

プロテインS低値を示し、常位胎盤早期剥離を2回反復した1例

A Case of Recurrent Abruptio Placentae in a Women with Low Free Protein-S Level

京大産婦人科、同第1内科[#]

慶徳美保、伊東宏晃、中山貴弘、福岡正恒、佐川典正、森 崇英、高山博史[#]

Department of Obstetrics and Gynecology, First Division Department of Medicine[#], Kyoto University Faculty of Medicine.

Miho KEITOKU, Hiroaki ITOH, Takahiro NAKAYAMA, Masatsune FUKUOKA, Norimasa SAGAWA, Takahide MORI, Hiroshi TAKAYAMA[#]

序文

プロテインCは凝固第Va因子、第Ⅷa因子を不活化する凝固抑制物質であり、プロテインSはプロテインCの凝固抑制作用を補酵素として触媒的に律速する。プロテインC欠損症、プロテインS欠損症の患者では血栓症を発症しやすい¹⁾。凝固抑制物質の一つであるプロテインC活性が先天的に欠損しているプロテインC欠損症では血栓症のみならず胎盤梗塞、子宮内胎児死亡、子宮内胎児発育遅延や常位胎盤早期剥離を合併することが報告されている^{2,3)}。妊婦のプロテインS活性が異常に低値である場合プロテインC欠損症の妊婦と同様に胎盤梗塞や常位胎盤早期剥離などを合併する可能性が考えられる⁴⁾。今回我々は、常位胎盤早期剥離を連続2回反復し、次の妊娠においてプロテインS活性が低値を示した症例を経験したので、既往の常位胎盤早期剥離とプロテインS活性が低値を示した事との関連について文献的考察を加えて検討した。

症例

34歳、3回経妊、3回経産婦

【既往歴】特記すべきことなし。 血栓症なし。

【家族歴】父に糖尿病、祖母に肝臓癌。 血栓症なし。

【妊娠歴】

①26歳、妊娠40週、3390g男児 経膈分娩

②28歳、妊娠31週に常位胎盤早期剥離を来とし、1586gの女児を経膈分娩したが児は生後3日目に死亡した。

③29歳、妊娠33週に再び常位胎盤早期剥離を来し緊急帝王切にて1870gの女児を分娩したが、児は脳性麻痺となっている。

以上の妊娠経過中妊娠中毒症徴候は認めなかった。

【今回の妊娠経過】

妊娠9週、過去2回の常位胎盤早期剥離の既往があったため、妊娠・分娩の管理目的で当科に紹介された。初診時、末梢血、生化学検査、出血時間等は正常であり、妊娠19週にプロテインS活性が46%と低値を示したが他の凝固能検査は正常であった。また、全前置胎盤でありかつ過去2回の常位胎盤早期剥離の既往があったため、妊娠25週より入院管理し、予防的にリトドリンを投与した。表1に今回の妊娠経過におけるプロテインC活性、プロテインS活性およびプロテインS抗原量の推移をまとめた。プロテインS活性は妊娠週数とともに徐々に低下し妊娠32週には29%まで低下したが、全前置胎盤であったため抗凝固療法は施行せず慎重に経過を観察し、妊娠35週に選択的帝王切にて2390g女児をアプガー1分値9点で分娩した。産褥48日にプロテインS活性は84%となり正常化した。

妊娠	プロテイン S活性	プロテイン S抗原量	プロテイン C活性
19週4日	46%		116%
24週1日	46%	69%	
25週3日	60%		113%
26週5日	51%		
27週5日	40%		
29週4日	33%		
31週4日	36%		
32週6日	29%	47%	
34週2日	32%		
産褥32日	50%		
産褥48日	84%	81%	

考察

プロテインC欠損症合併妊婦は血栓症のみならず常位胎盤早期剥離、子宮内胎児死亡や子宮内胎児発育遅延などを合併することが報告されている^{2,3)}。Kemkes⁵⁾らは正常妊婦においてプロテインC活性は低下しないが、プロテインS活性は正常域の約50%まで低下するとしている。プロテインSはプロテインCの凝固抑制作用を補酵素として触媒的に律速することから、妊娠中にプロテインS活性が異常に低値となれば、プロテインC欠損症合併妊婦と同様に血栓を形成しやすくなり常位胎盤早期剥離、子宮内胎児死亡や子宮内胎児発育遅延などを合併すると考えられる。実際Tharakan⁶⁾らは妊娠20週には61%であったプロテインS活性が妊娠31週には10%まで低下しヘパリン療法を施行したにもかかわらず胎盤に梗塞を来し妊娠31週に緊急帝王切開となった症例を報告している。本症例の今回の妊娠ではプロテインS活性は妊娠19週には46%であり妊娠32週には29%まで低下したが、特に妊娠経過に異常を認めず胎盤の組織学的検討でも血栓などの所見を認めなかった。さらに、本症例では産後48日に

プロテインS活性は80%に回復しており、典型的なプロテインS欠損症とはいえない。一方、肝機能障害やワーファリン投与によるプロテインS生成の低下、DICやネフローゼによるプロテインS消費亢進・喪失、SLEなどの炎症性疾患や悪性疾患によるプロテインS結合蛋白の増加、妊娠やホルモン置換療法によるエストロゲン濃度の上昇など様々な因子により後天的にプロテインS活性が低下することが知られている^{6,7)}。これらから、本症例では何らかの機序により妊娠中にプロテインS活性が正常妊娠経過による低下よりさらに低下した可能性が示唆される。すなわち、前2回の妊娠においてプロテインS活性が何らかの原因により今回の29%よりさらに低下して胎盤梗塞を来し常位胎盤早期剥離を反復した可能性が考えられる。非妊時に特に血栓傾向のない妊婦が原因不明の常位胎盤早期剥離を合併した症例の中には妊娠中にプロテインSが過剰に低下する症例が含まれている可能性が示唆される。しかしながら、妊娠中にプロテインS活性がどこまで低下すれば血栓形成などの障害が生ずるのか詳細は明らかではない。今後、原因不明の常位胎盤早期剥離症例においてプロテインS活性を測定し症例を重ねて検討する必要がある。

文献

1. Zoller B, et al. Lancet 343: 1536, 1994
2. Brenner, B. et al. A J Obstet Gynecol 157: 1160, 1987
3. Bertault, D. et al. Br J Obstet Gynecol 98:934, 1991
4. Rose PG et al. Am J Obstet Gynecol 155:140, 1986
5. Kemkes-Matthes, B. Clin Investig 70: 529, 1992
6. Tharakan, T. et al. Am J Obstet Gynecol 168: 141, 1993
7. Takahashi H et al. Clinica Chimica Acta 182:195, 1989