

妊娠中に深部静脈血栓症を発症し判明したプロテインC欠乏症の一例

吉川 純平, 鳥羽 真弘, 加藤 喜哉, 表 和徳, 南部 秀雄, 小梁川和宏,
高橋 雅之, 浅川 響子, 檀浦 裕, 松井 裕, 牧野 隆雄, 甲谷 哲郎

要 旨

症例は37歳女性。妊娠11週に左下肢の痛みと腫脹を自覚し、当科を受診した。下肢超音波検査で左外腸骨静脈から左総大腿静脈にかけて血栓を認め、また採血でD-dimerの高値を認め、深部静脈血栓症と診断し、入院となった。経胸壁心臓超音波検査では特に異常所見を認めず、肺動脈血栓塞栓症の合併は否定的であった。深部静脈血栓症の原因として先天性血栓性素因を疑い、抗凝固阻止因子の検索をおこなった。その結果、プロテインC活性が48%、プロテインC抗原量が44%と共に低下を認め、先天性プロテインC欠乏に妊娠による生理的凝固系亢進という要素が加わり発症した深部静脈血栓症と診断した。診断後は抗凝固療法としてヘパリンの投与を行い、発症6週目には血栓の消失を認めた。以後も経過は良好で、妊娠36週に母子ともに健康な状態で出産を終えた。

キーワード：深部静脈血栓症、プロテインC欠乏症

はじめに

深部静脈血栓症の基礎疾患の一つに先天性凝固異常症があり、Protein S 欠損症・Protein C 欠損症・アンチトロンビンIII 欠損症などが知られている。しかし、先天性凝固異常症は成年期まで無症状で経過する例も多く、その診断は比較的困難と考えられる。

今回我々は、妊娠中に深部静脈血栓症を発症し、その基礎疾患としてProtein C 欠乏症が認められた一例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例 37歳、女性

主訴 左下肢の痛みと腫脹

現病歴：2014年7月24日頃から左下肢の痛みと腫脹を自覚。症状の改善が認められなかったため、同月28日に近医受診。下肢血管超音波検査にて

左外腸骨静脈から左総大腿静脈にかけて血栓を認め、深部静脈血栓症と診断された。妊娠11週であり総合的加療目的で当科紹介となった。

既往歴：特記事項無し

生活歴：飲酒・喫煙なし

家族歴：高血圧；母・祖父母、脳梗塞；祖父内服薬：常用薬なし

搬入時現症：身長157cm、体重42.3kg、BMI17.1

意識清明、SpO₂ 98% (room air)、RR14/分

血圧119/68mmHg、脈拍80/分

胸部：心音・呼吸音に異常なし

四肢：左大腿腫脹あり、右大腿・両側下腿の腫脹なし、歩行時のみ左下肢痛み出現あり

Homan's sign陰性

血液生化学検査所見（表1）：

末梢血では白血球数の増加と貧血、生化学検査ではCRPの増加、凝固線溶検査でFibrinogen、FDP、D-dimerの上昇認めた。

経胸壁心臓超音波検査：

左室壁運動は正常、左室駆出率54.4%、左室拡

張末期径45.8mm、左室収縮末期径30mm、僧帽弁閉鎖不全(-)、肺高血圧(-)

下肢超音波検査(図1)：

長軸像で浅大腿静脈に直径6mmの血栓、左浅大腿静脈と深大腿静脈の分岐部から総大腿静脈に直径1.5cmの血栓を認めた。

表1 血液生化学検査所見

| | | | |
|--------|-----------|---------|-------------------------|
| ●生化学 | | ●CBC | |
| T-Bill | 0.5 mg/dl | WBC | 10,900 /mm ³ |
| γ-GTP | 20 IU/l | RBC | 374 万/mm ³ |
| ALP | 146 IU/l | MCHC | 35% |
| AST | 17 IU/l | Hb | 11 g/dl |
| ALT | 15 IU/l | Ht | 32% |
| LDH | 164 IU/l | Plt | 16万/mm ³ |
| TP | 7.1 g/dl | ●凝固線溶系 | |
| AMY | 47 IU/l | PT | 98% |
| CK | 17 IU/l | PT-INR | 1.01 sec |
| HbA1c | 5.6% | APTT | 26 sec |
| CRP | 2.6 mg/dl | Fib | 498 mg/dl |
| | | FDP | 32.2 μg/dl |
| | | D-dimer | 12.7 μg/dl |
| | | ATⅢ | 120% |

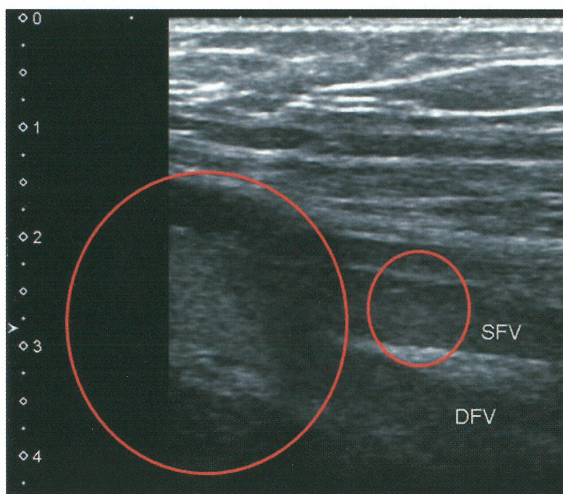


図1 下肢超音波検査
SFV：浅大腿静脈、DFV：深大腿静脈

入院後経過

下肢超音波検査所見より深部静脈血栓症と診断し、ヘパリン1日15,000単位持続注射を開始した。入院後、入院時に提出した抗凝固阻止因子の検査結果が届き、プロテインC活性とプロテインC抗原量の低下を認めた。血液内科にコンサルトしたところ、先天性プロテインC欠乏症と診断され、プロテインC欠乏症に妊娠での生理的な凝固系亢進という要素が加わり発症した深部静脈血栓症と診断した。ヘパリンの投与量はAPTTの値が正常値の1.5倍～2倍になるように1日15,000～18,000単位で調整した。以後、APTTの値のコントロールとしては良好でFDPとD-dimerの値は順調に低下し、入院後20日目からは退院へ向けてヘパリン自己皮下注射へと切り替えた。また同時に急性期の治療を終えたため弾性ストッキングの装着を開始した。

皮下注射に変更後はAPTTの低下が続き、1日20,000単位投与に変更したが、以後安定して経過し、42日目に退院となった。臨床経過を図2に示す。

退院後は、循環器内科と産婦人科に定期的に外来通院したが、経過は良好で発症から6週目に施行した下肢超音波検査では左大腿静脈や大伏在静脈の血流は良好で明らかな血栓は認められなかった。また妊娠36週に施行した造影CTでは骨盤内静脈内に明らかな血栓を疑う所見は無く、下大静脈フィルター留置はせず出産を行うこととなった。

その後、妊娠36週6日に前期破水し、当日ヘパリンの投与を中止、翌日には母子ともに健康な状態で出産を終えた。

出産4日目には、膀胱子宮窩に血腫を認め、ヘパリン自己注射を中止とした。また子宮内からの出血を繰り返し、出産21日目には子宮内膜除去術を施行した。

その後の採血でPT-INR、FDP、D-dimerは問題なく、自宅退院となった。

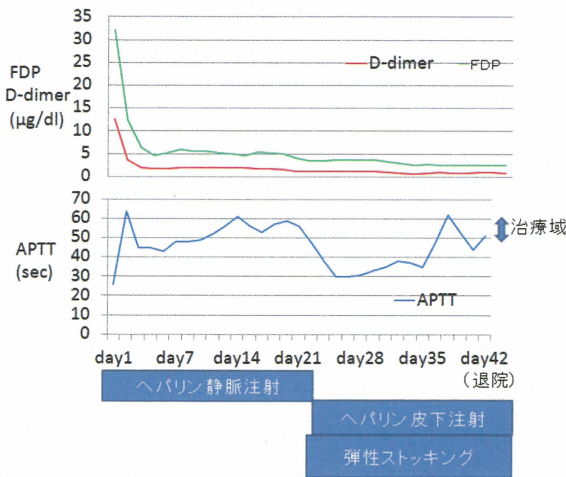


図2 臨床経過

表2 先天性凝固因子低下症患者の静脈血栓症発症比率

| Thrombophilia | Odds Ratios (95% CI) |
|---|---------------------------|
| Factor V Leiden - homozygosity | 34.40 (9.86, 120.05) |
| Factor V Leiden - heterozygosity | 8.32 (5.44, 12.70) |
| Prothrombin gene mutation - homozygosity | 26.36 (1.24, 559.29) |
| Prothrombin gene mutation - heterozygosity | 6.80 (2.46, 18.77) |
| Protein C deficiency | 4.76 (2.15, 10.57) |
| Protein S deficiency | 2.19 (1.48, 6.00) |
| Antithrombin deficiency | 4.76 (2.15, 10.57) |
| Methylene tetrahydrofolate reductase C677T - homozygosity | 0.74 (0.22, 2.48) |
| Antiphospholipid antibodies | 15.8 (10.9, 22.8) |

考 察

本症例は妊娠中の女性が深部静脈血栓症を発症し、血栓性素因の検索で先天性プロテインC欠乏症であると判明した症例であった。

プロテインCはビタミンK依存性タンパクで主に肝臓で一本鎖糖蛋白として合成されるが、腎臓や精巣においても産生され、尿中や精液中にも存在すると報告されている。血液凝固の過程で生成されたトロンビンと血管内皮細胞上のトロンボモデュリンとの複合体によって活性化されると、プロテインSを補酵素として活性化第V、VIII因子を選択的に不活化し、凝固カスケードにnegative feedbackをかける重要な抗凝固因子である。し

たがって先天性プロテインC欠乏症の患者は過凝固状態を呈することになり、45歳までに保因者の50%が血栓症を発症し、多くは思春期から青年期にかけて深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、腸間膜静脈血栓症を反復するといわれている¹⁾。表2は先天性凝固因子低下症の静脈血栓症発症比率を示したもので、プロテインC欠乏症はオッズ比で4.76倍という結果になっている²⁾。静脈血栓塞栓症のリスク因子は血栓の形成における3つの大きな要因、凝固能亢進・静脈血うっ滞・静脈壁損傷からなるウィルヒョーの3因子で説明される。このうち妊婦は、凝固能が出産に備え亢進しており、また妊娠子宮により腸骨静脈、下大静脈が圧迫されていることや、つわりにより脱水傾向であることから静脈血うっ滞もみられ非常に血栓の形成しやすい状態であるといえる。

本症例は過凝固状態である先天性プロテインC欠乏症の患者が、妊娠という生理的に凝固機能の亢進した状態となり、深部静脈血栓症を発症したと思われるケースであった。

妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症した場合の治療としては、深部静脈血栓症のみでまだ肺血栓塞栓症を合併していない時は抗凝固療法、特にワルファリンは胎児への催奇性があり、ヘパリンが第一選択となる。血栓溶解療法は発症直後には確かに有効ではあるが、妊娠中に投与すると出血や常位胎盤早期剥離の危険性があるため、深部静脈血栓症のみの場合は、妊婦への投与は原則として行わない。循環動態が安定しているが、残存する深部静脈血栓症がある場合には、下大静脈フィルター留置が考慮される³⁾。ただ、妊娠といった生理的過凝固状態の負荷が一時的におこった結果の発症であることから、肺血栓塞栓症予防のための永久型下大静脈フィルター留置は推奨されない。また、一時的な下大静脈フィルター留置に関しても約20%程度に感染、血栓形成などの合併症がある⁴⁾ことから、その留置は慎重に行い、①妊娠34週前後での器質化していない遊離血栓の存在、②ヘパリン抵抗性血栓の存在、③抗凝固療法が困難である例、などが対象となる⁵⁾。本症例では妊娠36週で施行した造影CTで、骨盤内静脈を含め静脈には血栓は認めず、下大静脈フィルターの留置は行わなかった。

結 語

先天性血栓性素因合併の妊婦では、妊娠を契機に深部静脈血栓症を発症することが多い。本症例では妊娠中の深部静脈血栓症の発症から先天性血栓性素因を疑い、診断に結び付けることができた。血液内科、産婦人科医師の介入により母子ともに健康な状態で出産を終える事ができた症例である。

参考文献

- 1) Andra HJ: Pregnancy-associated thrombosis. *ASH Education Book* 2009 ; 1 : 277-295.
- 2) Bagaria SJ, Bagaria VB: Strategies for Diagnosis and Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy. *J Pregnancy*. 2011 ; 5 : 1-7.
- 3) Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, et al: Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2015 ; 191 : 106-111.
- 4) Teata S, Passamonti SM, Paoletti, O, et al: The “Pregnancy Health-care Program” for the prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Intern Emerg Med* 2015 ; 10 : 129-134.
- 5) Bleau N, Patenaude V, Abenhaim HA: Risk of Venous Thromboembolic Events in Pregnant Patients With Autoimmune Diseases A Population-Based Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014 ; 2 : 171-183.

A case of inherited protein C deficiency diagnosed
after the onset of deep vein thrombosis during pregnancy

Junpei Yoshikawa, Masahiro Toba, Yoshiya Kato, Kazunori Omote, Hideo Nanbu,
Kazuhiro Koyanagawa, Masayuki Takahashi, Kyouko Asakawa, Yutaka Dannoura,
Yutaka Matsui, Takao Makino, Tetsuro Kohya

Department of Cardiovascular Medicine, Cardiovascular Center, Sapporo City General Hospital

Summary

A 37-year-old female who was in the eleventh week of pregnancy had pain and swelling of the left lower limb. Since her serum level of D-dimer was high and ultrasonography showed thrombi in her left external iliac and common femoral veins, she was diagnosed with deep vein thrombosis. Echocardiography showed no abnormal findings, suggesting that she was not suffering from pulmonary thromboembolism. We examined whether she had hereditary thrombophilia and found that her serum protein C activity and protein C antigen level were reduced to 48% and 44%, respectively. We diagnosed her with inherited protein C deficiency and thought that both inherited protein C deficiency and hypercoagulability induced by pregnancy led to the onset of deep vein thrombosis. After the diagnosis, unfractionated heparin was administered to her and thrombi in both her left external iliac and common femoral veins disappeared 6 weeks after the onset. She was delivered of a baby in the 38th week of pregnancy with no complications.

Keywords: deep vein thrombosis, protein C deficiency