

2 周産期肺血栓塞栓症

芹川 武大

新潟大学大学院医歯学総合研究科
遺伝子制御講座生殖器官制御分野

Perinatal Pulmonary Thromboembolism

Takehiro SERIKAWA

*Division of Obstetrics and Gynecology,
Department of Molecular Genetics,
Graduate School of Medical and Dental Science, Niigata University*

要 旨

近年わが国でも妊産婦に深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症が増加している。妊娠中は血栓症が生じやすく、妊娠そのものがリスク因子であると認識することが重要である。発症頻度は、全分娩に対し0.014%であり、帝王切開分娩は経膈分娩に比べて約7.7倍の発症率である。当科においても帝王切開の頻度が増えており、2003年度には全分娩349件に対し、帝王切開が90件、25.8%と20%を超え、今後益々注意が必要である。従来、院内で策定されたガイドラインに基づき術後肺血栓塞栓症予防策を講じており、リスク因子が産科にあてはまらないものも見られたが、このたび日本血栓止血学会や日本産科婦人科学会などが新たにガイドラインをまとめ、産科独自のリスク分類を発表した。さらにリスク因子も産科特有なものが挙げられ、今後は、産科独自のリスク分類に従い対応することがより合理的であると思われる。肺塞栓は一度発症すると致命的となることが多いことから、分娩・誕生の喜びを提供する周産期領域においては、妊産婦全例を血栓症発症リスクがあるものと認識し、適切な肺塞栓に対する予防対策が十分に取られることが重要である。

キーワード：周産期, 肺血栓塞栓症, 深部静脈血栓症, 予防ガイドライン

はじめに

近年、わが国でも周産期における深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症が増加傾向にあり、肺塞栓症による患者の死亡が大きな問題となっている¹⁾。これは、出産の高齢化、帝王切開分娩の頻度の増加、および食生活や生活習慣の欧米化による肥満女性

の妊娠率の上昇などの後天性血栓症素因(acquired thrombophilia)のリスクファクターが影響していると思われる。

妊娠中は以下の理由で下肢深部静脈血栓症、さらには肺血栓塞栓症が生じやすくなっている²⁾。
1) 血液凝固能の亢進, 線溶能の低下, 血小板の活性化により, 生理的過凝固状態となっている,

Reprint requests to: Takehiro SERIKAWA, M.D.
Division of Obstetrics and Gynecology
Graduate School of Medical and Dental Science
Niigata University
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科産科婦人科学教室
芹川 武大

2) 女性ホルモンの静脈平滑筋弛緩作用により静脈のうっ滞が起こる, 3) 増大した妊娠子宮による腸骨静脈・下大静脈の圧迫や, 子宮からの静脈還流量の増加による外腸骨静脈の還流低下, 特に左総腸骨静脈は右総腸骨動脈の後方を交差するため圧迫を受け, 血流障害を生じる. そのため, 左下肢に血栓症が好発する, 4) 帝王切開などの手術操作による総腸骨静脈領域の血管（特に内皮）障害に手術侵襲による血液凝固能の亢進, 血液濃縮による血液粘性の亢進, および術後の臥床による血液うっ滞, などである. そもそも妊婦はPre-DIC状態と考えられており¹⁾, 血液凝固系異常には十分注意をする必要があるが, 妊婦における深部静脈血栓症の頻度は, 非妊時の女性と比較して約5倍上昇することから³⁾, 周産期医療, 特に妊婦は全例血栓症のリスク患者として扱うことが必要がある.

周産期における肺塞栓の頻度

国内における周産期における肺血栓塞栓症の頻度は, 日本産婦人科新生児血液学会がまとめた集

計では, 全分娩に対し0.014% (39/281,595), 経陰分娩では0.006% (14/227,318), 帝王切開分娩では0.046% (25/54,277)であった⁴⁾. 帝王切開分娩後の発症率は経陰分娩の7.7倍であり, 帝王切開術が周産期における肺血栓塞栓症のリスクであることが分かる. 国内のその他の施設でも頻度は0.01-0.05%とほぼ同様の数値であった⁵⁾⁻⁸⁾. 欧米での頻度は分娩1000~2000に1件²⁾, 則ち0.05~0.1%であり, 国内における発症率が欧米でのそれに近付きつつあることが数値の上からも理解できよう.

一般的に帝王切開率は年々増加してきていると言われている. 当科においても1998年から2002年まで19.6%から16.4%と減少傾向にあったが, 昨年は25.8%と初めて20%を超え(表1), 周産期領域における肺塞栓症の発症予防に益々注意が必要である. しかしながら, 帝王切開の頻度は増えているが, 当院の「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン」に従い弾性ストッキングの装着や早期離床の徹底等, 以前にも増して徹底して対応している. 当科における1999年以降の深部静脈血栓症, 肺血栓塞栓症の発症例を表に示す(表2).

表1 当科における帝王切開率の推移

年	総分娩数	帝王切開数	帝王切開率
2003	349	90	25.8%
2002	422	69	16.4%
2001	351	60	17.1%
2000	358	64	17.9%
1999	347	66	19.0%
1998	398	78	19.6%

周産期領域におけるリスクファクター

ハイリスク妊婦と考えられるのは, 日本血栓止血学会や日本産科婦人科学会等から推薦された作成委員により策定され, この1月に発刊された「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン」⁹⁾によると, 静脈血栓塞栓症の家族歴・既往歴, 抗リン脂質抗体陽性, 肥満・

表1 当科における深部静脈血栓症および肺血栓閉栓症発症例

症例	年齢	妊娠分娩歴	発症時期	妊娠週数	分娩様式	産科異常	リスク因子	BMI	発症部位
1	32	2妊2産	産褥	26週3日	帝王切開	子宮内胎児発育遅延	抗リン脂質抗体症候群	22.5	下肢
2	38	5妊0産	産褥	42週0日	経陰分娩	不妊症, 高年初産	なし	24.9	下肢
3	30	0妊0産	産褥	37週0日	骨盤位分娩	双胎, 切迫早産	長期臥床	26.5	下肢, 肺
4	32	1妊1産	産褥	37週3日	吸引分娩	双胎, 切迫早産	長期臥床	25.0	下肢
5	29	1妊1産	12週	37週3日	骨盤位分娩	切迫流産	なし	23.2	下肢
6	28	1妊1産	16週	39週4日	吸引分娩	前回帝切後大腿静脈血栓症	血栓症既往	26.7	大腿
7	36	6妊3産	15週	38週5日	経陰分娩	前回帝切後大腿静脈血栓症, 妊娠中毒症	血栓症既往, 長期臥床	27.8	大腿

表3 産科領域における静脈血栓閉塞症の予防

リスクレベル	産科領域	予防法
低リスク	正常分娩	早期離床および積極的な運動
中リスク	帝王切開術（高リスク以外）	弾性ストッキング あるいは 間欠的空気圧迫法
高リスク	高齢肥満妊婦の帝王切開術 静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の経膈分娩	間欠的空気圧迫法 あるいは 低用量未分画ヘパリン
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の帝王切開術	低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用 あるいは 低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用

高齢妊娠等の帝王切開術後、長期安静臥床（重症妊娠悪阻、卵巣過剰刺激症候群、切迫流産、重症妊娠中毒症、前置胎盤、多胎妊娠などによる）、常位胎盤早期剥離の既往、著明な下腿静脈瘤など、とされている。肥満について、小林は妊娠後半期のBMIが28以上と定義している²⁾。当科の特徴として、習慣流産の原因である抗リン脂質抗体陽性、不妊治療に伴う高齢妊娠および卵巣過剰刺激症候群、切迫早産による長期臥床等ハイリスク妊婦が多く、妊娠中及び分娩後の徹底した血栓症予防対策を行う必要がある。

周産期領域における予防対策

前述の「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン」では、リスクを低～最高まで4段階に分類し、それぞれの予防方法が呈示された（表3）。当科では従来当院の「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン」を基に対応してきたが、これは第6回 American College of Chest Physicians（ACCP）Consensus Statementの示した一般外科手術後の静脈血栓塞栓症予防のガイドライン¹⁰⁾が基本であり、手術侵襲度を基に対応が求められたものである。しかしながら、わが国独自の分類法は産科領域のものも作成され、正常妊娠も「低リスク」と分類し、妊娠例全てに血栓症発症リスクが存在するとの考え方に立脚しており、今後はこの分類に基づき対応していくことが望ましいと考える。

4段階に分けたリスクレベルは、上記のリスク

ファクターを持つ場合には、それだけでリスクレベルを1段階以上上げることが考慮すべきとしている。その他、産科の特徴的な予防法として、帝王切開時手術体位はできるだけ碎石位を避け、仰臥位で行うべきである⁴⁾。

欧米では予防的ヘパリン療法として低分子量ヘパリンが、出血や血小板減少（Heparin induced thrombocytopenia）等の副作用が少ないことや、血液凝固モニタリングの必要性も低いため頻用されているようであるが、わが国では血栓症に対する予防投与は未承認であることから適応外使用となり、仮に副作用が発症した場合、医薬品副作用被害救済制度が適応されない可能性があることから投与に当たっては十分なインフォームドコンセントが必要である。従って、原則としては術後あるいは分娩後6～12時間以内に止血を確認してから未分画ヘパリンを使用することとなる。また低分子量ヘパリンは、妊婦に対する投与が禁忌とされていることも十分留意する必要がある。

妊娠中における予防法としては、切迫早産や妊娠中毒症等、長期臥床が必要な妊婦には、ベッド上での下肢の運動を積極的に勧める。しかしながら、絶対安静の場合は弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法を妊娠中から行う。また、先天性血栓性素因、抗リン脂質抗体陽性、静脈血栓塞栓症既往歴を有する妊婦に対しては、妊娠中からの未分画ヘパリン5000単位皮下注射1日2回の予防的投与が勧められている。ヘパリンについては、妊婦に対する安全性はあまり問題とされておらず、また母乳移行はないとされている¹¹⁾。

周産期領域における治療

深部静脈血栓症が発症した場合、抗凝固療法が第一選択であり、未分画ヘパリンを使用する。ワルファリンについて、当科では従来深部静脈血栓症合併妊婦に対し十分なインフォームドコンセントを行い、肺血栓塞栓症発症予防として妊娠12週以降から妊娠35週まで使用¹²⁾していたが、胎児の催奇形性の問題もあり妊婦は禁忌となっている¹³⁾ことから、やむを得ない場合を除き原則使用しない方針とした。

肺血栓塞栓症を合併した場合には、ICUでのSwan-Ganzカテーテル留置等呼吸循環動態管理などの集学的治療に加え、抗凝固療法の他に血栓溶解療法も必要となるが、保険適用にはなっていない。一時的な下大静脈フィルター挿入の有効性についての報告も見られるが、十分なエビデンスはなく、十分なインフォームドコンセントが必要であり、また未分画ヘパリンの併用が必要である。外科的治療法としては、直達式肺塞栓除去術や血栓吸引療法等が行われる。

まとめ

肺塞栓症は一度発症すると短時間で呼吸停止・心停止に至り致命的となることが多く、産褥期に肺塞栓症が起ると、分娩・誕生の喜びから一転して母体死亡といった悲しみへと事態は一変する。従って、周産期領域において適切な肺塞栓に対する予防対策が十分に取られることが重要である。

文献

- 1) 高桑好一, 田中憲一: 産婦人科領域における凝固・線溶系異常—総論—. 産婦実際 53: 483-488, 2004.
- 2) 小林隆夫: 妊娠と血栓症. 周産期医学 33: 192-196, 2003.
- 3) ACOG practice bulletin: Thromboembolism in pregnancy. Int J Gynecol Obstet 75: 203-212,

2001.

- 4) 小林隆夫: 深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防と治療. 周産期医学 33: 991-995, 2003.
- 5) Chisaka H, Utsunomiya H, Okamura K and Yaegashi N: Pulmonary thromboembolism following gynecologic surgery and cesarean section. Int J Gynecol Obstet 84: 47-53, 2004.
- 6) 三井真理, 永石匡司, 正岡直樹, 山本樹生: 産婦死亡の原因としての血栓性肺塞栓症. 産婦世界 56: 157-162, 2004.
- 7) 竹田善治, 中林正雄: 分娩後・帝王切開術後肺塞栓症予防. 周産期医学 33: 1477-1481, 2003.
- 8) 竹田 省: 産科領域での静脈血栓症, 肺塞栓症の実態. 産と婦 68: 459-464, 2001.
- 9) 小林隆夫: 血栓症学会のガイドライン. 産婦世界 56: 163-168, 2004.
- 10) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA and Wheeler HB: Prevention of venous thromboembolism. Chest 119: 132S-175S, 2001.
- 11) 田中憲一, 佐藤 博, 高桑好一, 田村正毅, 増田寛樹: スキルアップのための妊婦への服薬指導, 1版, 南山堂, 東京, pp264-265, 2003.
- 12) 西野幸治, 石井史郎, 東野昌彦, 富田雅俊, 高桑好一, 田中憲一, 榛沢和彦, 諸 久永: 永久下大静脈フィルターの設置により分娩管理した深部静脈血栓症合併妊娠の一例. 日産婦新潟地方部会誌 84: 33-36, 2000.
- 13) 田中憲一, 佐藤 博, 高桑好一, 田村正毅, 増田寛樹: スキルアップのための妊婦への服薬指導, 1版, 南山堂, 東京, pp303-306, 2003.

司会（布施） 妊婦であるということ自体が肺塞栓症のリスクになるということだったので、ただいまの発表に対して質問、ご意見などありませんでしょうか。それでは私のほうから2点ほど質問させていただきます。1つめは産褥期のほうがより肺塞栓症のリスクが高くなるのお話だったのでこれはどのように理解したらよいのでしょうか。

芹川 私の印象なのですが、妊娠中は絶対安静の方以外は買い物をなさったりしているのに対して産褥期には疲労のために横になっていることが多いということがあります。加えて、元々ある妊娠中の過凝固状態が出産に伴う出血などで脱水になることでさらに増強され

ることが関係すると思われます。

司会(布施) もう1つは先生のお話にもあったガイドラインの中のハイエストリスク、例えば抗リン脂質抗体症候群など非常に血栓を起こしやすい人に対してヘパリンを使った経験、またはそれに対するご意見などありましたらお願いします。

芹川 大学ではヘパリンを当初から投与した経験というのは無いのですが、アスピリンを用いた経験はあります。しかしアスピリンは添付文書に投与は出産12週前までつまり妊娠28週までという縛りがあります。ですので一応28週でやめます。しかし、そこはリスクをお話してほとんどの患者さんは内服継続を希望されるのですが、添付文書に書かれている以上適応外で保険給付の対象にならなくなってしまうので、そういうことも含めて同意を得た上で投与を継続しています。ヘパリン

については分娩前にはありませんが、分娩後には積極的に投与しています。

司会(布施) 分娩前にヘパリンを使うことに関して先生のご意見はどうでしょうか。

芹川 私はもしフラグミンが使えるのであればそれを用いるべきだと思います。というのは、ヘパリンの副作用として出血がありますので、例えば帝王切開後にヘパリンを用いる場合でも術後2、3時間出血が無いことを確認した上で投与しています。フラグミンであれば出血が無いので、これを分娩前に使えればと思います。ただ、現在フラグミンは妊婦に対して禁忌なのでそこは難しいところだと思います。

司会(布施) ありがとうございます。他には何かございませんでしょうか。それでは先生どうもありがとうございました。