

症例報告 (第9回若手奨励賞受賞論文)

妊娠を契機に静脈血栓症を発症し, 先天性アンチトロンビンⅢ欠損症と診断された一例

高木 恵理¹⁾, 太田 理絵¹⁾, 仁木 敏之¹⁾, 門田 宗之¹⁾, 川端 豊¹⁾,
原 知也¹⁾, 高島 啓¹⁾, 坂東 美佳¹⁾, 坂東 左知子¹⁾, 松浦 朋美¹⁾,
伊勢 孝之¹⁾, 發知 淳子¹⁾, 上田 由佳¹⁾, 山口 浩司¹⁾, 八木 秀介¹⁾,
岩瀬 俊¹⁾, 竹谷 善雄¹⁾, 富田 紀子¹⁾, 山田 博胤¹⁾, 添木 武¹⁾,
若槻 哲三¹⁾, 佐田 政隆¹⁾, 中山 聡一郎²⁾, 前田 和寿²⁾, 苛原 稔²⁾

¹⁾徳島大学病院 循環器内科

²⁾同 産科婦人科

(平成25年5月31日受付) (平成25年6月20日受理)

症例は27歳の妊娠女性。後頭部・耳介後部の痛みと失読・失語症状を主訴に他院を受診し, 精査の結果ATⅢ欠損症と診断された。ATⅢ欠損症は常染色体優性遺伝の先天性血栓性素因疾患であり, 肺塞栓の合併率が高い。妊娠は発症の契機となりうる要因の1つである。本症合併妊娠は, 母子だけでなく胎児合併症のリスクも高率だが, 厳格な抗凝固療法と頻回のATⅢ製剤補充により, 母子共に合併症なく出産を終えることができた。

はじめに

アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)は肝臓で合成され, 血中で凝固阻害因子として働く生理的セリンプロテアーゼインヒビターである。ATⅢはトロンビン, 活性化第Ⅹ, Ⅸ, Ⅺ, Ⅻ因子などの血液凝固セリンプロテアーゼに対して阻害作用を示す。この阻害作用は, ATⅢ分子のN末端に存在するヘパリン反応部位にヘパリンが結合することでより強力になる¹⁾。

先天性ATⅢ欠損症は常染色体優性遺伝を呈する疾患であり, ATⅢ分子の絶対的欠乏やATⅢ分子の構造異常により主に静脈系の血栓が多発する疾患である。本邦ではプロテインS欠損症, プロテインC欠損症と並んで多い先天性の易血栓性素因であり, 本邦での発症率は約0.18%と報告されている²⁾。大きくはATⅢ分子そのものが不足するType Iと, 分子量は正常だが構造異

常により阻害活性が低下するType IIに分類される。Type IIに関してはさらに多くの亜型が存在する³⁾。本症を有する患者は, 妊娠, 外傷, 手術, 経口避妊薬の内服などを契機に血栓症を発症する。血栓症の初発は, 外傷を受傷する機会が多く, また妊娠出産を経験する時期である10~35歳が多い⁴⁻⁶⁾。

今回われわれは, 妊娠を契機に血栓症を発症し本症と診断された一例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 27歳, 女性

主訴: 後頭部~耳介後部の痛み, 失読, 失語

生活歴: 喫煙歴…なし, 飲酒歴…機会飲酒

妊娠出産歴: 経妊0回, 経産0回, 今回が初めての妊娠であり, 当院紹介時妊娠14週2日であった

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 姉が20歳の時に頭痛を訴え突然死している。剖検や画像診断等は行っておらず, 死因は不詳である

現病歴: 20XX年3月下旬に後頭部の痛みが出現し, 耳介後部まで広がった。また同時期より上手く言葉が出て来ず詰まったり, 言葉を言い間違えるという失読・失語症状が出現した。A病院を受診し, 頭頸部CTを施行したところ, 左側頭葉皮質下出血を認めた(図1)ため,

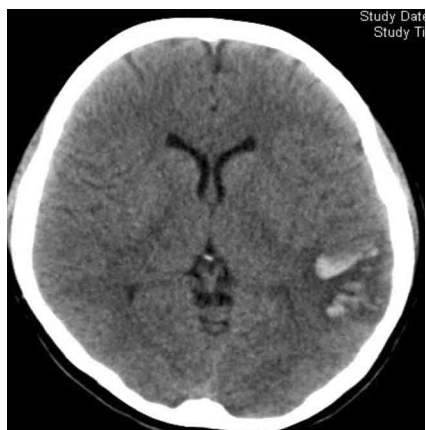


図1：A病院における頭部CT
左側頭様に high density area を認め、左側頭葉皮質下出血の所見である。

精査加療目的にB病院に紹介となった。B病院にて頭頸部MRIおよび血液検査を施行した。その結果、頭頸部MRVにて左S状～横静脈洞の血流欠損像を認め(図2)、また血液検査にてATⅢ活性が57%と低値であっ

た。FDP Dダイマーは $3.1\mu\text{g/ml}$ と軽度の上昇を認めた。上記より、ATⅢ欠損症により比較的血流速の遅いS状～横静脈洞に血栓が生じ、静脈還流が妨げられることによる逆流と内圧の上昇で左側頭葉の皮質下出血に至ったものと考えられた。よってヘパリンナトリウムによる抗凝固療法およびヒト乾燥濃縮ATⅢ製剤の補充を開始した。約1週間の加療で主訴は消失したが、妊娠中であり、妊娠継続希望があったため、同年4月上旬に妊娠14週2日にて当院へ紹介となった。

入院時現症：体温 37.1 度、血圧 $107/65\text{mmHg}$ 、脈拍 $78/\text{分}$ 、経皮的酸素飽和度 97% (室内気)、正常肺胞音、心音純、下腿の浮腫や把握痛を認めず、外見上左右差は認めない。神経学的異常所見なし

胸部レントゲン写真(図3)：心胸郭比 43% 、両側肋骨横隔膜角 鋭、肺うっ血なし

心電図(図4)：心拍数 $67/\text{分}$ 、正常洞調律、正常軸、ST変化なし。血栓の原因となるような不整脈の出現なし
下肢血管エコー(図5)：右外腸骨静脈に高輝度エコーを呈する器質化血栓を認める。肺塞栓の危険性が高い新

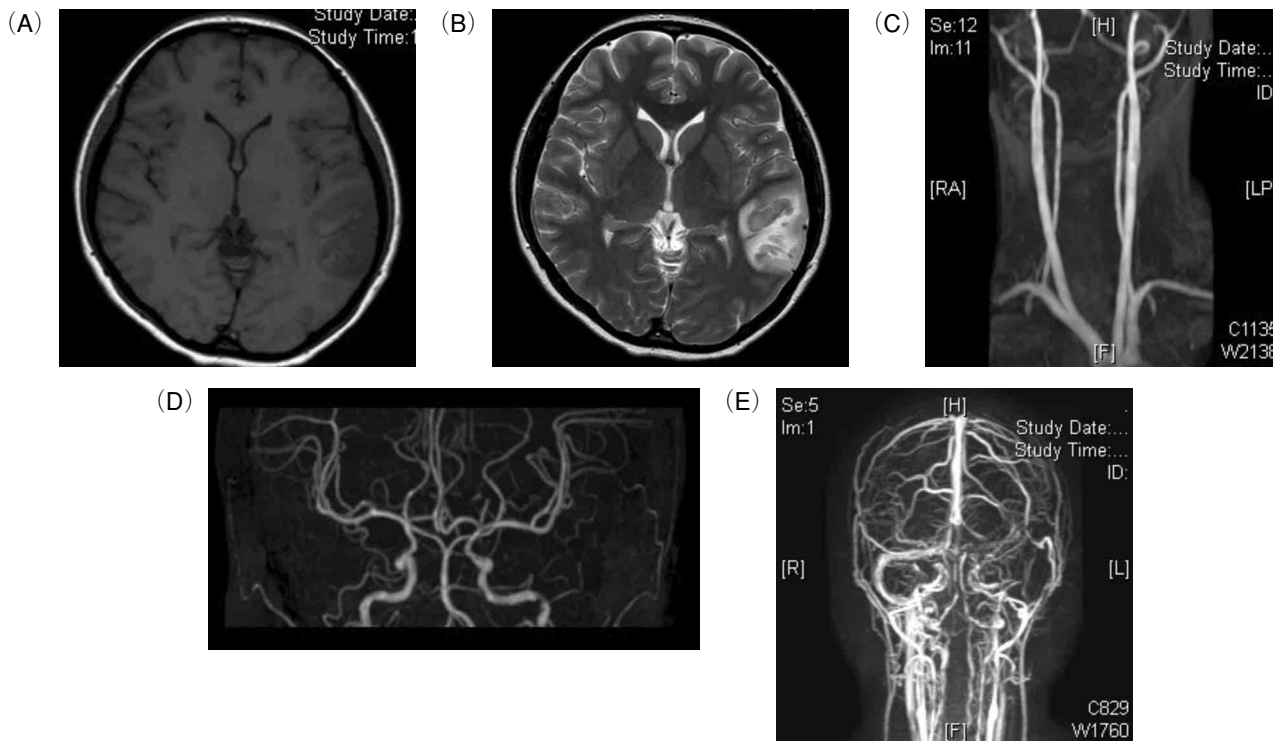


図2：B病院における頭部MRI所見

- (A) T1強調画像において low intensity, (B) T2強調画像において high intensity の左側頭葉皮質下出血を認める。
(C) 頸部MRA および (D) 頭部MRA。動脈の描出は良好。
(E) 頭頸部MRV 所見。左S状～横静脈洞の陰影欠損を認め、血栓性閉塞が示唆される。



図3：胸部レントゲン写真
心胸郭比43%，両側肋骨横隔膜角は鋭，肺うっ血なし。

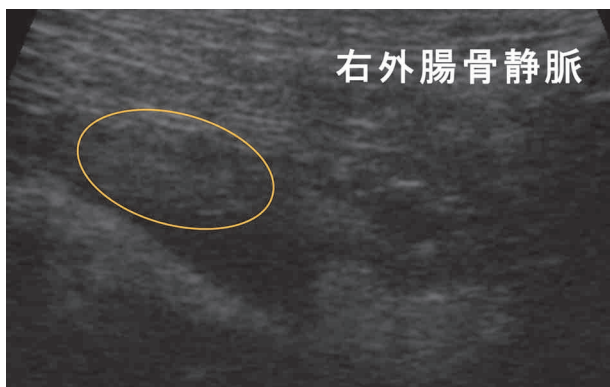


図5：下肢静脈エコー所見
右外腸骨内に可動性のない高輝度エコーな器質化した血栓を認めた。
肺塞栓のリスクが高い新鮮な血栓像は認められなかった。妊娠週数が経過するにつれて。超音波による下肢静脈の観察は困難となったが、明らかな血栓形成の所見はなく、Dダイマーの上昇も認めていない。

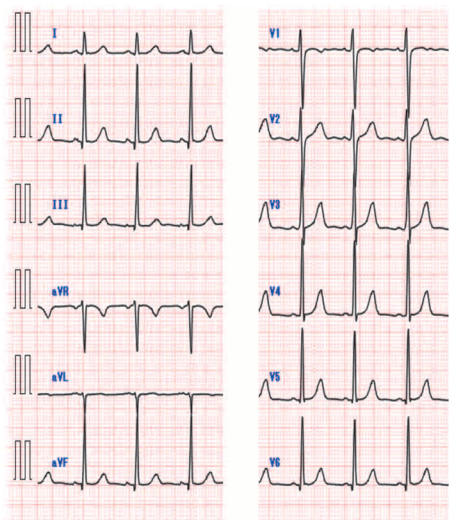


図4：12誘導心電図
正常洞調律，正常軸，ST変化なし。血栓の原因となりうる不整脈の出現を認めず。

鮮な血栓像は認めない

経食道心エコー（図6）：(A)左心房および左室内に血栓像を認めない。(B)マイクロバブルテスト。卵円孔開存は認めない

頭部MRV（図7）：前医での所見（図2）と比較して，左S状静脈洞の描出を認める。新規の欠損像はない

血液検査所見（表1）：ヘパリンナトリウムによる抗凝固療法およびATⅢ製剤補充中の所見。

APTT63.9秒（前医での値：28.1秒），FDP Dダイマー1.4 μ g/ml（前医での値：3.1 μ g/ml），ループスアンチコアグラント1.09（正常値），抗カルジオリピン抗体<8U/ml（正常値），プロテインC活性91%（正常値）。プロテインS活性については58%と低下傾向にあったが，

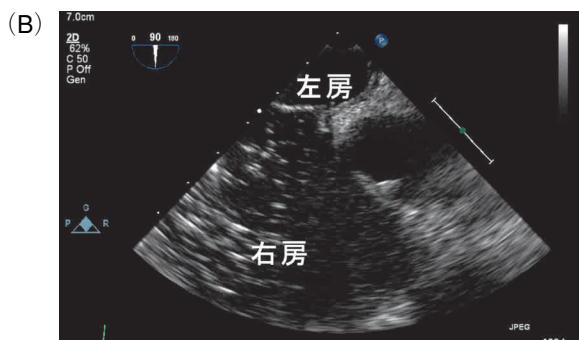
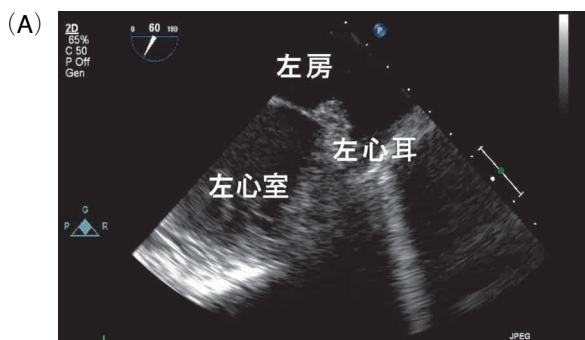


図6：経食道心エコー所見
(A) 左心房・左室内に明らかな血栓像を認めず。
(B) マイクロバブルテスト。右房に送られたマイクロバブルの左房への移動はなく，卵円孔開存は存在しない。

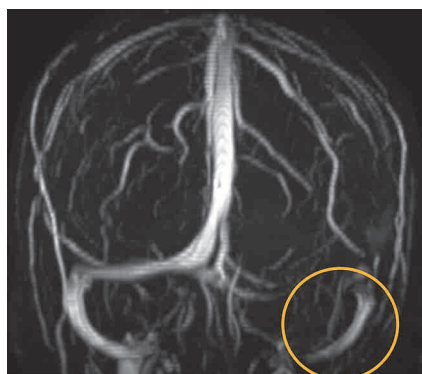


図7：当院における頭部MRV所見
前医にてヘパリンによる抗凝固療法が開始されており、左S状静脈洞に関しては描出を認めている。

妊娠による変化と考える。ATⅢ87.9%（前医での値：57%）、ATⅢ抗原定量35mg/dl(正常値：17~30mg/dl)

経 過

＜当院入院～ヘパリンカルシウム皮下注射導入までの経過（図8）＞

前医より引き続き、ヘパリンナトリウムによる抗凝固療法およびATⅢ製剤の補充を継続した。ATⅢ活性値が50%を下回るような状態においては、ヘパリンナトリウムの効きが不良であり、APTTを基準値の1.5~2.0倍に保つために2万単位/日以上を要した。ATⅢ活性値が70%前後に安定すると、1万単位台/日へとヘパリンナトリウムの漸減が可能となった。このATⅢ活性値を維持するために、週3回、1回あたり1500単位のATⅢ製剤の投与を要した。この間、下肢静脈エコーを繰り返し施行した。妊娠による体形の変化により詳細な観察は困難であったが新たな血栓形成は認めず、また血液検査上FDP/Dダイマーの上昇は認めなかった。

退院後の抗凝固療法としては、ワルファリンカリウム

表1：当院における血液検査所見

末梢血		生化学		免疫学的検査	
WBC	7300/μl	T-Bil	0.6mg/dl	fT3	3.3pg/ml
RBC	397×10 ⁴ /μl	AST	38IU/I	fT4	1.08ng/ml
Hb	11.2g/dl	ALT	74IU/I	TSH	0.01μU/ml
Hct	34.6%	LDH	127IU/I	抗TPO抗体	(-)
Plt	26.1×10 ⁴ /μl	γ-GTP	46IU/I	抗Tg抗体	(-)
		TP	6.5g/dl	TRAb定量	<1.0U/ml
凝固線溶系		Alb	3.3g/dl	LEテスト	(-)
(ヘパリン-ATⅢ製剤使用下)		BUN	7mg/dl	ANA定量	<40倍
PT	10.6sec	CRNN	0.37mg/dl	C3	127mg/dl
PT-INR	0.91	Na	137mEq/l	C4	26mg/dl
APTT	83.9sec	K	3.8mEq/l	CH50	49U/ml
Fib	475mg/dl	Cl	103mEq/l	抗ss-A抗体	(-)
ATⅢ	87.9%	血糖	88mg/dl	抗ss-B抗体	(-)
D-dimer	1.4μg/ml			抗dsDNA抗体	<10U/ml
PLG	103.7%			ループスアンチコアグラント	1.09
TAT	10.3ng/ml			c-ANCA	<10U/ml
PIC	0.4μg/ml			p-ANCA	<10U/ml
				抗カルジオリピン抗体	<8U/ml
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> ※前医のデータ（治療前） APTT 28.1sec ATⅢ活性 57% D-dimer 3.1μg/ml </div>					
先天性血栓素に関する検査					
プロテインC活性		91%		ATⅢ抗原定量	35mg/dl
プロテインC抗原定量		94mg/dl		可溶性フィブリン	(-)
(トータル)				モノマー複合体	
プロテインS活性		58%			
プロテインS抗原定量		86mg/dl			
(トータル)					

当院でのATⅢ活性値は正常化しているが、前医より抗凝固療法を継続中の値である。前医での血液検査では53%と著明に低下していた。

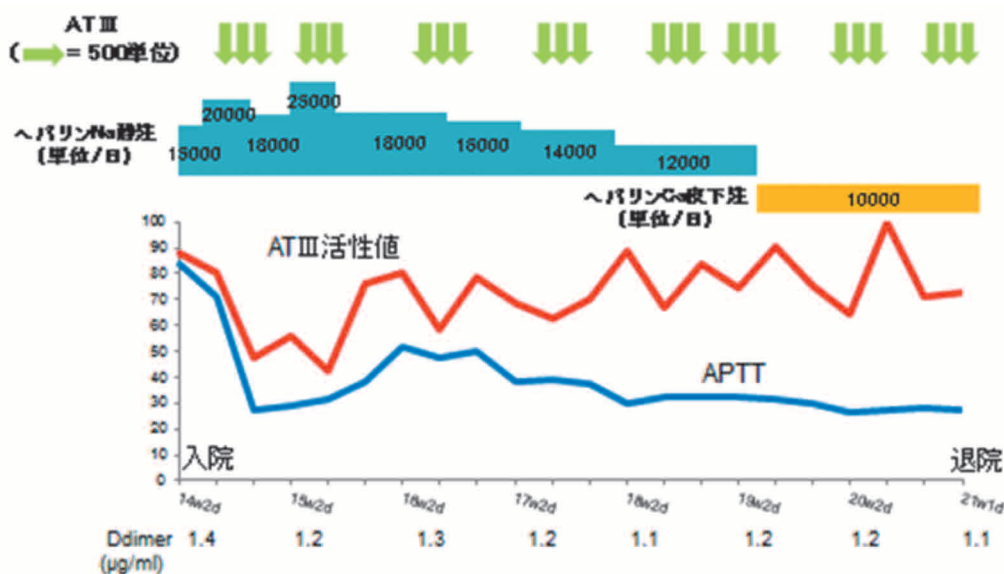


図8：当院紹介からヘパリンカルシウム皮下注射導入までの経過

は催奇形性の問題があるためヘパリンカルシウムの皮下注射を導入した。妊娠21週2日に一度退院となった。

上記治療と並行して、遺伝性を調べるため、両親の血液検査ならびに患者・両親の遺伝子検査を施行した(表2, 表3)。両親にはATⅢ活性値やATⅢ抗原定量値の異常はみられず、遺伝子検査も野生型であった。一方患者に関しては、染色体1q23-25に存在するATⅢ遺伝子において、ヘパリン反応部位をコードしているエクソン6内のコドン382がGCA (Ala)→ACA (Thr) とミスセンス変異をきたしていた。この変異はATⅢ欠損症Type II-RS型を起こしうる変異の一つとして報告され

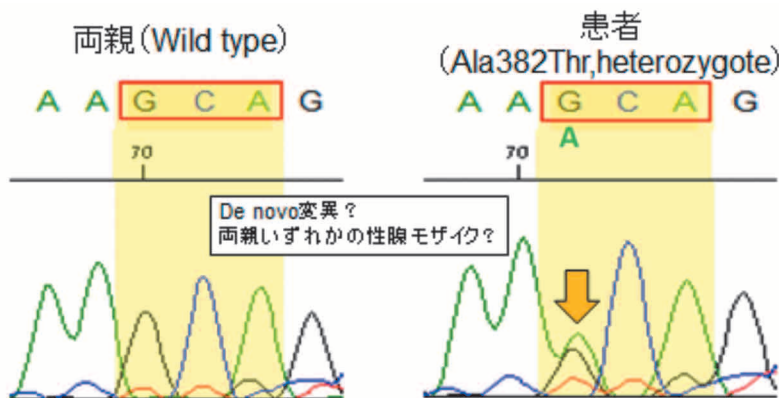
ている。ATⅢはC末端の反応部位がプロテアーゼによって切断され、それとプロテアーゼの活性中心が複合体を形成することでプロテアーゼ阻害活性を発揮するが、

表2：患者女性および両親のATⅢ活性値・ATⅢ抗原量の比較(検体材料は血清)

	ATⅢ活性 (%)	ATⅢ抗原量 (mg/dl)
患者	46	28.9
父親	99	29.7
母親	119	36.8

両親はATⅢ活性値・抗原量ともに正常であった。

表3：患者女性および遺伝子解析



患者に関して、染色体1q23-25に存在するATⅢ遺伝子内の、Exon6内のCodon 382にGCA (Ala)→ACA (Thr) のミスセンス変異を認める。両親はいずれも野生型であった。

この変異が存在すると、プロテアーゼとの安定した複合体が形成されないため阻害活性が低下する³⁾。以上の遺伝子解析より、患者は先天性 AT Ⅲ欠損症 Type II-RS (Reactive site type) と診断された。両親が正常なのにも関わらず、患者が本症を発症した原因としては、de novo 変異や両親いずれかの性線モザイクの可能性が考えられた。

＜周産期～出産後における経過 (図9)＞

以降、ヘパリンカルシウムの皮下注射を継続しながら産科婦人科の外来にて患者および胎児のフォローアップを行っていたが、妊娠20週での外来受診時、超音波検査にて胎児が正常位から骨盤位となっていることが判明した。よって帝王切開を行う運びとなり、妊娠37週3日で入院となった。AT Ⅲ欠損症において、帝王切開は血栓発症の契機となりうるため、入院後、十分量の AT Ⅲを補充し AT Ⅲ活性を102%とした。またヘパリンカルシウム皮下注射をヘパリンナトリウム持続静注に変更し、より厳密にコントロールできる状態とした。手術前日の夜よりヘパリンナトリウムを中止とし、妊娠38週0日に帝王切開を施行した。術後の大量出血は認めず、翌日よりヘパリンナトリウム持続静注を再開とし、術後7日目よりヘパリンカルシウム皮下注射に戻した。経過中出血傾向や静脈血栓症の発症を認めなかったため、術後8日目に

退院となった。退院後1ヵ月よりヘパリンカルシウム皮下注射からワルファリンカリウム内服への置換を開始した。

出生児に関しては、体重3070g (-0.07SD) と低体重を認めず、Apgar score (1分値) は8/10点と正常であった。また血液検査において、AT Ⅲ活性値は109%と正常であり、この児が先天性 AT Ⅲ欠損症に罹患している可能性は低いと考えられた。

考 察

非妊娠時と比較して、妊娠時には凝固能の亢進や子宮による下大静脈の圧迫により約4～5倍の深部静脈血栓症の発症リスクがある⁷⁾。また AT Ⅲ欠損症を有する患者は、非罹患者の約4～5倍の血栓症発症リスクを有する。この患者には AT Ⅲ欠損症に罹患しておらず、妊娠もしていない同年代の女性と比較して数十倍の深部静脈血栓症の発症リスクがあったと考えられる。AT Ⅲ欠損症合併妊娠においては、60%の症例が何らかの血栓症を発症し、その大半が妊娠前期での発症である⁸⁾。AT Ⅲ欠損症では一度血栓症を発症すると、抗凝固療法なしでは約6割の血栓症が再発し、また約4割の血栓症が肺塞栓症を合併するとの報告がある⁴⁻⁶⁾。本症例では妊娠前期に脳静脈洞血栓症を発症したものの、その直後からの

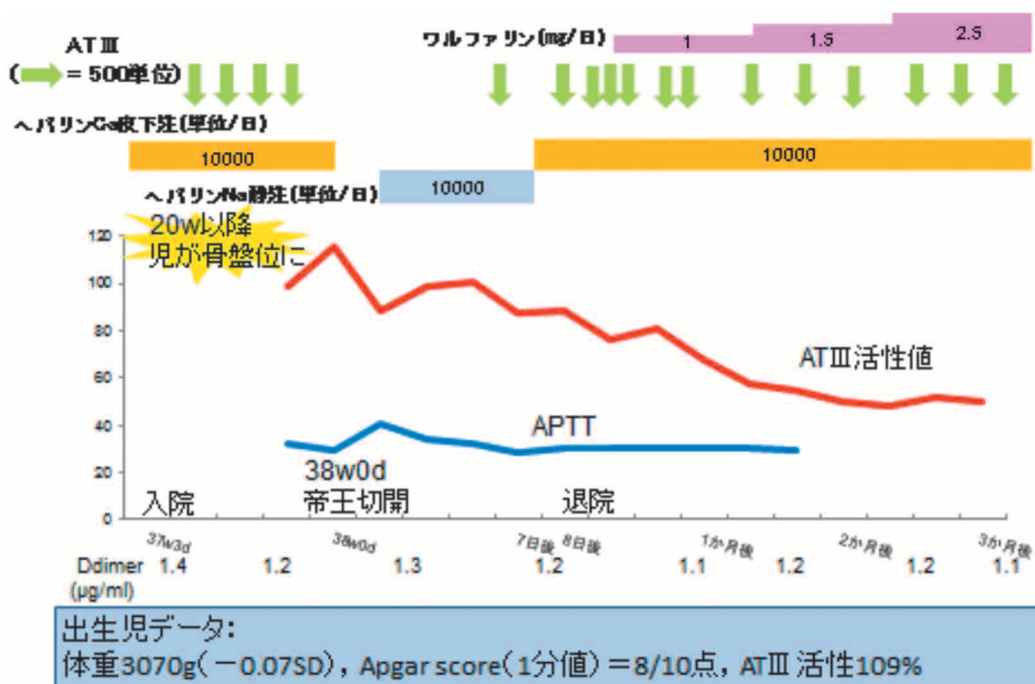


図9：周産期～出産後における経過

抗凝固療法およびATⅢ製剤の十分な補充を行うことにより、肺塞栓症を始めとする致死的な血栓症の再発の防止に貢献することができた。

ATⅢ欠損症を合併した妊娠では、不妊、流産、死産といった胎児合併症を有し、最終的に出産まで至らない例が多い。European prospective cohort on thrombophilia (EPCOT) study groupによる前向きコホート研究では、先天性血栓性素因を有さない妊娠女性を対照群とした時、患者群であるATⅢ欠損症を合併した妊娠女性では、流産は約1.7倍、死産は約5.2倍のリスクがあった。同研究では、出産に至らなかった例のうち terminationにより妊娠を終えた割合についても比較検討している。それによると、対照群が28.6%であったのに対し患者群は49.1%であった。ATⅢ欠損症合併妊娠において母体救命優先のために terminationを行うという選択が多くなされていることが窺えた⁹⁾。さらに、原因は未だ明らかでないが、幾つかの報告では出産に至った児に関しても子宮内発育遅延や新生児仮死の割合が多いとしている⁸⁾。今回、出生児に関しては子宮内発育遅延や新生児仮死などの所見を認めなかったが、母体に対する早期治療介入が、結果として胎児合併症の予防にも繋がったと推察された。

本症例に対する抗凝固療法には、ATⅢ製剤の併用が必要不可欠と考える。しかしATⅢ製剤の頻回な補充には費用がとて高額であること、ヒトパルボウイルス感染例が報告されていることなど幾つかの問題点がある。ATⅢ欠損症に対する確立した抗凝固療法やATⅢ製剤の補充の方法はまだ提唱されていないが、血栓症の急性期や、妊娠出産・手術などが予め分かっている例ではATⅢ活性値を70%以上に保った方が良いとされている。今回われわれも、血栓症の発症後や帝王切開前においては頻回のATⅢ製剤補充を行った。しかし出産後からはワルファリンカリウムを用いて抗凝固療法を行っており、ワルファリンカリウムの抗凝固作用にATⅢは関与しないため、定期的に各種画像診断や血液検査を行い、血栓症の再発が一定期間見られない場合にはATⅢ製剤の補充を漸減中止とする予定である。なお、第2子以降については、計画的な出産と抗凝固療法およびATⅢ補充療法が必須と考える。

結 語

妊娠を契機に脳静脈洞血栓症を発症し、先天性AT

Ⅲ欠損症との診断に至った一例を経験した。母体に対する早期からの抗凝固療法およびATⅢ製剤補充療法により、母体の致死的血栓症を防止しただけでなく、出生児の合併症も予防し得た。

文 献

- 1) Rosenberg, R. D., Damus, P. S.: The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J. Biol. Chem.*, 248: 6490-6505, 1973
- 2) 阪田敏幸, 松尾汎, 岡本章, 片山義章 他: プロテインCおよびアンチトロンビン欠乏症の度ならびに静脈血栓への関与. *日本血栓止血学会*, 11(5): 510, 2000
- 3) 辻肇: 先天性アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)欠損症. *日本血栓止血学会*, 12(1): 74-77, 2001
- 4) van Boven, H. H., Lane, D. A.: Antithrombin and its inherited deficiency states. *Semin. Hematol.*, 34(3): 188-204, 1997
- 5) van Boven, H. H., Vandenbroucke, J. P., Westendorp, R. G., Rosendaal, F. R.: Mortality and causes of death in inherited antithrombin deficiency. *Thromb. Haemost.*, 77(3): 452-455, 1997
- 6) Freiderich, P. W., Sanson, B., Simioni, P., Zanardi, S., *et al.*: Frequency of pregnancy related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann. Intern. Med.*, 125(12): 955-960, 1996
- 7) Heit, J. A., Kobbervig, C. E., Andra, J. H., Petterson, T. M., *et al.*: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.*, 143(10): 697-706
- 8) Sabadell, J., Casellas, M., Alijotas-Reig, J., Arellano-Rodrigo, E., *et al.*: Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Euro. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 149(1): 47-51, 2010
- 9) Preston, F. E., Rosendaal, F. R., Walker, I. D.: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia: European prospective cohort on thrombophilia (EPCOT). *Lancet*, 348: 913-6, 1996

A case of venous thrombosis due to congenital antithrombin III deficiency triggered by pregnancy

Eri Takagi¹⁾, Rie Ota¹⁾, Toshiyuki Niki¹⁾, Muneyuki Kadota¹⁾, Yutaka Kawabata¹⁾, Tomoya Hara¹⁾, Akira Takashima¹⁾, Mika Bando¹⁾, Sachiko Bando¹⁾, Tomomi Matsuura¹⁾, Takayuki Ise¹⁾, Jyunko Hocchi¹⁾, Yuka Ueda¹⁾, Kouji Yamaguchi¹⁾, Shuusuke Yagi¹⁾, Takashi Iwase¹⁾, Yoshio Taketani¹⁾, Noriko Tomita¹⁾, Hiroyuki Yamada¹⁾, Takeshi Soegi¹⁾, Tetsuzo Wakatsuki¹⁾, Masataka Sata¹⁾, Souichiro Nakayama²⁾, Kazutoshi Maeda²⁾, and Minoru Irahara²⁾

¹⁾*Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduated school, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Congenital antithrombin III (AT III) deficiency is an inherited autosomal dominant disorder. Patients often suffer from recurrent venous thromboses that are triggered by several occasions (operation, gestation, trauma, oral contraceptive drug etc.). Moreover, 60% of them are said to be associated with pulmonary embolism.

The patient of this report is 27-year-old pregnant woman in the first trimester. She felt pain in the back of her head and left auricle and presented with dyslexia and aphasia in late of March, 20XX. Getting CT brain scan, MRI brain scan, and blood sampling at the nearby hospital, she was suspected of having thrombosis of left sigmoid and transverse sinus due to AT III deficiency. Because she wanted to give birth to her first child without termination, she was referred to our hospital. We used heparin as the anticoagulant therapy because warfarin had the risk of teratogenesis. But in condition of low serum level of AT III activity, it didn't work effectively. So we also did frequent complement of AT III. Strict anticoagulant therapy resulted in better outcome for both the patient and her baby without fatal venous thromboses or fetal complications.

Key words : antithrombin III deficiency, thrombophilia, venous thrombosis, pregnancy