のリスクが非常に高い。分娩方法は産科的適応により決定する。

CQ5-3. 分娩後の管理は？

CQ5-3-1. 分娩後の VTE 予防は？

Answer

1. VTE の既往や家族歴を有する場合は、分娩後に抗凝固療法を行う。(A)
2. 妊娠中に抗凝固療法を行っていた場合は、分娩後に抗凝固療法を行う。(A)
3. 上記以外の場合は、分娩後の抗凝固療法を検討する。(B)

<解説>

血栓性素因を有する妊婦に対する予防法は、VTE の既往や家族歴の有無で推奨法が異なる。

諸外国のガイドラインでは VTE の既往や家族歴を有する場合^{26,99,131,168-170)}、血栓性素因以外の VTE リスクを有する場合^{131,169)}、活性低下が重症である場合(PS 活性

＜40%）¹⁶⁹⁾は予防量または中間量の抗凝固療法を行うことを推奨している。期間は最低 6 週間と記載されていることが多い^{26,168-170)}。抗凝固薬としては LMWH を推奨しているが、わが国では妊婦に対する予防投与の保険適用はないため UFH を使用する。わが国の産婦人科診療ガイドラインー産科編 2023¹⁶²⁾では、①VTE 既往がある場合②妊娠中に VTE 予防のために抗凝固療法が行われている場合③VTE 既往がなくても他のリスク因子がある場合や帝王切開分娩では「予防的抗凝固療法を行う」、VTE 既往がない場合は「予防的抗凝固療法を検討する」となっている。わが国の全国調査(5 年間、血栓性素因保有者 447 妊娠)²⁵⁾では、分娩後の VTE 発症を 6 例に認めた(AT 欠乏症 1 例、PC 欠乏症 2 例、PS 欠乏症 3 例)。このうち 4 例(PC 欠乏症 1 例、PS 欠乏症 3 例)は抗凝固療法を施行されていなかった。VTE 発症時期は最長で分娩 3 ヶ月後であった。血栓性素因を有する産婦では、リスクに応じ十分な期間の抗凝固療法を行う必要があり、3 ヶ月程度長期間行うことも考慮する。

妊娠中に予防量の抗凝固療法を施行していた場合は、分娩前後に一旦中止していた UFH は分娩後 6-12 時間後に再開するが、分娩後に止血を確認できたら早期に投与を再開しても構わない。抗凝固療法は妊娠中と同様、低用量の UFH(10,000 単位/日)の予防的皮下注射もしくは静脈内注射を行う。妊娠中に治療量の UFH 投与が行われていた場合は、分娩後に低用量から再開し、臨床経過や APTT の値に応じて用量を調節する。出血に注意して、UFH と同時にワルファリンも併用し、その後ワルファリン単独に切り替える。

「分娩後の VTE リスク分類およびわが国で認可されている VTE 予防薬に関しては、CQ3-3-1 を参照のこと」

CQ5-3-2. 分娩後の長期管理は？

Answer

1. 分娩後に抗凝固療法を行った場合は、分娩後少なくとも 3 ヶ月間の抗凝固療法を行う (C)
2. 次回妊娠前に、妊娠初期からの抗凝固療法に関するプレコンセプションケアを行う (A)

<解説>

通常、VTE を発症した妊婦の場合、当該妊娠中に妊娠そのものに由来する VTE の危険因子が存在しても分娩後になくなることが多い。その場合は、可逆的な危険因子がある場合に相当するので、概ね 3 ヶ月間のワルファリンによる抗凝固療法を行い、その後は経過観察とする。わが国の調査によれば、AT 欠乏症妊婦で分娩後 3 ヶ月での PTE 発症例の報告があったが、PS 欠乏症ではみられなかった²⁵⁾。しかし、血栓症既往歴や家族歴などのリスクが高い場合は少なくとも 3 ヶ月間の抗凝固療法を行い、その後はリスクとベネフィットを勘案して投与期間を決定する。

わが国の全国調査(5 年間、血栓性素因保有者 447 妊娠)²⁵⁾によると、VTE 発症率は妊娠第 1 三半期が最も多かった。これは、妊娠悪阻による脱水や安静により血栓リスクが高まったこと、VTE の家族歴や既往歴を有しており本来は妊娠極初期より抗凝固療法を行うべきであったが、妊娠に気が付かず抗凝固療法を施行できなかった症例が含まれている可能性もある。妊娠初期の VTE を予防するためには、プレコンセプションケアとして生殖年齢にある血栓性素因保有女性に対し妊娠中の VTE リスクについて十分に説明し、計画的な妊娠を心がけるように指導することが重要である。

CQ6. 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

CQ6-1. 不育症患者に遺伝性血栓性素因を検査すべきか？

Answer

不育症患者に対しては、血栓性素因の検査を実施しない。(C)

<解説>

不育症とは流産あるいは死産が2回以上ある状態であると定義される。生児獲得の有無は問わず、流産または死産は連続していなくてもよい。習慣流産(3回以上連続する流産)および反復流産(2回以上連続する流産)も不育症の中に含まれる¹⁷⁵⁾。不育症は遺伝因子と環境因子の相互作用が関与する複雑な疾患である。先天性および後天性血栓性素因、内分泌因子、感染、免疫、年齢、喫煙、飲酒、子宮奇形、男性因子など様々な因子が関与するが、50%以上は原因不明である^{176,177)}。血栓性素因は胎盤内の微小血管内血栓形成や絨毛外性栄養膜細胞の分化や脱落膜への浸潤障害により繰り返す流産の原因となると考えられている¹⁷⁸⁾。

PubMedにて thrombophilia、thrombophilia screening、thrombophilia testing、recurrent pregnancy loss、recurrent miscarriage、recurrent pregnancy failure、recurrent fetal loss をキーワードとし、不育症と血栓性素因に関する論文を検索した。論文をスクリーニングした後にハンドサーチを追加し、16編の論文に対し定性システマティックレビューを施行した。

メタアナリス(2021年)¹⁷⁹⁾では、血栓性素因保有女性と対照(非保有女性)を比較した分析的観察研究89編を対象とし、血栓性素因と不育症との関連が検証された。

AT、PC、PS 欠乏症のうち、AT、PC 欠乏症は不育症との関連はなかった。PS 欠乏症は不育症発症リスクが有意に高いが、異質性が強く、信頼区間幅は広く不精確であ

りエビデンスレベルは低い。さらに、このメタアナリシスには、後述の本邦の単一施設前向きコホート研究¹⁸⁰⁾および多施設前向き観察研究¹⁸¹⁾は含まれていない。これらの研究ではPS 欠乏症と不育症の関連はないという結果であった。(Table 14)。

Table 14. 遺伝性血栓性素因保有女性の不育症発症リスク(文献 179 を引用して作成)

遺伝性 血栓性素因	OR [95% CI]	I ² , P-value for heterogeneity
AT 欠乏症	0.83 [0.29-2.36]	12%, 0.34
PC 欠乏症	1.98 [0.97-4.04]	0%, 0.56
PS 欠乏症	3.45 [1.15-10.35]	59%, 0.009

I²: 異質性指標

サブグループ解析では、対象者背景として地域(アフリカ、アジア、ヨーロッパ、ラテンアメリカ)、流産回数(2 回以上、3 回以上)、流産時期(初期:妊娠 13 週未満、後期:妊娠 13 週以降)にわけて不育症との関連が検証された。AT 欠乏症ではいずれの対象者背景においても不育症との関連はなかった。PC 欠乏症は 2 回以上の流産と初期流産、PS 欠乏症はアジア、ヨーロッパ、2 回以上の流産、初期流産、後期流産において不育症発症リスクが高かった。いずれも信頼区間幅が非常に広く不精確であり、異質性が強い項目もありエビデンスレベルは低い。

Table 15. 遺伝性血栓性素因保有女性の不育症発症リスクサブグループ解析
(文献 179 を引用して作成)

対象者背景	AT 欠乏症	PC 欠乏症	PS 欠乏症
	OR [95% CI]		
アジア	0.87 [0.17-4.31]	2.98 [0.80-11.03]	7.86 [1.08-57.43]
流産≥2 回	1.67 [0.43-6.51]	3.93 [1.28-12.08]	6.94 [2.08-23.18]
流産≥3 回	0.45 [0.10-2.10]	1.23 [0.50-3.15]	0.91 [0.19-4.27]
初期流産	2.12 [0.24-18.34]	9.04 [1.20-68.31]	9.04 [1.20-68.31]
後期流産	3.09 [0.36-26.87]	5.04 [0.62-40.95]	22.00 [2.95-164.05]

わが国の単一施設前向きコホート研究では、不育症女性 259 例における血栓性素因の頻度は、PC 欠乏症 3%(9/259 例)、PS 欠乏症 11%(28/259 例)であった¹⁸⁰⁾。対象者の中でその後妊娠した女性の生児出産率は PC 欠乏症 100%(3/3 例)(OR 2.33, 95% CI[0.52-10.49])、PS 欠乏症 90%(20/22 例)(OR 0.89, 95%CI[0.37-2.15])であり、PC、PS 欠乏症と不育症の関連はないと考えられる。ただ、この研究では活性値(PC 活性<64%、PS 活性<60%)で診断されており、遺伝子診断は施行されていない。

日本人に多く見られる(地域一般住民の約 55 人に 1 人に認められる)PS p.Lys196Glu については、多施設前向き観察研究にて反復流産既往女性の 1.7%(4/233 例)、胎児発育不全かつまたは子宮内胎児死亡の既往女性 1.8%(2/114 例)に認められた。この頻度は研究施設の地域一般住民の PS p.Lys196Glu 保有頻度 1.8%(66/3651 例)と有意差はなかった。さらに、妊娠合併症(反復流産、胎児発育不全、子宮内胎児死亡)の既往を有する女性の 3.3%は AT/PC/PS の稀な変異(バリエント)を有していた。以上より、PS p.Lys196Glu は妊娠合併症との関連は弱いと考えられた¹⁸¹⁾。PS p.Lys196Glu に関する別の研究では、反復流産女性の 2.5%(9/355 人)、対照の 1.0%(1/101 人)に認められ両群の頻度に有意差はなかった。PS 活性値と挙児率に関連を認めず、PS p.Lys196Glu のうち 8 名は抗凝固療法を施行せずに生児を得たことより PS p.Lys196Glu と反復流産の関連は否定的である¹⁸²⁾。これらの調査結果から、わが国でも血栓性素因と不育症の関連は弱いと考える。

わが国の全国調査(5 年間、血栓性素因保有者 447 妊娠)では、2 回以上の流産歴は AT 欠乏症 6.3%、PC 欠乏症 26.0%、PS 欠乏症 32.2%、3 回以上の流産歴は AT 欠乏症 2.5%、PC 欠乏症 8.0%、PS 欠乏症 20.2%に認め、PC 欠乏症と PS 欠乏症では対照に比して有意に多かった。対象者は遺伝子検査により診断されていないためエビデンスレベルは低い²⁵⁾。

PS 活性低下は、遺伝性素因としてではなく抗 PS 抗体により後天的に低下すること

もある。患者血液中の抗 PS 抗体が PS の上皮成長因子 (epidermal growth factor: EGF) 様ドメインを認識することにより EGF システムが破綻し、血液中 PS 活性が低下する¹⁸³⁾。

諸外国のガイドラインでは不育症女性に対し血栓性素因スクリーニングを行うことは推奨されていない^{26,99,168,184-186)} (Table 16)。ガイドラインの中には、わが国では稀である FVL 変異、PGM と不育症の関連のみを検証し、AT、PC、PS 欠乏症のデータが示されていない研究のみを根拠としているガイドラインもあるため、解釈には注意を要する^{185,186)}。

Table 16. 諸外国のガイドラインにおける推奨^{26,99,168,184-186)}

ガイドライン	遺伝性血栓性素因スクリーニング	推奨
ACCP 2012	妊娠合併症既往女性には遺伝性血栓性素因スクリーニングを行わないことを推奨する	2C
	反復初期流産 (3 回以上の妊娠 10 週未満の流産) 既往女性には抗リン脂質抗体スクリーニングを行うことを推奨する	1B
SOGC 2014	妊娠合併症 (妊娠高血圧腎症、胎児発育不全、死産) 既往女性に対する遺伝性血栓性素因スクリーニングの適応はない	II-2D
	反復流産、妊娠後期死産既往女性に対しては抗リン脂質抗体スクリーニングを行う	I-B
ACOG 2018	胎児死亡や妊娠合併症 (妊娠高血圧腎症、胎児発育不全、常位胎盤早期剥離) 既往女性に遺伝性血栓性素因スクリーニングを行うことは推奨しない	B
RCOG 2023	反復流産と AT、PC、MTHFR の関連は弱いため検査は推奨しない	C
	妊娠第 2 三半期の流産既往のある女性には PS、FVL、PGM を検査してもよいかもしれない	C
ESHRE 2017 2022 改変	不育症女性に遺伝性血栓性素因スクリーニングを行うことは推奨しない	Conditional moderate

ACCP: American College of Chest Physicians, SOGC: Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, ESHRE: European Society

2020 年以降のレビューでも、血栓性素因と不育症の関連は弱く、不育症治療に対する抗凝固療法の十分なエビデンスがないことより、不育症女性に対し血栓性素因スクリーニングを行うことを推奨していない¹⁸⁷⁾。

まとめは以下の通りである。

メタアナリシス¹⁷⁹⁾では AT 欠乏症は不育症との関連はなかった。PS、PC 欠乏症のサブグループ解析(地域、流産回数、流産時期)の一部で不育症との関連を認めたが、不正確で異質性が強いことよりエビデンスレベルは低い。不育症の原因は多岐にわたり、血栓性素因以外の様々な要因が関与する。また、血栓性素因を認めた場合の不育症に対する抗凝固療法のエビデンスレベルは非常に低い(CQ6-2 参照)。そのため、不育症女性に対しては、血栓性素因スクリーニングをルーチンに実施しないことを考慮する。

CQ6-2. 遺伝性血栓性素因が診断されている女性の不育症治療に抗凝固療法は必要か？

Answer

1. 血栓性素因が診断されている女性の不育症治療には、抗凝固療法は実施しない。
(C)
2. 患者が希望した場合は、血栓性素因が診断されている女性の不育治療に対する抗凝固療法の有用性は明らかではないため、効果の不確実性と有害事象について

十分に説明し、本人と相談して抗凝固療法を行うかどうかを決定する。(C)

<解説>

不育症と血栓性素因の関連は弱く、「不育症患者に対しては、血栓性素因の検査を実施しない。(C)」とした(CQ6-1 参照)。緒外国のガイドラインでも不育症女性に対し血栓性素因検査を行うことを推奨していない^{26,99,168,184-186)}。しかし、実際の診療ではガイドラインの推奨に反して大多数の施設でスクリーニングとして検査を行い、エビデンスが不十分である抗凝固療法が施行されていることが問題となっている^{188,189)}。英国の妊娠初期診療を行う施設のアンケート調査では、115 施設(回答率 70%)の 76%が反復流産に対し血栓性素因スクリーニングを行っていた¹⁸⁸⁾。オランダの 107 施設を対象とした全国調査では不育症に対し血栓性素因スクリーニングを行っている施設は 58%、血栓性素因を認めた場合に抗凝固療法を施行している施設は 43%であった¹⁸⁹⁾。

本 CQ では、血栓性素因が診断されている不育症女性を対象とし、妊娠中の抗凝固療法による「生児出産」「有害事象」について評価した。PubMed にて inherited thrombophilia、congenital thrombophilia、hereditary thrombophilia、thrombophilia、recurrent pregnancy loss、recurrent miscarriage、recurrent pregnancy failure、recurrent fetal loss をキーワードとし、血栓性素因保有女性に対する妊娠中の抗凝固療法の不育症への効果を検証した論文を検索した。6 編のランダム化試験(RCT: randomized controlled trial)¹⁹⁰⁻¹⁹⁵⁾と 2 編^{196,197)}のコホート研究がスクリーニングにより抽出された。流産歴が 1 回である症例を含む RCT1 編¹⁹⁴⁾とコホート研究 1 編¹⁹⁷⁾、後天性血栓性素因を含む RCT1 編¹⁹⁵⁾を除外し、4 編の RCT と 1 編のコホート研究に対し定量システマティックレビューを行った。評価項目「生児出産」については、妊娠 24 週以降の生児出産と定義している研究^{190, 192, 193)}と、妊娠週数に関する定義が明示されていない研究^{191,196)}があった。

Table 17. RCT ¹⁹⁰⁻¹⁹³⁾

対象: 不育症 (流産あるいは死産が 2 回以上ある状態)

著者 研究名 発表年	n	遺伝性血栓性素因 n							治療		
		AT	PS	PC	FVL	PGM	重複	他	Group1	Group2	Group3
ALIFE2 study 2023	320	7	44	13	189	85	12	—	LMWH**	no	—
Karadag 2020	174	—	—	—	174	—	—	—	Enoxaparin 40mg	Enoxaparin 40mg + ASA100mg	ASA100mg
HABENOX 2011	34	—	1	—	17	5	8	8*	Enoxaparin 40mg + ASA 100mg	Enoxaparin 40mg + placebo	ASA100mg
ALIFE 2010	47	5	16	5	21	4	6	—	Nadroparin 2850IU + ASA80mg	ASA 80mg	placebo

*Elevated lipoprotein (a) level, Elevated homocysteine level

**Enoxaparin 40mg/day, Dalteparin 5000IU/day, Tinzaparin 4500IU/day のいずれか

LMWH: low molecular weight heparin (Enoxaparin, Dalteparin, Tinzaparin, Nadroparin)

妊娠 7 週未満から妊娠終了日まで 1 日 1 回自己皮下注射

ASA: acetylsalicylic acid

妊娠 7 週未満から妊娠 36 週まで 1 日 1 回内服

Table 18. コホート研究 ¹⁹⁶⁾

対象: 3 回以上連続した流産または死産

著者 発表 年	n	遺伝性血栓性素因 n						治療	
		AT	PS	PC	FVL	PGM	MTHFR	Group1	Group2

Carp 2023	85	7	18	12	10	13	38	Enoxaparin 40mg	no
--------------	----	---	----	----	----	----	----	--------------------	----

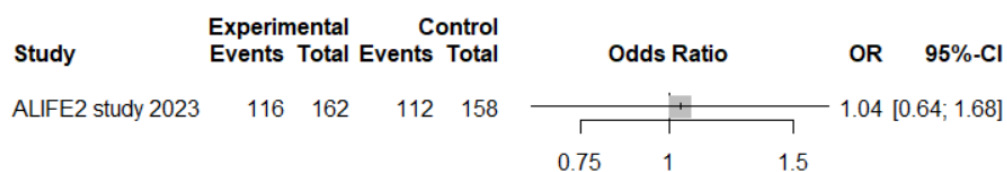
Enoxaparin: 妊娠診断時から妊娠終了日まで 1 日 1 回自己皮下注射

1. 生児出産

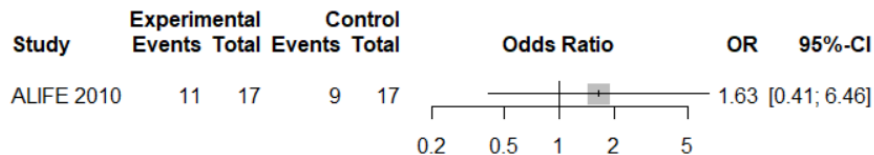
a) 血栓性素因全体(AT、PS、PC、FVL、PGM)治療方法による比較

1) RCT

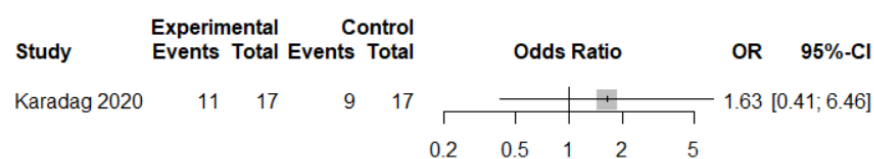
LMWH vs. no treatment



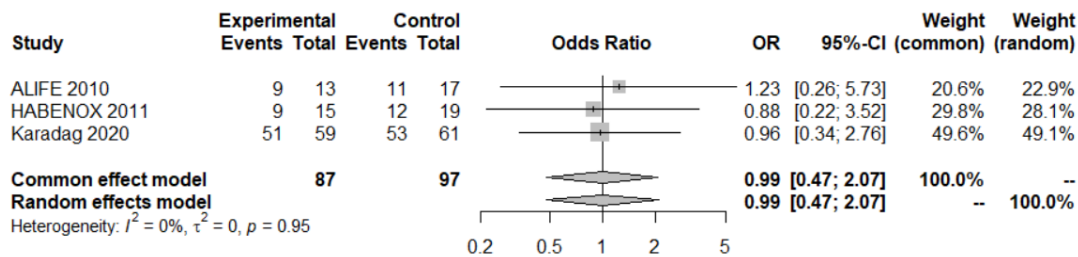
ASA vs. placebo



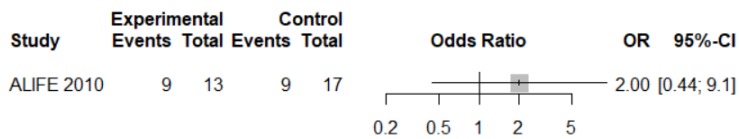
LMWH vs. ASA(※対象者は FVL のみ)



LMWH+ASA vs. ASA



LMWH+ASA vs. placebo



RCT では抗凝固療法と生児出産の関連はなかった。

2) コホート研究

	生児出産妊婦数/全体数		OR (95% CI)
	LMWH	No	
全体	22/57	32/47	2.81 (1.23-6.43)

コホート研究では LMWH 群は有意に生児出産が多かった。

b) 血栓性素因の種類による比較

1) RCT

FVL 変異のみを対象とした RCT1 編では、生児出生は LMWH+ASA 群 86% (51/59 例)、LMWH 群 83% (45/54 例)、ASA 群 87% (53/61 例) であり差はなかった ($p=0.843$)¹⁹¹⁾。AT、PC、PS 欠乏症と PGM については疾患ごとのデータが記載されていないため個別の評価はできなかった。

2) コホート研究

遺伝性血栓性素因	生児出産妊婦数/全体数		OR (95% CI)
	LMWH	No	

AT 欠乏症	1/2	2/5	1.5 (0.06-40.63)
PC 欠乏症	2/3	5/9	1.6 (0.1-24.7)
PS 欠乏症	4/6	6/12	2.0 (0.26-15.38)

AT、PC、PS 欠乏症とも LMWH の生児出産との関連はなかった。

c) 既往流産回数による比較

1) RCT

既往流産回数ごとのデータの記載がないため評価できなかった。

2) コホート研究

既往流産回数	生児出産妊婦数/全体数		OR (95% CI)
	LMWH	No	
3-4 回	18/24	19/37	2.84 (0.92-8.77)
5-11 回	8/13	2/11	7.20 (1.08-47.96)

既往流産回数が 5 回以上の場合は、LMWH 群で生児出産が有意に多かったが、信頼区間幅は広くエビデンスレベルは低い。

2. 有害事象

有害事象について評価した RCT は 3 編であった¹⁹⁰⁻¹⁹²⁾。RCT ごとに評価項目が異なるためメタアナリシスは施行できなかった。内出血や皮下注射部位の腫脹や搔痒感 は LMWH 群の方が Placebo 群に比して有意に多かった¹⁶⁸⁾。分娩時異常出血、妊娠中の性器出血の頻度に差はなかった^{190,192,193)}。LMWH 群に HIT の発症を認めなかった (0/164 例)¹⁹⁰⁾。

諸外国のガイドラインでは血栓性素因を保有する不育症女性に対し、流早産や子宮内胎児死亡、死産を含む妊娠合併症を予防するために妊娠中に抗凝固療法を行う

ことを推奨していない(Table 19)^{26,99,168,184-186}。根拠とする RCT は AT、PC、PS 欠乏症の対象者が少ない研究であることに留意する必要がある。2020 年以降のレビューでも同様に抗凝固療法は勧められていない^{187,198}。

Table 19.諸外国のガイドラインにおける推奨^{26,99,168,184-186}

ガイドライン	妊娠合併症既往を有する場合の抗凝固療法(妊娠中)	推奨
ACCP 2012	妊娠合併症既往を有する遺伝性血栓性素因患者に対し抗凝固療法を行わないことを推奨する	2C
SOGC 2014	LMWH と ASA は反復流産既往がある APS 以外には推奨しない	I-E
	LMWH は血栓性素因の有無に関わらず、胎盤関連合併症を予防するためにルーチンで使用すべきではない (APS は除く)	I-E
ACOG 2018	記載なし	
RCOG 2023	PS、FVL、PGM に対抗する抗凝固療法による反復流産減少のエビデンスはない	2C
	反復流産や妊娠中期死産既往女性に対しては、妊娠中の VTE リスクを加味し、本人と相談の上行う	3D
ESHRE 2017 2022 改定	遺伝性血栓性素因を有する不育症女性に抗凝固療法は施行しない(VTE 予防を除く)	Conditional weak

ACCP: American College of Chest Physicians, SOGC: Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

まとめは以下の通りである。

(1) 益

血栓性素因を保有する不育症女性を対象とした RCT4 編では、生児出産に対する

抗凝固療法の効果は示されなかった。コホート研究 1 編では抗凝固療法の効果が示されたが、AT、PC、PS 欠乏症ごとの検討では、いずれも抗凝固療法の効果は示されなかった。

(2) 害

LMWHは皮下注射による副作用が有意に多かったが、出血や血小板減少など妊娠経過に影響を及ぼす可能性がある副作用との関連はなかった。

(3) 患者の価値観・好み

患者の価値観・好みについては、皮下注射を妊娠期間中連日施行する必要があることなどが挙げられるが、エビデンスに基づく評価はできていない。

(4) コスト・資源

コスト・資源についてエビデンスに基づく評価はできていない。わが国では不育症に対する抗凝固療法は保険適用外であり、患者負担となる。

(5) まとめ

血栓性素因保有女性に対する妊娠中の抗凝固療法の不育症への効果について定量的システマティックレビューを行った。RCT では抗凝固療法と生児出産との関連を認めなかったが、AT 欠乏症、PC 欠乏症、PS 欠乏症の対象者が少なく、また疾患ごとの評価はできなかったため、集団に深刻な非直接性がありエビデンスレベルは低い。コホート研究では抗凝固療法と生児出産との関連を認めたが、AT 欠乏症、PC 欠乏症、PS 欠乏症ごとの比較では関連はなかった。1 編の少人数の研究でありエビデンスレベルは低い。以上より、血栓性素因が診断されている女性の不育症治療に抗凝固療法

を行わないことを考慮する。患者が希望した場合は、血栓性素因が診断されている女性の不育治療に対する抗凝固療法の有用性は明らかではないため、効果の不確実性と有害事象について十分に説明し、本人と相談して抗凝固療法を行うかどうかを決定する。

CQ6-3. 原因不明の反復生殖補助医療不成功例に対し、遺伝性血栓性素因を検査すべきか？

Answer

原因不明の反復生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology: ART) 不成功例に対しては、血栓性素因検査は実施しない。(C)

<解説>

「反復 ART 不成功」には国際的定義は存在せず、様々な定義が存在する。イギリス生殖医療学会 (British Fertility Society) では良質胚を 3 周期移植しても妊娠検査 (血液または尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン [human chorionic gonadotropin: hCG]) が陽性にならないことと定義している¹⁹⁹⁾。反復 ART 不成功の原因は女性の年齢、卵や精子の質、染色体異常、子宮器質的疾患、感染、免疫因子、先天性および後天性血栓性素因、生活習慣や環境と多岐にわたる^{200,201)}。血栓性素因と反復 ART 不成功の関連については着床部位の微小血栓形成が絨毛外栄養膜細胞の脱落膜への浸潤に影響を与えると考えられているが²⁰²⁾、母体血液が絨毛間腔を灌流するのは妊娠第 1 三半期の後半以降であり、着床不全は血栓性素因だけでは説明できない²⁰³⁾。

Web サイト IVF-Worldwide (www.IVF-Worldwide.com) でのアンケート調査 (2020

年)では、回答者の約 50%が反復 ART 不成功女性に対し遺伝性血栓性素因(以下、血栓性素因)スクリーニングを行うと回答している²⁰⁴⁾。

本 CQ では、PubMed にて IVF failure、failed IVF、ART failure、failed ART、implantation failure、failed implantation、reproductive failure、thrombophilia をキーワードとし、反復 ART 不成功と血栓性素因に関する論文を検索した。論文をスクリーニングした後にハンドサーチを追加し、23 編の論文に対し定性システマティックレビューを施行した。

分析的観察研究 8 編を対象としたメタアナリシス(2011 年)では反復 ART 不成功と AT 欠乏症(OR 2.09, 95%CI[0.39-11.28])、PC 欠乏症(OR 1.68, 95%CI[0.17-16.49])、PS 欠乏症(OR 1.58, 95%CI[0.45-5.48])との関連はなかった²⁰⁵⁾。

メタアナリシス(2011 年)以降報告された分析的観察研究 9 編²⁰⁶⁻²¹⁴⁾、記述的観察研究 1 編²¹⁵⁾でも反復 ART 不成功と血栓性素因との有意な関連はなかった。

諸外国のガイドラインでは反復 ART 不成功女性に対し血栓性素因スクリーニングを行うことは推奨していない(Table 20)^{199,216,217)}。ガイドラインの中には、わが国では稀である FVL 変異や PGM との関連は示されているが、AT、PC、PS 欠乏症を対象としていない研究のみを根拠としているガイドラインもあるため、解釈には注意を要する²¹⁶⁾。

Table 20. 諸外国のガイドラインにおける推奨^{199,216,217)}

ガイドライン	遺伝性血栓性素因スクリーニング	推奨
CFAS 2020	遺伝性血栓性素因スクリーニングを行うことを推奨しない	弱い推奨 弱いエビデ ンスの質
BFS 2022	現時点では遺伝性血栓性素因スクリーニングを推奨するエビデ ンスはない	C
ESHRE 2023	反復 ART 不成功女性に対する遺伝性血栓性素因スクリーニング の意義は極めて限局的であり、スクリーニングは血栓症の既往や家 族例を有する女性を主な対象とするべきである	記載なし

CFAS: Canadian Fertility and Andrology Society, BFS: British Fertility Society, ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

定性的システマティックレビュー(2016 年)²⁰²⁾や 2020 年以降のレビュー^{218,219)}でも、反復 ART 不成功女性に対し血栓性素因スクリーニングを行うことは推奨されていない。

反復 ART 不成功に関わると考えられる因子を網羅的に検査(遺伝性および後天性血栓性素因スクリーニング、超音波検査、子宮鏡検査)²²⁰⁾(遺伝性および後天性血栓性素因スクリーニング、甲状腺機能スクリーニング、子宮鏡検査、子宮内膜生検、血漿ビタミン D 濃度、Th1/2 細胞比)²²¹⁾し、異常を認めた項目に対し治療を行うことにより妊娠率が向上するとの報告がある。血栓性素因に異常を認めた場合は抗凝固療法(ASA または LMWH)を行うプロトコルになっている。2 編とも抗凝固療法単独の効果については検証されていないため、血栓性素因スクリーニング自体の意義や抗凝固療法の効果については不明である。

血栓性素因を保有する反復 ART 不成功女性に対する抗凝固療法については、これまでに単盲検ランダム化比較試験(randomized controlled study:RCT)1 編²²²⁾が報告されている²²³⁾。RCT²²²⁾では血栓性素因(FVL 変異、PGM、MTHFR、AT、PC、PS)を保有する反復 ART 不成功女性が対象となった。FVL 変異 5 例、PGM 5 例、MTHFR 27 例は遺伝子診断、AT 欠乏症 1 例、PC 欠乏症 3 例、PS 欠乏症 2 例は活性値(AT<80%、PC<60%、PS<50%)により診断されている。LMWH 群 42 例(Enoxaparin 40 mg/day、胚移植日から妊娠終了日まで自己皮下注射)は Placebo 群 41 例に比して着床率(LMWH 20.9%、Placebo 6.1%;OR 4.05, 95%CI[1.78-9.24]、p<0.001)、妊娠率(LMWH 31%、Placebo 9.6%;OR 4.15, 95%CI[1.22-14.07]、p<0.05)、生児出産率(LMWH 23.0%、Placebo 2.8%;OR 12.50, 95%CI[1.52-102.85]、p<0.05)とも有意に上昇したが、いずれも信頼区間幅が広く不精確でありエビデンスレベルは低い。また対

象者の血栓性素因の内訳は MTHFR (63%) が大半を占めている。MTHFR と反復 ART 不成功との関連はないことが示されているため²⁰⁵⁾、血栓性素因が原因の反復 ART 不成功に対し抗凝固療法の効果があったかどうかは不明である。AT、PC、PS 欠乏症については RCT、分析的観察研究がないため、抗凝固療法の反復 ART 不成功に対する効果は不明である。

まとめは以下の通りである。

メタアナリシス(2011 年)²⁰⁵⁾では反復 ART 不成功と本邦で AT、PC、PS 欠乏症との関連はなかった。その後発表された観察研究も同様の結果であった。血栓性素因保有女性の反復 ART 不成功に対する抗凝固療法の効果についても十分なエビデンスはない²²³⁾。血栓性素因が診断されている女性の不育症治療として、抗凝固療法を行わないことを考慮する。

文献

- 1) 小林隆夫, 森下英里子, 津田博子, 根木玲子, 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 2021 30(2): 5-54. (Guideline)
- 2) Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, Neki R, Kojima T, Ohga S, Ochiai M, Adachi T, Miyata T. Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia. J Obstet Gynecol Res 2021 47(9):3008-33. doi: 10.1111/jog.14879. (Guideline)
- 3) 森下英里子. 先天性血栓傾向. 改訂第9版内科学書 血液・造血器疾患, 神経疾患(南学正臣編集), 中山書店, 東京, 2019: 245-8. (Textbook)
- 4) 森下英里子. 遺伝性血栓性素因. 血液疾患最新の治療 2020-2022(中尾眞二, 松村到, 神田善伸編集), 南江堂, 東京, 2019: 258-61. (Textbook)
- 5) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Kunishima S, Sakai M, Okamoto K, Matsushita T, Naoe T, Saito H, Kojima T. Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. N Engl J Med. 2012; 366: 2390-6. (III)
- 6) Nogami K, Shinozawa K, Ogiwara K, Matsumoto T, Amano K, Fukutake K, Shima M. Novel FV mutation (W1920R, FV Nara) associated with serious deep vein thrombosis and more potent APC resistance relative to FV Leiden. Blood. 2014; 123: 2420-8. (II)
- 7) Tang W, Teichert M, Chasman DI, Heit JA, Morange PE, Li G, Pankratz N, Leebeek FW, Paré G, de Andrade M, Tzourio C, Psaty BM, Basu S, Ruiter R, Rose L, Armasu SM, Lumley T, Heckbert SR, Uitterlinden AG, Lathrop M, Rice KM,

- Cushman M, Hofman A, Lambert JC, Glazer NL, Pankow JS, Witteman JC, Amouyel P, Bis JC, Bovill EG, Kong X, Tracy RP, Boerwinkle E, Rotter JL, Trégouët DA, Loth DW, Stricker BHC, Ridker PM, Folsom AR, Smith NL. A genome-wide association study for venous thromboembolism: the extended cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium. *Genet Epidemiol.* 2013; 37(5): 512–21. (II)
- 8) Ota S, Matsuda A, Ogihara Y, Yamada N, Nakamura M, Mori T, Hamada M, Kobayashi T, Ito M. Incidence, characteristics and management of venous thromboembolism in Japan during 2011. *Circ J.* 2018; 82: 555-60. (III)
- 9) Ishiguro A, Ezinne CC, Michihata N, Nakadate H, Manabe A, Taki M, Shima M. Pediatric thromboembolism: a national survey in Japan. *Int J Hematol* 2017; 105: 52-8. (III)
- 10) Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, Takayama M, Komori K, Yamada N, Origasa H, Satokawa H, Maeda H, Tanabe N, Unno N, Shibuya T, Tanemoto K, Kondo K, Kojima T. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan. *Circ J.* 2014; 78: 708-17. (II)
- 11) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 528-30. (II)
- 12) Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New Engl J Med.* 2001; 344: 1222-31. (Narrative Review)
- 13) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: The Suita Study. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1012-3. (II)

- 14) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*. 2006; 107: 1737-8. (II)
- 15) Tsuda H, Noguchi K, Oh D, Berczky Z, Lee LH, Kang D, Dusse LMS, das G Carvalho M, Morishita E; SSC Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the ISTH. Racial differences in protein S Tokushima and two protein C variants as genetic risk factors for venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4: 1295-300. (II)
- 16) Mitsuguro M, Sakata T, Okamoto A, Kameda S, Kokubo Y, Tsutsumi Y, Sano M, Miyata T. Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Int J Hematol*. 2010; 92: 468-73. (II)
- 17) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T, on behalf of Japan Childhood Thrombophilia Study Group. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood: *Pediatr Int*. 2013; 55: 267-71. (Narrative Review)
- 18) Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132: 171-96. (I)
- 19) Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017; 359: j4452. (I)

- 20) Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, Conkie JA, Carrell RW. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol.* 1994; 87: 106-12. (II)
- 21) Miletich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *New Eng J Med.* 1987; 317: 991-6. (II)
- 22) Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol*, 2001; 113: 636-41. (II)
- 23) Sakata T, Kario K, Katayama Y, Matsuyama T, Kato H, Miyata T. Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency. *Thromb Res.* 1999; 94: 69-78. (II)
- 24) Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, Chai-Adisaksopha C, Messé SR, Cuker A. Inherited thrombophilia and the risk of arterial ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(19): e012877. (I)
- 25) Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T, Serizawa M, Hirai K, Morishita E. Thrombosis-related characteristics of pregnant women with antithrombin deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency in Japan. *Thromb J.* 2024; 22: 18. (II)
- 26) ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 132: e18-e34. (Guideline)
- 27) Matsunami M, Ishiguro A, Fukuda A, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Kanazawa H, Sakamoto 14 S, Ohta M, Nakadate H, Horikawa R, Nakazawa A, Ishige M,

- Mizuta K, Kasahara M. Successful living domino liver transplantation in a child with protein C deficiency. *Pediatr Transplant*. 2015; 19(3): E70-4. (III)
- 28) Matsunami M, Fukuda A, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Hirata Y, Kanazawa H, Horikawa R, Nakazawa A, Suzuki T, Mizuta K, Kasahara M. Living donor domino liver transplantation using a maple syrup urine disease donor: A case series of three children - The first report from Japan. *Pediatr Transplant*. 2016; 20(5): 633-9. (III)
- 29) Chowdhury V, Lane DA, Mille B, Auberger K, Gandenberger-Bachem S, Pabinger I, Olds RJ, Thein SL. Homozygous antithrombin deficiency: report of two new cases (99 Leu to Phe) associated with arterial and venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1994; 72(2): 198-202. (III)
- 30) Kovac M, Mitic G, Jesic M, Djordjevic V, Muszbek L, Bereczky Z. Early onset of abdominal venous thrombosis in a newborn with homozygous type II heparin-binding site antithrombin deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017; 28(3): 264-6. (III)
- 31) Caspers M, Pavlova A, Driesen J, Harbrecht U, Klamroth R, Kadar J, Fischer R, Kemkes-Matthes B, Oldenburg J. Deficiencies of antithrombin, protein C and protein S - practical experience in genetic analysis of a large patient cohort. *Thromb Haemost* 2012; 108: 247-57. (II)
- 32) Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1229-39. (Narrative Review)
- 33) Luxembourg B, Pavlova A, Geisen C, Spannagl M, Bergmann F, Krause M, Alesci S, Seifried E, Lindhoff-Last E. Impact of the type of SERPINC1 mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency. *Thromb Haemost*. 2014; 111(2): 249-57. (II)

- 34) Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, Mandic V, Miljic P, Mitrovic M, Tomic B, Berezky Z. The influence of specific mutations in the AT gene (SERPINC1) on the type of pregnancy related complications. *Thromb Res.* 2019; 173: 12-9. (II)
- 35) Abbattista M, Gianniello F, Novembrino C, Clerici M, Artoni A, Bucciarelli P, Capecchi M, Peyvandi F, Martinelli I. Risk of pregnancy-related venous thromboembolism and obstetrical complications in women with inherited type I antithrombin deficiency: a retrospective, single-centre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2020; 7: e320lae. (II)
- 36) Dybedal I, Iversen N, Jacobsen AF, Bjorge L, Chairati R, Henriksson CE, Schultz NH, Hvas AM, Sandset PM, Weedon-Fekjaer H, Bremme K, Abildgaard U. Hereditary antithrombin deficiency and venous thrombosis in pregnancy-results of a retrospective multicenter study. *J Thromb Haemost* 2025;23(9):2807-18. (II)
- 37) Dix C, Breen K, Robinson S, McCormick A, Hunt BJ. Anti-Xa directed low-molecular-weight heparin dosing to reduce the risk of venous thromboembolism in pregnant women with inherited antithrombin deficiency. *J Thromb Haemost* 2025. (II)
- 38) Bravo-Perez C, Corral J, Orlando C, Ignjatovic V, Ilonczai P, Berezky Z. How we treat severe inherited antithrombin deficiency: lessons from cases homozygous for the Budapest 3 variant. *J Thromb Haemost* 2025;23(5):1648-56. (III)
- 39) Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, Cooper PC, Meijer P, Marlar R; Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 17-22. (Guideline)

- 40) 家子正裕, 森下英理子, 朝倉英策, 内藤澄悦, 小嶋哲人, 鈴木敦夫, 橋口照人, 石黒精, 辻明宏, 安本篤史, 篠澤圭子, 村上正巳, 荻原義人, 池尻誠, 叶内和範, 津田博子, 堀田多恵子, 大村一将, 井上まどか, 遠見真理, 田中秀明, 鈴木健史, 太田徳仁, 川村雅英, 菊池茂. 血栓止血検査標準化における 2020 年の提言: アンチトロンビン (AT) 活性測定試薬の標準化と健常成人における AT 活性基準値選定の試み. 日本検査血液学会雑誌. 2021; 22(1): 129-35. (Committee Opinion)
- 41) Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T. Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol* 2006;83:217-23. (II)
- 42) Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Tanaka K, Matsunaga Y, Kusuda T, Inoue H, Ishimura M, Takimoto T, Koga Y, Hotta T, Kang D and Hara T. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism. *Pediatr Res*. 2016, 79: 81-6. (III)
- 43) Terakami T, Nagaya S, Hayashi K, Furusho H, Fujino N, Kato T, Asakura H, Morishita E. Effect on plasma protein S activity in patients receiving the factor Xa inhibitors. *J Atheroscler Thromb*. 2022; 29: 1059-68. (III)
- 44) Corral J, de la Morena-Barrio ME, Vicente V. The genetics of antithrombin. *Thromb Res*. 2018; 169: 23-9. (Narrative Review)
- 45) Navarro-Fernandez J, de la Morena-Barrio ME, Padilla J, Miñano A, Bohdan N, Águila S, Martínez-Martínez I, Sevivas TS, de Cos C, Fernández-Mosteirín N, Llamas P, Asenjo S, Medina P, Souto JC, Overvad K, Kristensen SR, Corral J, Vicente V. Antithrombin 3 in Dublin (p.Val30Glu): a relatively common variant

with moderate thrombosis risk of causing transient antithrombin deficiency.

Thromb Haemost. 2016; 116: 146-54. (II)

- 46) Daly ME, Cooper PC, Hickey KP, Jennings I, Makris M. Transient antithrombin deficiency: a real phenomenon? Thromb Haemost. 2017; 117: 642-3. (Letter to the Editors)
- 47) de la Morena-Barrio ME, Suchon P, Jacobsen EM, Iversen N, Miñano A, de la Morena-Barrio B, Bravo-Pérez C, Padilla J, Cifuentes R, Asenjo S, Deleuze JF, Trégouët DA, Lozano ML, Vicente V, Sandset PM, Morange PE, Corral J. Two SERPINC1 variants affecting N-glycosylation of Asn224 cause severe thrombophilia not detected by functional assays. Blood. 2022; 140:140-51. (III)
- 48) Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, Conkie JA, Bertina RM. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. Thromb Haemost 1995; 73:87-93. (II)
- 49) Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis 2016; 41:154-64. (Narrative Review)
- 50) Minford A, Brandão LR, Othman M, Male C, Abdul-Kadir R, Monagle P, Mumford AD, Adcock D, Dahlbäck B, Miljic P, DeSancho MT, Teruya J. Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2022;20 (7) :1735-43. (Committee Opinion)
- 51) 門平靖子, 森下英理子、血栓止血の臨床-研修医のために (第 2 版) . 血栓性疾患 先天性血栓素因の診断と治療 AT、PC、PS 欠乏症. 日本血栓止血学会誌. 2019;30 (1) :14-8. (Textbook)

- 52) Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood* 2016;128 (19) :2343-9. (II)
- 53) 長屋聡美, 森下英理子. 血栓止血の臨床-研修医のために (第2版). 検査アンチトロンビン (AT) ・プロテイン C (PC) ・プロテイン S (PS) . 日本血栓止血学会誌 2018;29 (6) :577-81. (Textbook)
- 54) Cooper PC, Pavlova A, Moore GW, Hickey KP, Marlar RA. Recommendations for clinical laboratory testing for protein C deficiency, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2020;18 (2) :271-7. (Guideline)
- 55) 門平靖子, 森下英理子. 止血・凝固検査～病態からの偽高値・偽低値～. DOAC 療法が先天性血栓性素因に及ぼす影響. 日本血栓止血学会誌. 2018;29 (1) :20-7. (Narrative review)
- 56) Foster DC, Yoshitake S, Davie EW. The nucleotide sequence of the gene for human protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4673-7. (II)
- 57) The Human Gene Mutation Database (HGMD) .
<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=PROC> (データベース)
- 58) Tang L, Lu X, Yu JM, Wang QY, Yang R, Guo T, Mei H, Hu Y. PROC c.574_576del polymorphism: a common genetic risk factor for venous thrombosis in the Chinese population. *J Thromb Haemost*. 2012; **10**: 2019-26. (II)
- 59) 森下英理子. 血栓止血の臨床 臨床医のために. 血液凝固異常症の臨床と検査 血栓性素因の診断. 日本血栓止血学会誌. 2008;19 (4) :467-70. (Narrative Review)

- 60) Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008;112:19-27. (Narrative Review)
- 61) Nomura T, Suehisa E, Kawasaki T, Okada A. Frequency of protein S deficiency in general Japanese population. *Thromb Res* 2000;100:367-71. (II)
- 62) Simmonds RE, Zoller B, Ireland H, Thompson E, de Frutos PG, Dahlbäck B, Lane DA. Genetic and phenotypic analysis of a large (122-member) protein S-deficient kindred provides an explanation for the familial coexistence of type I and type III plasma phenotypes. *Blood* 1997;89:4364-70. (II)
- 63) Neki R, Fujita T, Kokame K, Nakanishi I, Waguri M, Imayoshi Y, Suehara N, Ikeda T, Miyata T. Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol* 2011;94:150-5. (III)
- 64) Persson KE, Hillarp A, Dahlback B. Analytical considerations for free protein S assays in protein S deficiency. *Thromb Haemost* 2001;86:1144-7. (III)
- 65) Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res* 2015;136:7-12. (Narrative Review)
- 66) Noguchi K, Nakazono E, Tsuda T, Jin X, Sata S, Miya M, Nakano S, Tsuda H. Plasma phenotypes of protein S Lys196Glu and protein C Lys193del variants prevalent among young Japanese women. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2019;30:393-400. (II)
- 67) Kuma H, Matsuda R, Nakashima A, Motoyama K, Takazaki S, Hatae H, Jin X, Tsuda T, Tsuda H, Hamasaki N. Protein S-specific activity assay system is not affected by direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2018;168:60-2. (Letter to the Editors)

- 68) Marlar RA, Gausman JN, Tsuda H, Rollins-Raval MA, Brinkman HJM. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2021;19:68-74. (Guideline)
- 69) The Human Gene Mutation Database. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=PROS1> (データベース)
- 70) Japan Thrombosis and Haemostasis Research Consortium : J-THReC 血栓止血研究コンソーシアム, <https://j-threc.jp/jtmd/> (データベース)
- 71) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011 年 2 月 (2022 年 3 月改定). 日本医学会. https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf (Guideline)
- 72) National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns 2006; 15: 77-83. PMID: 16761103 (Committee Opinion)
- 73) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本小児循環器学会. 2024 年改訂版 心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン. 2024 年 3 月. 日本循環器学会. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024_Imai.pdf (Guideline)
- 74) Ison HE, Ware SM, Schwantes-An TH, Freeze S, Elmore L, Spoonamore KG. The impact of cardiovascular genetic counseling on patient empowerment. J Genet Couns 2019; 28: 570-7. PMID: 30680842 (I)
- 75) Cirino AL, Harris SL, Murad AM, Hansen B, Malinowski J, Natoli JL, Kelly MA, Christian S. The uptake and utility of genetic testing and genetic counseling for

- hypertrophic cardiomyopathy-A systematic review and meta-analysis. *J Genet Couns* 2022; 31: 1290-305. PMID: 35799446 (I)
- 76) Harris SL, Lindsay ME. Role of Clinical Genetic Testing in the Management of Aortopathies. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23: 10. PMID: 33475873 (III)
- 77) Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, Gollob MH, Gordon AS, Harrison SM, Hershberger RE, Klein TE, Richards CS, Stewart DR, Martin CL, ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2023;25(8):100866. PMID: 37347242 (Statement)
- 78) van den Heuvel LM, Hoedemaekers YM, Baas AF, Baars MJH, van Tintelen JP, Smets EMA, Christiaans I. A tailored approach to informing relatives at risk of inherited cardiac 96 conditions: results of a randomised controlled trial. *Eur J Hum Genet* 2022; 30: 203-10. PMID: 34815540 (I)
- 79) Fusco KM, Hyland RJ, Cirino AL, Harris SL, Lubitz SA, Abrams DJR, Lakdawala NK. Cascade testing for inherited cardiac conditions: Risk perception and screening after a negative genetic test result. *J Genet Couns* 2022; 31: 1273-81. PMID: 35763674 (II)
- 80) Hancock B, Miller EM, Parrott A, Weaver KN, Tretter JT, Pilipenko V, Shikany AR. Retrospective comparison of parent-reported genetics knowledge, empowerment, and familial uptake of cardiac screening between parents who received genetic counseling by a certified genetic counselor and those who did not: A single US academic medical center study. *J Genet Couns* 2022; 31: 965-75. PMID: 35261109 (II)

- 81) 荒田尚子. 【母性内科の最前線】プレコンセプションケアと産後フォローアップ
妊娠前後の母性内科の役割. 医学のあゆみ 2016;256(3):199-205. (Narrative
Review)
- 82) Johnson K, Posner SF, Biermann J, Cordero JF, Atrash HK, Parker CS, Boulet S,
Curtis MG, Group CAPCW, Select Panel on Preconception C. Recommendations
to improve preconception health and health care--United States. A report of the
CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on
Preconception Care. MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-6):1-23. (Committee
Opinion)
- 83) Preconception care: Maximizing the gains for maternal and child health - Policy
brief: WHO; 2013. (Committee Opinion)
- 84) Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, Ma RC,
McAuliffe FM, Maleta K, Purandare CN, Yajnik CS, Rushwan H, Morris JL. The
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations
on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". Int J
Gynaecol Obstet 2015;131 Suppl 4:S213-53. (Guideline)
- 85) 荒田尚子. 【プレコンセプションケアってなに?】プレコンセプションケア概論. 産
科と婦人科 2020;87(8):873-80. (Narrative Review)
- 86) Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. J Intern Med 2007;261
(5):412-7. (Narrative Review)
- 87) ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. Obstet Gynecol
2019;133(1):e78-e89. (Guideline)
- 88) Cunningham F.C, Leveno K.J, Dashe J.S, Hoffman B.L, Spong C.Y, Casey B.M.
Williams OBSTETRICS Vol. 26th Edition 2022. (Textbook)

- 89) McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, Carty MJ, Greer IA. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78(4):1183-8. (II)
- 90) 責任編集 大賀正一. 新生児から成人期までに発症する特発性血栓症 (EOT: early-onset thrombophilia) の診療ガイド. 診断と治療社 2024. (Guideline)
- 91) Lumsden RH, Pagidipati N. Management of cardiovascular risk factors during pregnancy. *Heart* 2022;108(18):1438-44. (Narrative Review)
- 92) 赤木禎治 池田智明. 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン (2018 年改訂版). 日本循環器学会 / 日本産科婦人科学会合同ガイドライン 2018:1-117. (Guideline)
- 93) 日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会. 2025 年改訂版肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf. 2026 年 1 月閲覧 (Guideline)
- 94) 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2023: Q003 妊娠初期の血液検査項目は? 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修. 日本産科婦人科学会発行, 東京, 2020; pp6-7. (Guideline)
- 95) Selected practice recommendations for contraceptive use, 4th ed. 3 November 2025 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240115606> (Guideline)
- 96) Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2013. *J Womens Health* 2014; 23:108-11. (Guideline)
- 97) OC・LEP ガイドライン 2020 年度版: 日本産科婦人科学会/日本女性医学学会編集・監修. 東京, pp. 1-132. (Guideline)

- 98) Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-28. (Guideline)
- 99) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik P. 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* 2012; 141: e691S-736S. (Guideline)
- 100) 小林隆夫.血栓塞栓症合併妊娠. 日本産婦人科・新生児血液学会編集(小林隆夫、瀧正志、板倉敦夫編集委員), 産婦人科・新生児領域の血液疾患診療の手引き. メディカルビュー社, 東京, 2017; pp41-52. (Guideline)
- 101) 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2023: CQ004-1 妊娠中の静脈血栓塞栓症(VTE)の予防は? 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修. 日本産科婦人科学会発行, 東京, 2023; pp8-12. (Guideline)
- 102) 根木玲子, 宮田敏行. 特発性血栓症 遺伝性血栓性素因妊婦の周産期管理について. *日本検査血液学会雑誌* 2018;19:385-92. (Narrative Review)
- 103) Neki R, Mitsuguro M, Okamoto A, Ida K, Miyoshi T, Kamiya C, Iwanaga N, Miyata T, Yoshimatsu J. A less-intensive anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant patients. *Int J Hematol* 2019;110:550-8. (III)
- 104) Cunningham FG, Leveno K, Bloom S, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Thromboembolic disorders. In: Fried A, Davis K, eds. *Williams Obstetrics*, 23 edn. New York: McGraw Hill, 2009; 1013-32. (Textbook)

- 105) 山崎哲,鈴木典子,後藤宏実,高山成伸. APTT の現状と標準化に向けた課題. 生物試料分析 2009; 32:365-70. (Narrative Review)
- 106) Mitsuguro M, Okamoto A, Shironouchi Y, Sano M, Miyata S, Neki R, Araki T, Hamamoto T, Yoshimatsu J, Miyata T. Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin. Int J Hematol 2015; 101:119-25. (III)
- 107) Marciniak E, Gockerman JP. Kinetics of elimination of antithrombin III concentrate in heparinized patients. Br J Haematol 1981; 48:617-25. (II)
- 108) 根木玲子. 13 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; 363-70. (Textbook)
- 109) Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015; 13: 1154-6. (Guideline)
- 110) Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016; 14: 1673-6. (Committee Opinion)
- 111) Beyer-Westendorf J, Tittl L, Bistervels I, Middeldorp S, Schaefer C, Paulus W, Thomas W, Kemkes-Matthes B, Marten S, Bornhauser M. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2020;7(12):e884-91. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30327-6. (II)
- 112) Komori M, Hayata E, Nakata M, Yuzawa H, Oji A, Morita M. Apixaban therapy in a pregnant woman with heparin-induced thrombocytopenia and venous

thromboembolic events caused by congenital antithrombin deficiency. Case Rep Womens Health. 2020;27:e00200. doi: 10.1016/j.crwh.2020.e00200. (III)

- 113) 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2023: CQ004-3 妊娠・産褥期に深部静脈血栓症 (DVT) や肺血栓塞栓症 (PTE) の発症を疑ったら? 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修. 日本産科婦人科学会発行, 東京, 2023; pp18-9. (Guideline)
- 114) Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603. (Guideline)
- 115) Fukuda W, Chiyoya M, Taniguchi S, Daitoku K, Fukuda I. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism (venous thromboembolism) during pregnancy. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2016; 64: 309-14. (Narrative Review)
- 116) 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. (Guideline)
http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf
- 117) 小林隆夫. ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針. Thromb Med 2013; 3: 71-5. (Textbook)

- 118) Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* 2010;103 (4):718-27. (III)
- 119) 根木玲子. 【産婦人科領域の血栓症・出血症】妊娠中の治療量抗凝固療法について. *日本血栓止血学会誌* 2021;32(5):594-9. (Narrative Review)
- 120) 根木玲子. 妊娠と静脈血栓症および治療量抗凝固療法に関する研究. *日本血栓止血学会誌* 2022;33(4):448-56. (Narrative Review)
- 121) Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972;287(7):324-7. (II)
- 122) Teien AN, Lie M, Abildgaard U. Assay of heparin in plasma using a chromogenic substrate for activated factor X. *Thromb Res* 1976;8(3):413-6. (III)
- 123) Anderson JA, Saenko EL. Heparin resistance. *Br J Anaesth* 2002;88(4):467-9. (Narrative Review)
- 124) Swan D, Carrier M, Lisman T, Thachil J. Heparin - Messias or Verschlimmbesserung? *J Thromb Haemost* 2021;19(10):2373-82. (Narrative Review)
- 125) Levy JH, Connors JM. Heparin Resistance - Clinical Perspectives and Management Strategies. *N Engl J Med* 2021;385(9):826-32. (Narrative Review)
- 126) Smahi M, De Pooter N, Hollestelle MJ, Toulon P. Monitoring unfractionated heparin therapy: Lack of standardization of anti-Xa activity reagents. *J Thromb Haemost* 2020;18(10):2613-21. (III)
- 127) Bucciarelli P, Passamonti SM, Biguzzi E, Gianniello F, Franchi F, Mannucci PM, Martinelli I. Low borderline plasma levels of antithrombin, protein C and protein S

are risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1783-91. (II)

- 128) Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, van der Meer J. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br J Haematol.* 2007;138:110-6. (II)
- 129) Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, Prandoni P, Büller HR, Girolami A, Prins MH. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med.* 1996 Dec 15;125:955-60. (II)
- 130) Ikejiri M, Wada H, Yamada N, Nakamura M, Fujimoto N, Nakatani K, Matsuda A, Ogiwara Y, Matsumoto T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Ito M. High prevalence of congenital thrombophilia in patients with pregnancy-related or idiopathic venous thromboembolism/pulmonary embolism. *Int J Hematol.* 2017;105:272-79. (II)
- 131) Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, Vazquez SR, Greer IA, Riva JJ, Bhatt M, Schwab N, Barrett D, LaHaye A, Rochwerg B. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2:3317-59. (Guideline)
- 132) De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, Barbui T, Finazzi G, Bizzi B, Mannucci PM. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71:799-800. (II)

- 133) Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990; 63:319-20. (II)
- 134) Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 14:127-41. (III)
- 135) Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:742-8. (II)
- 136) Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:243-59. (Narrative Review)
- 137) Sekiya A, Taniguchi F, Yamaguchi D, Kamijima S, Kaneko S, Katsu S, Hanamura M, Takata M, Nakano H, Asakura H, Ohtake S, Morishita E. Causative genetic mutations for antithrombin deficiency and their clinical background among Japanese patients. *Int J Hematol*. 2017;105:287-94. (III)
- 138) Itakura A, Shoji S, Shigeru A, Kotaro F, Junichi H, Hironobu H, Kamei Y, Eiji K, Shintaro M, Ryu M, Mamoru M, Takeshi N, Masahiko N, Naruse K, Hidekazu N, Tomizo N, Mana OY, Yasumasa O, Kuniaki O, Koichiro S, Arihiro S, Shunji S, Kanji T, Shiro Y, Yoshiki K, Tsugio M, Makio S. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists 2020 edition. CQ004-1: How should pregnant women with a high risk of deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary

thromboembolism (PTE) be screened and managed? J Obstet Gynaecol Res. 2023;49:5-53. (Guideline)

- 139) Bramham K, Retter A, Robinson SE, Mitchell M, Moore GW, Hunt BJ. How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. Thromb Haemost 2013; 110:550-9. (III)
- 140) Rogenhofer N, Bohlmann MK, Beuter-Winkler P, Würfel W, Rank A, Thaler CJ, Toth B. Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficiency. Ann Hematol 2014; 93:385-92. (II)
- 141) 安達知子:先天性 AT・PC・PS 欠乏症の妊娠管理. 臨床に直結する血栓止血学 改訂第 2 版(朝倉英策 編著),中外医学社, 東京, 2018; 438-43. (Textbook)
- 142) Dawes J, Bara L, Billaud E, Samama M. Relationship between biological activity and concentration of a low-molecular-weight heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. Haemostasis 1986; 16:116-22. (III)
- 143) Morikawa M, Ieko M, Nakagawa-Akabane K, Umazume T, Chiba K, Kawaguchi S, Mayama M, Saito Y, Watari H. Prevention of venous thromboembolism in pregnant women with congenital antithrombin deficiency: a retrospective study of a candidate protocol. Int J Hematol. 2022;116:60-70. (III)
- 144) Bruzzese A, Santoro C, Baldacci E, Ferretti A, Pieroni S, Serrao A, Foà R, Chistolini A. Antithrombin concentrate during pregnancy in congenital antithrombin deficiency: a single-center experience. Blood Coagul Fibrinolysis. 2019;30:304-7. (III)

- 145) Roberts JC, von Drygalski A, Zhou JY, Rodgers GM, Ansteatt K, Tarantino MD. Five Challenging Cases of Hereditary Antithrombin Deficiency Characterized by Thrombosis or Complicated Pregnancy. *J Blood Med.* 2022;13:611-8. (III)
- 146) Kaneda-Takeuchi A, Oda T, Kitamoto M, Fujiwara E, Kawai K, Narumi M, Horikoshi Y, Matsumoto M, Kohmura-Kobayashi Y, Furuta-Isomura N, Uchida T, Suzuki K, Kanayama N, Itoh H, Tamura N. Antithrombin supplementation to prevent venous thromboembolism: A case of hereditary antithrombin deficiency with increased antithrombin clearance during pregnancy and peripartum,. *Thrombosis Update* 2025;19:100211. (III)
- 147) Paidas MJ, Triche EW, James AH, DeSancho M, Robinson C, Lazarchick J, Ornaghi S, Frieling J. Recombinant Human Antithrombin in Pregnant Patients with Hereditary Antithrombin Deficiency: Integrated Analysis of Clinical Data. *Am J Perinatol.* 2016;33:343-9. (III)
- 148) Fujibe Y, Mariya T, Mizuuchi M, Ishioka S, Yoshida M, Saito T. Successful administration of recombinant human antithrombin in a pregnant Japanese woman with hereditary antithrombin deficiency. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58:849-51. (III)
- 149) Hisano M, Mitsui M, Sago H, Yamaguchi K. Thromboprophylaxis with antithrombin gamma and unfractionated heparin for a pregnant woman complicated by hereditary antithrombin deficiency. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;148:263-4. (III)
- 150) Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Dubois H, Fernando R, Houle T, Kopp S, Montgomery D, Pellegrini J, Smiley R, Toledo P; members of the SOAP VTE Taskforce. 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.* 2018;126:928-44. (Guideline)

- 151) 抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン. 日本ペインクリニック学会・日本麻酔科学会・日本区域麻酔学会合同抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン作成ワーキンググループ編. https://anesth.or.jp/files/pdf/guideline_kouketsusen.pdf. (Guideline)
- 152) Konishi H, Miyoshi T, Neki R, Fukuda T, Ishibashi-Ueda H, Ogo T, Nakanishi N, Yoshimatsu J. Intrapartum temporary inferior vena cava filters are rarely indicated in pregnant women with deep venous thromboses. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015; 3:370-5. (III)
- 153) Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, Spencer FA, Monreal M, Goldhaber SZ, Krumholz HM. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1587-97. (I)
- 154) Ho KM, Rao S, Honeybul S, Zellweger R, Wibrow B, Lipman J, Holley A, Kop A, Geelhoed E, Corcoran T, Misur P, Edibam C, Baker RI, Chamberlain J, Forsdyke C, Rogers FB. A Multicenter Trial of Vena Cava Filters in Severely Injured Patients. *N Engl J Med.* 2019;381:328-37. (I)
- 155) 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тромボフィリアを中心に-. *臨床血液* 2019;60:1292-8. (Narrative Review)
- 156) Di Minno MN, Dentali F, Veglia F, Russolillo A, Tremoli E, Ageno W. Antithrombin levels and the risk of a first episode of venous thromboembolism. A case-control study. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):167-9. (II)

- 157) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Koyama T, Akaishi R, Ishikawa S, Takeda M, Nishida R, Araki N, Minakami H. Antithrombin activity, platelet count, hemoglobin concentration and hematocrit value determined immediately before vaginal delivery among healthy women. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 2012;87:141-6. (III)
- 158) Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ* 2007; 176: 455-60. (II)
- 159) Royal College of Obstet Gynecol: Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium (Green-top Guideline No. 37a). 2015. URL: https://www.rcog.org.uk/media/m4mbpjwi/gtg-no37a-2015_amended-2023.pdf (Guideline)
- 160) Chaireti R, Trönnhagen I, Bremme K, Ranta S. Management and outcomes of newborns at risk for inherited antithrombin deficiency. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2582-9. (III)
- 161) Matsuoka W, Yamamura K, Uike K, Nagata H, Ohga S, Hara T. Tachyarrhythmia-induced cerebral sinovenous thrombosis in a neonate without cardiac malformation. *Pediatr Neonatol*. 2014;55:412-3. (III)
- 162) 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2023: CQ004-2 分娩後の静脈血栓塞栓症 (VTE)の予防は？日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修. 日本産科婦人科学会発行, 東京, 2023; 13-7. (Guideline)
- 163) 小林隆夫: 血栓性素因と血栓塞栓症. ハイリスク妊娠の外来診療パーフェクトブック. 産婦人科の実際 臨時増刊号 2016; 65: 1423-34. (Narrative Review)

- 164) Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, Amoura Z, Andrade D, Andreoli L, Artim-Esen B, Atsumi T, Avcin T, Belmont HM, Bertolaccini ML, Branch DW, Carvalheiras G, Casini A, Cervera R, Cohen H, Costedoat-Chalumeau N, Crowther M, de Jesus G, Delluc A, Desai S, Sancho M, Devreese KM, Diz-Kucukkaya R, Duarte-Garcia A, Frances C, Garcia D, Gris JC, Jordan N, Leaf RK, Kello N, Knight JS, Laskin C, Lee AI, Legault K, Levine SR, Levy RA, Limper M, Lockshin MD, Mayer-Pickel K, Musial J, Meroni PL, Orsolini G, Ortel TL, Pengo V, Petri M, Pons-Estel G, Gomez-Puerta JA, Raimboug Q, Roubey R, Sanna G, Seshan SV, Sciascia S, Tektonidou MG, Tincani A, Wahl D, Willis R, Yelnik C, Zuily C, Guillemin F, Costenbader K, Erkan D, Collaborators AEACC. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2023;82(10):1258-70. (Criteria)
- 165) Rehman R. Paradoxical increased risk of thrombosis after initiation of vitamin K antagonists in thromboembolic disease. *J Clin Case Rep* 2013; 3: e121. (III)
- 166) Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014:387-92. (Narrative Review)
- 167) Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? *J Thromb Haemost*. 2013;11 Suppl 1:180-91. (Narrative Review)
- 168) Chan WS, Rey E, Kent NE; VTE in Pregnancy Guideline Working Group; Chan WS, Kent NE, Rey E, Corbett T, David M, Douglas MJ, Gibson PS, Magee L, Rodger M, Smith RE; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36:527-53. (Guideline)

- 169) Hart C, Bauersachs R, Scholz U, Zotz R, Bergmann F, Rott H, Linnemann B. Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium with a Special Focus on Women with Hereditary Thrombophilia or Prior VTE- Position Paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH) . Hamostaseologie. 2020;40:572-90. (Guideline)
- 170) Cavenagh JD, Colvin BT. Guidelines for the management of thrombophilia. Department of Haematology, The Royal London Hospital, Whitechapel, London, UK. Postgrad Med J. 1996;72:87-94. (Guideline)
- 171) Sekiyama K, Itoh H, Sagawa N, Tatsumi K, Yura S, Takayama H, Fujii S. Successful management of a pregnant woman with heterozygous protein C deficiency using activated protein C concentrate. J Obstet Gynaecol Res. 2003;29:412-5. (III)
- 172) Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, Okamoto A, Okayama A, Tomoike H, Miyata T. Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. J Thromb Haemost 2006;4 (9) :2010-3. (III)
- 173) Miyoshi T, Oku H, Asahara S, Okamoto A, Kokame K, Nakai M, Nishimura K, Otsuka F, Higashiyama A, Yoshimatsu J, Miyata T. Effects of low-dose combined oral contraceptives and protein S K196E mutation on anticoagulation factors: a prospective observational study. Int J Hematol 2019;109 (6) :641-9. (III)
- 174) Kobayashi T, Hirayama M, Nogami M, Meguro K, Iiduka M, Foidart JM, Douchils J, Harada T. Impact of Estetrol Combined with Drospirenone on Blood Coagulation and Fibrinolysis in Patients with Endometriosis: A Multicenter, Randomized,

Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Study. Clin Appl Thromb Hemost 2024;30:10760296241286514. (I)

- 175) 日本不育症学会 <http://jpn-rpl.jp/join/about-rpl/> (閲覧日 2024 年 5 月 4 日)
- 176) Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS, Varming K. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. Gynecol Obstet Invest 2008;66:257–67. (Narrative Review)
- 177) Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion. Arch Gynecol Obstet 2005;272:95–108. (Narrative Review)
- 178) Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Chamley L, Vince G. Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. Fertil Steril 2005;83:691-8. (Narrative Review)
- 179) Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, Chen L, Wang T. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2021;36:1213-29. (I)
- 180) Miyaji M, Deguchi M, Tanimura K, Sasagawa Y, Morizane M, Ebina Y, Yamada H. Clinical factors associated with pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy loss. Gynecol Endocrinol 2019;35:913-8. (II)
- 181) Neki R, Miyata T, Fujita T, Kokame K, Fujita D, Isaka S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. Thromb Res 2014;133:914-8. (II)
- 182) Matsukawa Y, Asano E, Tsuda T, Kuma H, Kitaori T, Katano K, Ozaki Y, Sugiura-Ogasawara M. Genotyping analysis of protein S-Tokushima (K196E) and the involvement of protein S antigen and activity in patients with recurrent pregnancy loss. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:90-7. (II)

- 183) Sato Y, Sugi T, Sakai R. Antigenic binding sites of anti-protein S autoantibodies in patients with recurrent pregnancy loss. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:357-65. (III)
- 184) Regan L, Rai R, Saravelos S, Li TC; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No. 17. *BJOG* 2023 ;130:e9-e39. (Guideline)
- 185) ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018;2018:hoy004. (Guideline)
- 186) ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Mcheik S, Peramo B, Quenby S, Nielsen HS, van der Hoorn ML, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open* 2023;2023:hoad002. (Guideline)
- 187) Giouleka S, Tsakiridis I, Arsenaki E, Kalogiannidis I, Mamopoulos A, Papanikolaou E, Athanasiadis A, Dagklis T. Investigation and Management of Recurrent Pregnancy Loss: A Comprehensive Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2023;78:287-301. (Narrative Review)
- 188) Norrie G, Farquharson RG, Greaves M. Screening and treatment for heritable thrombophilia in pregnancy failure: inconsistencies among UK early pregnancy units. *Br J Haematol* 2009 ;144:241-4. (II)
- 189) Youssef A, Lashley ELO, Vermeulen N, van der Hoorn MLP. Identifying discrepancies between clinical practice and evidence-based guideline in recurrent

pregnancy loss care, a tool for clinical guideline implementation. BMC Pregnancy Childbirth 2023;23:544. (II)

- 190) Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN, Scheres LJ, van Haaps TF, Ewington L, Tewary S, Goddijn M, Middeldorp S; ALIFE2 Block Writing Committee; ALIFE2 Investigators. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. Lancet 2023;402:54-61. (I)
- 191) Karadağ C, Akar B, Gönenç G, Aslancan R, Yılmaz N, Çalışkan E. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33:1934-9. (I)
- 192) Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, Kaaja RJ. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. Thromb Haemost 2011;105:295-301. (I)
- 193) Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Büller HR, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010;362:1586-96. (I)
- 194) Schleussner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, Ebner S, Toth B, Schenk M, Henes M, Bohlmann MK, Fischer T, Brosteanu O, Bauersachs R, Petroff D; ETHIG II group. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. Ann Intern Med 2015;162:601-9. (I)

- 195) Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-87. (I)
- 196) Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1:433-8. (I)
- 197) Grandone E, De Stefano V, Rossi E, Cappucci F, Colaizzo D, Margaglione M. Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:226-30. (I)
- 198) Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Hamostaseologie* 2022;42:54-64. (Guideline)
- 199) Mascarenhas M, Jevé Y, Polanski L, Sharpe A, Yasmin E, Bhandari HM; British Fertility Society. Management of recurrent implantation failure: British Fertility Society policy and practice guideline. *Hum Fertil (Camb)* 2022;25:813-37. (Guideline)
- 200) Günther V, Otte SV, Freytag D, Maass N, Alkatout I. Recurrent implantation failure - an overview of current research. *Gynecol Endocrinol* 2021;37:584-90. (Narrative Review)
- 201) Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil Steril* 2012;97:1033-8. (Narrative Review)

- 202) Ata B, Urman B. Thrombophilia and assisted reproduction technology-any detrimental impact or unnecessary overuse? *J Assist Reprod Genet* 2016;33:1305-10. (Narrative Review)
- 203) Stern C, Chamley L. Antiphospholipid antibodies and coagulation defects in women with implantation failure after IVF and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2006;13:29-37. (Narrative Review)
- 204) Kwak-Kim J, Han AR, Gilman-Sachs A, Fishel S, Leong M, Shoham Z. Current trends of reproductive immunology practices in in vitro fertilization (IVF) - a first world survey using IVF-Worldwide.com. *Am J Reprod Immunol* 2013;69:12-20. (II)
- 205) Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, Tiboni GM, Cuccurullo F, Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2011 Sep 8;118:2670-8. (I)
- 206) Ricci G, Bogatti P, Fischer-Tamaro L, Giolo E, Luppi S, Montico M, Ronfani L, Morgutti M. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation and in vitro fertilization: prospective cohort study. *Hum Reprod* 2011;26:3068-77. (II)
- 207) Steinvil A, Raz R, Berliner S, Steinberg DM, Zeltser D, Levrant D, Shimron O, Sella T, Chodick G, Shalev V, Salomon O. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thromb Haemost* 2012;108:1192-7. (II)
- 208) Marci R, Lisi F, Soave I, Lo Monte G, Patella A, Caserta D, Moscarini M. Impact of 677C>T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase on IVF outcome: is screening necessary for all infertile women? *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:1011-4. (II)

- 209) Cao Y, Zhang Z, Xu J, Yuan W, Wang J, Huang X, Shen Y, Du J. The association of idiopathic recurrent pregnancy loss with polymorphisms in hemostasis-related genes. *Gene* 2013;530:248-52. (I)
- 210) Safdarian L, Najmi Z, Aleyasin A, Aghahosseini M, Rashidi M, Asadollah S. Recurrent IVF failure and hereditary thrombophilia. *Iran J Reprod Med* 2014;12:467-70. (II)
- 211) Djurovic J, Stojkovic O, Todorovic J, Brajic A, Stankovic S, Obradovic S, Stamenkovic G. Genetics of suspected thrombophilia in Serbian females with infertility, including three cases, homozygous for FII 20210A or FV 1691A mutations. *Hum Fertil (Camb)* 2017;20:132-9. (II)
- 212) Udumudi A, Lava C. Genetic markers for inherited thrombophilia related pregnancy loss and implantation failure in Indian population - implications for diagnosis and clinical management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35:9406-14. (II)
- 213) Cernera G, Liguori R, Bruzzese D, Castaldo G, De Placido G, Conforti A, Amato F, Alviggi C, Comegna M. The relevance of prothrombotic genetic variants in women who experienced pregnancy loss or embryo implantation failure: A retrospective analysis of 1922 cases. *Int J Gynaecol Obstet* 2024;165:148-54. (II)
- 214) Wysocka U, Sałacińska K, Pinkier I, Kępczyński Ł, Ałaszewski W, Dudarewicz L, Gach A. To Test or Not to Test: Routine Thrombophilia Diagnostic Screening of Women with Reproductive Failures. *J Clin Med* 2023;12:7527. (II)
- 215) Lodigiani C, Di Micco P, Ferrazzi P, Librè L, Arfuso V, Polatti F, Benigna M, Rossini R, Morenghi E, Rota L, Brenner B, Setti PE. Low-molecular-weight

- heparin in women with repeated implantation failure. *Womens Health (Lond)* 2011;7:425-31. (II)
- 216) Shaulov T, Sierra S, Sylvestre C. Recurrent implantation failure in IVF: A Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guideline. *Reprod Biomed Online* 2020;41:819-33. (Guideline)
- 217) ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure; Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, Montjean D, Toth B, Vermeulen N, Macklon N. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Hum Reprod Open* 2023 Jun 15;2023:hoad023. (Guideline)
- 218) Han AR, Han JW, Lee SK. Inherited thrombophilia and anticoagulant therapy for women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 2021;85:e13378. (Narrative Review)
- 219) Fabregues F, Antonio García-Velasco J, Llacer J, Requena A, Ángel Checa M, Bellver J, José Espinós J. The role of thrombophilias in reproduction: A swot analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023;280:12-21. PMID: 36375360. (Narrative Review)
- 220) Sharif KW, Ghunaim S. Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol. *Reprod Biomed Online* 2010;21:373-80. (II)
- 221) Kuroda K. A review of the optimization of thyroid function, thrombophilia, immunity and uterine milieu treatment strategy for recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss. *Reprod Med Biol* 2024;23:e12561. (II)
- 222) Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Beni-Merei Z, Al-Akash H, Bdoor AN, Nawasreh M, Malkawi S, Diab F, Al-Ahmad N, Balawneh M, Abu-Salim A. Low-

molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. Hum Fertil (Camb) 2008;11:246-53. (I)

- 223) Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, Nardo LG. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2013;19:674-84. (I)