

〈4〉日本人女性におけるエストロゲン曝露による活性化プロテインC凝固制御系の変化と血栓性素因に関する研究

Thrombophilias and the change of activated protein C system affected by estrogen in Japanese women

国立循環器病研究センター周産期・婦人科部 三好 剛一

【目的】

近年、低用量ピル（OC）内服患者における血栓症が大きな社会問題となっている。本研究では、日本人女性における OC 内服前後の凝固制御因子の動態を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2014年8月～2016年10月までに登録された新規のOC内服予定の日本人女性394名を対象として、プロテインS（PS）、プロテインC（PC）、アンチトロンビン（AT）の抗原量・活性、PT、aPTT、D-dimerを測定し、全例でPS徳島変異を検索した。OC内服前と内服後15～21日目に採血し比較検討した。OCの種類（第1～4世代）による影響についても解析した。

【結果】

平均年齢29.5歳、BMI20.4、喫煙率11.7%、O型30.0%、血栓症の家族歴2.3%であった。PS徳島変異が6例（1.5%）で同定された。PC抗原量を除き、OC内服後に有意な変化を示し、PS抗原量・活性は低下、PC活性は上昇、AT抗原量・活性は低下した。PT-INR、aPTTは低下。D-dimerは上昇し19.9%で異常値（ $>1.0\ \mu\text{g/mL}$ ）を呈し、3例で静脈血栓症が確認された。PS徳島変異陽性例では、正常例と比べ、PS活性が有意に低値であったが、その他の項目では差を認めなかった。

OCの世代による凝固制御因子の変化を、年齢・BMI・喫煙・O型・血栓症の家族歴・PS徳島変異の有無で調整して検討したところ、第3、4世代において、有意にPS抗原量・活性が低下、PC抗原量・活性が上昇したが、AT抗原量・活性は差を認めなかった。

【考察】

OCによってAPC抗凝固機構のみでなくAT抗凝固機構にも早期より抑制作用が働くことが確認された。OC関連血栓症が3周期（3ヶ月）までに発生しやすいことを裏付ける結果であった。OCの種類による影響は、エストロゲン含有量だけでなくプロゲステロンの種類（世代）も考慮する必要があると考えられた。

【結論】

OC内服1周期目の時点で既に凝固制御因子の抑制が生じており、今回の結果からも内服早期より血栓症への注意が必要と考えられた。特にPS徳島変異陽性例では、PS活性が有意に低く注意を要すると考えられた。

参考文献

1. 三好剛一, 根木玲子. 深部静脈血栓症合併妊娠における分娩時の一時的な大静脈フィルターの評価. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 26 卷 2 号: 1-7, 2017