

1) 論文種別：症例報告

2) 論文タイトル：先天性プロテイン S 欠乏症の妊娠初期患者に生じた脳主幹動脈閉塞に対して機械的血栓回収療法を施行した 1 例

3) 著者名：吉田 正太、宮腰 明典、新井 大輔、川那辺 吉文、佐藤 幸

4) 所属施設・部署：静岡県立総合病院 脳神経外科

5) 連絡著者の氏名・連絡先（所属施設/部署名，住所，電話番号，メールアドレス）

吉田 正太

静岡県立総合病院 脳神経外科

〒420-8527 静岡県静岡市葵区北安東4丁目27-1

電話番号：054-247-6111

メールアドレス：zbsheu48@gmail.com

6) キーワード：stroke, thrombectomy, pregnancy, protein S, tissue plasminogen activator

7) 宣言

『本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌「Journal of Neuroendovascular Therapy(脳神経血管内治療)」に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを制約致します。』

先天性プロテイン S 欠乏症の妊娠初期患者に生じた脳主幹動脈閉塞
に対して機械的血栓回収療法を施行した 1 例

要旨

目的：妊娠期の主幹動脈閉塞は母子に対し重大な影響を及ぼす。先天性プロテイン S 欠乏症を伴った妊娠患者に対し機械的血栓回収療法を行った稀な一症例を経験したので報告する。

症例：35 歳女性で突然の右片麻痺と失語症により救急搬送となった。来院時は NIHSS が 23 点であり，MRA で左中大脳動脈閉塞を認めたため血栓回収療法を施行し，症状の改善を得た。原因の検索を行い，妊娠によるプロテイン S 活性の低下が脳梗塞の原因と考えられた。後に先天性プロテイン S 欠乏症の診断に至り，発症 3 か月後の転帰は mRS-2 となった。

結論：妊娠に伴う先天性プロテイン S 欠乏症の増悪に起因した脳主幹動脈閉塞に対し，血栓回収療法を行い良好な転帰を辿った。

緒言

妊娠期における脳卒中の発症頻度は 10 万人あたり 30 人とされ、脳梗塞については健常若年者と比較して 3 倍程度発症リスクが高いとされる¹⁾。米国の妊娠脳卒中に関する全国調査では、虚血性脳卒中が 71%と頻度が高かったが²⁾、本邦では、妊娠中の脳卒中発症頻度は 10 万人あたり 10.2 人とされ、その内虚血性脳卒中の頻度は 25%であったと報告されている³⁾。先天性プロテイン S 欠乏症は PROS1 遺伝子異常を原因とする常染色体優性遺伝形式の遺伝性血栓性素因あり、日本人でその頻度が高く血栓塞栓症のリスクファクターとなる⁴⁾。妊娠に伴い先天性プロテイン S 欠乏症が増悪し左中大脳動脈急性閉塞に至ったため機械的血栓回収療法を実施し、転帰良好であった 1 症例について報告する。

症例呈示

患者： 35 歳女性

既往歴：特記事項なし，習慣性流産の既往なし

内服歴：なし，経口避妊薬の内服歴なし

家族歴：特記事項なし

嗜好歴：機会飲酒，喫煙歴なし

妊娠歴：4 妊 3 産 1 流産，妊娠経過中に血栓症のエピソードなし

現病歴：外出先で突然の右片麻痺および失語症を認め，当院に搬送となった。

入院時現症：身長 163cm，体重 55.9kg，BMI 21.04，血圧 103/60mmHg，脈拍 70 回/分（整），体温 36.8 度，呼吸回数 23 回

/分，酸素飽和度 100%

Glasgow Coma Scale (GCS) 11. 右重度片麻痺，右顔面麻痺，右共同偏視，運動性失語症を認め National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) 23 であった.

血液所見：WBC 6200/ μ L, RBC 434 万/ μ L, Plt 26.1 万/ μ L, CRP 0.01mg/dL, LDL コレステロール 77mg/dL, HDL コレステロール 56mg/dL, 中性脂肪 37mg/dL, HbA1c 5.5 % , PT 11.8 秒, PT-INR 1.00, APTT 27.2 秒, Fibrinogen 257mg/dl (基準値 200-400 mg/dl), Fibrin degradation products 10.2 μ g (基準値 5 μ g 以下), D-dimer 3.8 μ g/mL (基準値 3 μ g/mL 以下), AntithrombinIII 82.2% (基準値 80-130 %), Thrombin-antithrombin complex (TAT) 6.0ng/dl (基準値 3ng/dl 以下), Rheumatoid factor 定量 5.0IU/ml 未満, Matrix metalloproteinase-3 30.8ng/ml (基準値 17.3-59.7ng/mL), 抗カルジオリピン抗体 14 U/mL (基準値 10U/mL 以下), プロテイン C 活性 87% (基準値 64-135%), 遊離型プロテイン S 抗原量 26% (基準値 60-127%), ホモシステイン 6.6nmol/mL (基準値 3.7-13.5mg/dl)

再検査所見 (7日後)：TAT 1.3ng/dl, プロテイン C 活性 116%, 遊離型プロテイン S 抗原量 38%, プロテイン S 活性 20% (基準値 64-149%), プロテイン S 抗原量 63% (基準値 70-140%)

頭部 CT：左側頭葉皮質に皮髄境界の消失を認め CT-ASPECTS 8 であった.

頭部 MRI: Diffusion weighted image (DWI)にて左 middle cerebral

artery(MCA)領域に広範な高信号域を認め、DWI-ASPECTS 3であった(Figure 1A, B)。Fluid attenuated inversion recovery(FLAIR)では同領域に信号変化は認めなかった。MRAにおいて左MCA M1遠位部の描出途絶を認めた(Figure 1C)。

最終健常確認時刻から1時間程度経過した若年発症の左M1閉塞と診断し、DWI-ASPECTS低値であったが、t-PA静注療法に続き直ちに機械的血栓回収療法を行った。局所麻酔下に右大腿動脈を穿刺、9Fr long sheathを留置して左内頸動脈起始部にバルーン付きガイディングカテーテル9Fr Optimo(Tokai Medical Products, Aichi, Japan)を誘導した。左内頸動脈撮影を行い左MCAはM1遠位部で閉塞を認めた(Figure 2A)。Marksman microcatheter(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)を0.014 inch Traxcess guidewire(MicroVention TERUMO, Tustin, CA, USA)を用いて閉塞部より遠位に誘導し、左M2 superior trunkから左M1にかけてSolitaire FR 4mm×20mm(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)を展開した。ステントリトリーバーの回収を行うと赤色血栓が回収された。内頸動脈撮影を行うと部分再開通をみとめたが、superior trunkの閉塞が残存していたため、再度同様の手技を行い2passでTICI3の再開通を得た(Figure 2B)。Onset to doorは32分,Door to punctureは90分,Door to recanalizationは110分であった。

術後、語想起障害は残存したもののNIHSS5と症状は顕著に改善を示した。患者に高血圧、脂質異常症、喫煙歴などの動脈硬化性疾患の素因はなく原因検索を行った。血液検査の結果からプロ

テイン S 活性低下が明らかとなり，また腹部エコー検査により妊娠初期（脳梗塞発症の時点で 5 週相当）であることが判明した．抗カルジオリピン抗体が軽度陽性であったが，習慣性流産の既往はなく中等度以上の力価（ $>40\text{U/ml}$ ）などの診断項目には当てはらず，抗リン脂質抗体症候群は否定的であった．また，皮膚症状や関節炎，血球減少や腎疾患などの既往もなく全身性エリテマトーデスなどの膠原病の合併も否定的であった．ホルター心電図では心原性塞栓症の原因となるような不整脈は認めなかったが，経食道心エコーでは 5 mm 程度の心房中隔欠損が確認された．右室拡大や肺高血圧はなく， $Q_p/Q_s=1.3$ と肺血流量の著明な増加は認めず恒常的な右-左シャントは確認されなかった．鎮静下にて施行されたためバルサルバ負荷が不完全であり，負荷時の右-左シャントの存在は否定できなかった．下肢静脈エコーにおいて静脈血栓はみとめず，またスクリーニングで実施した体幹部 CT において明らかな活動性疾患や悪性疾患は確認されなかった．

拳児希望がなく妊娠中絶を行い，二次予防としてワルファリン内服を開始し，リハビリテーション目的で転院となった．発症 3 ヶ月後 modified Rankin Scale (mRS) 2（中等度の失語症のみ）で，脳梗塞の再発なく経過している．

当症例では，妊娠状態であった入院時点でプロテイン S 抗原量および活性値が低下していることから，入院当初は妊娠に伴う二次性のプロテイン S 欠乏症が想定された．しかし，後に実施された精査において，墮胎後およびワルファリン内服を中止した状態でもプロテイン S 抗原量および活性値がともに低下していることが

確認された (Figure 3) .後天的なプロテイン S 低下が除外され,また若年の脳梗塞発症であることから,先天性プロテイン S 欠乏症と診断し,現在遺伝子検査を施行中である.

考 察

妊娠期における主幹動脈急性閉塞に対する急性期治療の有効性については明らかになっていない. t-PA 静注療法は, AHA-AS association のガイドラインにおいて, リスクを上回る恩恵が得られると想定される際に投与が推奨されるが十分な科学的根拠がないとされ, 血栓回収療法についても, 妊娠女性が大規模臨床研究の治療対象から除外されていることから同様に科学的根拠がない⁵⁾. しかし,放射線や造影剤やヘパリンなどの薬剤の胎児への影響は軽微であり,妊娠女性に対しても血管内治療は比較的安全に施行できるとの報告もある⁶⁾.妊娠女性の主幹動脈症例に対し血栓回収療法を行った症例報告は渉猟する限り 9 篇, 計 19 症例確認できた⁷⁻¹⁵⁾(Table 1). 当症例では, 患者の希望により墮胎が行われたが, 過去の報告では母体胎児ともに良好な転帰が得られていた. また, 後方視研究ではあるが, Chalouhi らは若年性脳梗塞患者における血栓回収療法の治療成績が良好であることを報告している¹⁶⁾. 55 歳以下の主幹動脈閉塞患者に対し血栓回収療法を行った結果, 治療 90 日後の転帰良好群 (mRS0-2) が 77.5% であり, 高齢者と比較して予後良好であることを示した. 若年者は動脈硬化性変化による血管の蛇行が乏しいことから再開通率が高く, 予後良好な結果が得られていると考察している. これら

より、若年者に相当する妊娠期の女性でも血栓回収療法を積極的に検討してもよいのではないかと考える。

本邦の全国調査では妊娠中に合併した脳梗塞の原因として、reversible cerebral vasoconstriction syndrome, 凝固異常, 心原性塞栓, アテローム血栓性梗塞, 小血管梗塞, 奇異性塞栓, 動脈解離, もやもや病が原因として報告されている¹⁷⁾。当症例では右-左シャントの存在は確認されなかったが心房中隔欠損を認め, 欠損孔が大きいことから一過性の右-左シャントが存在している可能性が考えられた。

プロテイン S はビタミン K 依存性血液凝固制御蛋白で, プロテイン C の補酵素として V a 因子と VII a 因子を不活化し, 凝固作用を阻止する⁴⁾。血中プロテイン S の約 40% が遊離型として存在し, 酵素活性を示す⁴⁾。プロテイン S 欠乏は, 深部静脈血栓症のリスク因子であり⁴⁾, また近年のメタアナリシスにおいても脳梗塞発症におけるリスク因子 (Odds ratio 2.26; 95% confidence interval 1.34-3.80) と考えられている¹⁸⁾。先天性プロテイン S 欠乏症は, 常染色体優性遺伝形式をとる遺伝病の 1 つであり, 2017 年から我が国の指定難病に加わっている。第 3 染色体 q11.1 に位置しプロテイン S をコードする PROS1 遺伝子の変異が原因であり, 日本人では頻度が高く, 人口の 1-2% にみとめるとされ欧米人と比較して約 10 倍の高頻度である⁴⁾。遺伝子異常を同定することで確定診断となるものの, PROS1 遺伝子変異の検出率は 50% 程度と極めて低く診断に必須ではないとされている。診断に重要であるのは繰り返す血栓症, 若年発症 (40 歳以下), 稀な血栓症発症

部位,家族内に同様の症状を示す患者が存在するなどの遺伝性を示唆する臨床像を認めること,および後天的な要素が除外されている状態でプロテイン S 活性の低下を証明することである¹⁹⁾.総プロテイン S 抗原量および遊離プロテイン S 抗原量の程度で subtype が決定され,両者とも低下しているものが type I,ともに正常値であるものが type II,後者のみの低下が type III とされる⁴⁾.また年齢や性別によってプロテイン S 活性は異なるが,妊娠女性において活性が低下することが知られている²⁰⁻²²⁾.妊娠期間とともに、総プロテイン S および遊離プロテイン S の量は減少し,妊娠第 2 期で有意な低下をみとめ、その後も低下が遷延するとされる²⁰⁾. Faught らは,妊娠期における遊離プロテイン S 抗原量は妊娠第 8~16 週と比較して妊娠 26~28 週で顕著に低下し,妊娠 36~38 週においてもその低値が持続すると報告している²¹⁾. Basaran らは妊娠女性の遊離型プロテイン S を測定し,妊娠第 1 期では $62.48 \pm 19.58\%$, 第 2 期では $53.36 \pm 12.94\%$, 第 3 期では $44.61 \pm 10.64\%$ であり,妊娠期の進行により,プロテイン S 活性が低下することを示した²²⁾.周産期においては妊娠第 3 期(28~40 週)に最も脳梗塞発症のリスクが高いとされており²⁾,これは妊娠に伴うプロテイン S 活性の低下,遊離プロテイン S 抗原量の低下が脳梗塞発症リスクの上昇に寄与している可能性が考えられている²¹⁾.また,先天性プロテイン S 欠乏症においては,妊娠初期からプロテイン S が明らかに下がるのが問題と報告される²⁰⁾.当症例では後天的な要素を除外した状態でプロテイン S 活性および総・遊離プロテイン S 抗原量の低下を認め,若年で脳主幹動

脈閉塞を発症したことから先天性プロテイン S 欠乏症 Type I の診断とした。また、妊娠初期である脳梗塞発症直後の遊離プロテイン S 抗原量が異常低値であることから (Figure 3), 妊娠を契機に先天性プロテイン S 欠乏の増悪が生じたことにより妊娠初期にも関わらず心房中隔欠損を介した奇異性塞栓症を発症したものと考えられた。渉猟する限り先天性プロテイン S 欠乏症により生じた脳主幹動脈閉塞症に対し血栓回収療法を行った症例報告は当症例のみである。しかし、今後の脳梗塞診療に携わる上で、先天性プロテイン S 欠乏症は日本人にとって決して稀な疾患ではなく妊娠などの後天的な要因による血栓素因の増悪により血栓塞栓症を発症するという事は念頭に置いておく必要があると考える。

本症例は DWI-ASPECTS 3 と低値であったが、血栓回収療法後の転帰は良好であった。近年、低 ASPECTS 症例における血栓回収療法群と内科的治療群を比較検討した後方視的研究が報告された。Bruce らの報告によると虚血コア体積の増加に応じて転帰不良となる傾向にあるものの、広範囲虚血コア体積であっても血栓回収療法群の方が予後良好であった²³⁾。また多変量解析では若年であるほど、imaging to reperfusion が短いほど予後良好であった。低 ASPECTS 症例であっても、短い再開通時間が期待できる若年者などについては、個々の症例ごとに血栓回収療法の実施を検討するべきと考える。

結語

妊娠による先天性プロテイン S 欠乏症の増悪に起因した脳主幹

動脈閉塞に対し,機械的血栓回収療法を実施し ASPECTS 低値に関わらず良好な転帰を辿った.

利益相反開示

本論文に関して,開示すべき COI はない.

文献

1. Swartz R.H., Cayley M.L., Foley N., et al. The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2017; 12: 687-697.
2. Kuklina EV, Tong X, Bansil P, et al. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2564-70.
3. Yoshida K, Takahashi JC, Takenobu Y. Strokes Associated With Pregnancy and Puerperium: A Nationwide Study by the Japan Stroke Society. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):276-282.
4. Ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia*. 2008; 14: 1222-1228.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018.
6. Ishii A, Miyamoto S. Endovascular treatment in pregnancy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013; 53: 541-8.
7. Aaron S, Shyamkumar NK, Alexander S, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in pregnancy using the penumbra system. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016; 19: 261-3.

8. Bhogal P, Aguilar M, AlMatter M, et al. Mechanical Thrombectomy in Pregnancy: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Interv Neurol*. 2017; 6: 49-56.
9. Watanabe TT, Ichijo M, Kamata T. Uneventful pregnancy and delivery after thrombolysis plus thrombectomy for acute ischemic stroke: case study and literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 28: 70–5.
10. Shah SS, Snelling BM, Brunet MC, et al. Transradial Mechanical Thrombectomy for Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion in a First Trimester Pregnancy: Case Report and Literature Review. *World Neurosurg*. 2018; 120: 415-419.
11. Zhu F, Gory B, Mione G, et al. Combined reperfusion therapy to treat cryptogenic acute ischemic stroke during the first trimester of pregnancy: case report and literature review. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 1677–83.
12. Blythe R, Ismail A, Naqvi A. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Pregnancy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 28: e75-e76.
13. Szuchy Kristiansen E, Holm Vestergaard H, Modrau B, et al. Acute Ischemic Stroke in Late Pregnancy Treated with Intravenous Thrombolysis and Endovascular Therapy. *Case Rep Neurol*. 2019; 11: 41-46.
14. Tse GH, Balian V, Charalampatou P, et al. Foetal radiation exposure caused by mechanical thrombectomy in large-vessel

- ischaemic stroke in pregnancy. *Neuroradiology*. 2019; 61: 443-449.
15. Limaye K, Van de Walle Jones A, Shaban A, et al. Endovascular management of acute large vessel occlusion stroke in pregnancy is safe and feasible. *J Neurointerv Surg*. 2020; 12: 552-556.
 16. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Starke RM, et al. Endovascular stroke intervention in young patients with large vessel occlusions. *Neurosurg Focus*. 2014; 36: E6.
 17. Yoshida K, Takahashi JC, Takenobu Y, et al. Strokes Associated With Pregnancy and Puerperium: A Nationwide Study by the Japan Stroke Society. *Stroke*. 2017; 48: 276-282.
 18. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e012877.
 19. Ministry of Health, Labour and Welfare. Inherited thrombophilia. (Accessed: February 17, 2021) <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html>
 20. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004; 114: 409-414.
 21. W Faught, P Garner, G Jones, et al. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*.

1995; 172: 147-50.

22. Basaran A, Deren Ö, Buyukasik Y, et al. Free protein s reference ranges in gravidas without hereditary and acquired thrombophilia. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015; 31: 286-291.
23. Bruce C V Campbell , Charles B L M Majoie , Gregory W Albers, et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. Lancet Neurol. 2019; 18: 46-55.

図表の説明

Figure 1

A and B) Diffusion-weighted images (DWI) show acute stroke on the left hemisphere (DWI Alberta Stroke Program Early CT Score is 3). C) MR angiography shows the disruption of the left middle cerebral artery at the M1 segment (white arrowhead). D and E) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) two days after the onset show the hyper-intense area in the part of the area of the left middle cerebral artery.

Figure 2

A) Left carotid angiogram shows the occlusion of the left

middle cerebral artery (black arrowhead). B) Left carotid angiogram shows the complete recanalization after the mechanical thrombectomy.

Figure3

The transition of free protein S antigen, total protein S antigen and protein S activity during the course of treatment. PT INR, prothrombin time international normalized ratio. APTT, activated partial thromboplastin time.

Table 1

Patient characteristics in published cases of mechanical thrombectomy during pregnancy in the literature

Case	References and year	Age	Gestational trimester (weeks)	Location	NIHSS	Intravenous tPA	Complication	Final mRS	Fetal outcome	Etiology
1	Aaron et al., 2016 ⁴⁾	24	Third	Right MCA	20	No	No	0	Healthy	Mitral valve replacement
2	Aaron et al., 2016 ⁴⁾	28	Third (37)	Left MCA	21	No	No	2	Healthy	Mitral valve replacement
3	Bhagal et al., 2017 ⁵⁾	38	Second (24)	Left MCA	15	No	No	2	Healthy	Drug abuse
4	Bhagal et al., 2017 ⁵⁾	36	Second (25)	BA	N/A	Yes	No	1	pregnancy on going	Ascending aorta reconstruction
5	Watanabe et al., 2018 ⁶⁾	36	Third (36)	Left ICA	13	Yes	No	2	Healthy	Cryptogenic
6	Shah et al., 2018 ⁷⁾	37	First (9)	Right MCA	9	Yes	No	1	pregnancy on going	Cardiomyopathy
7	Zhu et al., 2018 ⁸⁾	28	First (9)	Left MCA	13	Yes	No	0	Healthy	N/A
8	Blythe et al., 2019 ⁹⁾	29	Third (39)	Right MCA	11	Yes	No	0	Healthy	Factor XI deficiency
9	Szuchy et al., 2019 ¹⁰⁾	26	Third (33)	Right MCA	14	Yes	Minor hemorrhage	2	Healthy	N/A
10	Tse et al., 2019 ¹¹⁾	28	Third (39)	Left MCA	11	N/A	No	1	pregnancy on going	N/A
11	Tse et al., 2019 ¹¹⁾	27	Third (36)	Left MCA	22	N/A	No	0	Healthy	N/A
12	Tse et al., 2019 ¹¹⁾	36	First (8)	Left MCA	21	N/A	No	2	Healthy	Unknown
13	Limaye et al., 2019 ¹²⁾	N/A	Second	Right MCA	15	Yes	No	1	Healthy	N/A
14	Limaye et al., 2019 ¹²⁾	N/A	Second	Left MCA	18	No	No	2	N/A	N/A
15	Limaye et al., 2019 ¹²⁾	N/A	First	Right MCA	11	Yes	Minor hemorrhage	1	Abortion	N/A
16	Limaye et al., 2019 ¹²⁾	N/A	Third	Right ICA	12	No	No	0	Healthy	N/A
17	Limaye et al., 2019 ¹²⁾	N/A	Third	Right MCA	12	Yes	No	1	Healthy	N/A
18	Limaye et al., 2019 ¹²⁾	N/A	Third	Right MCA	28	No	No	0	Healthy	N/A
19	Limaye et al., 2019 ¹²⁾	N/A	First	Left MCA	9	No	No	0	N/A	N/A
20	Present case	35	First (5)	Left MCA	23	Yes	No	2	Abortion	Protein S deficiency

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; tPA, tissue plasminogen activator; mRS, modified Rankin Scale; MCA, middle cerebral artery

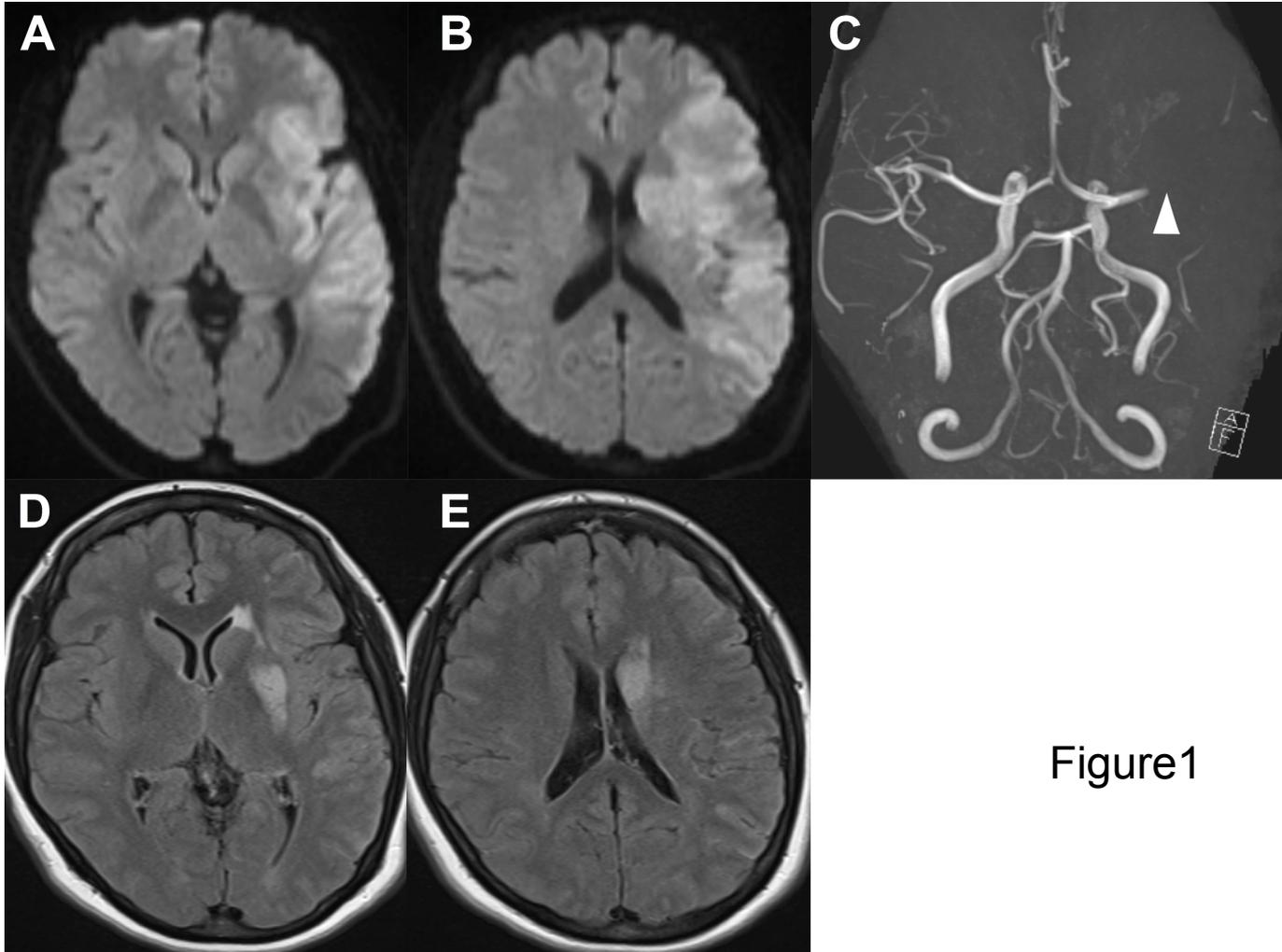


Figure1

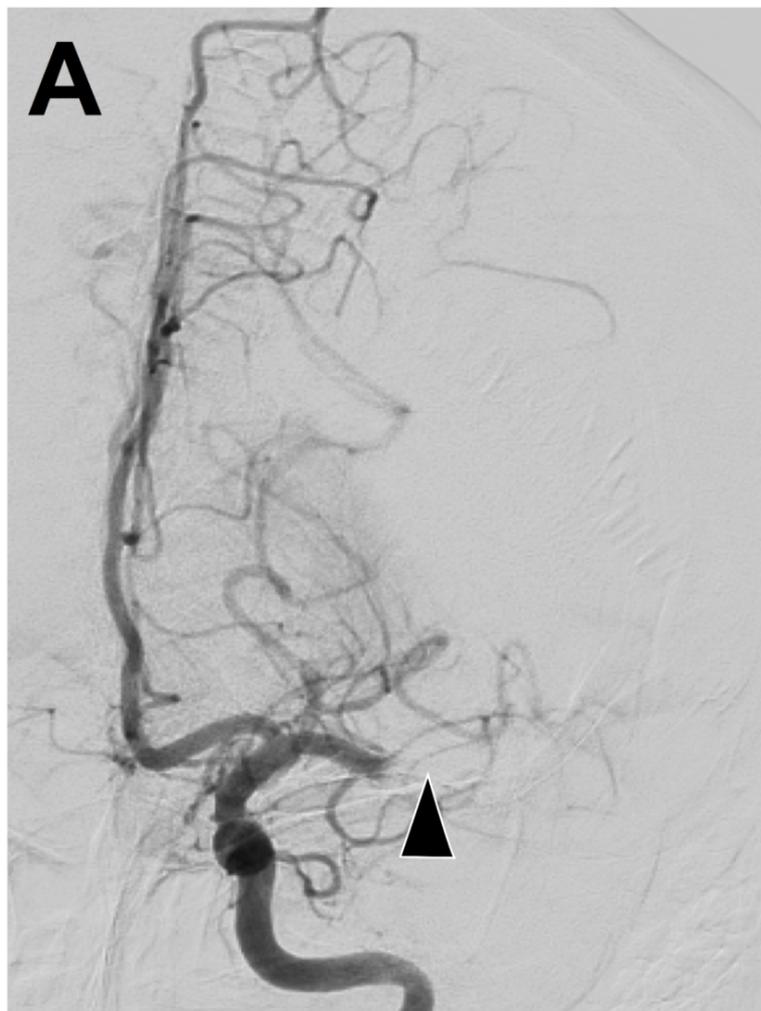
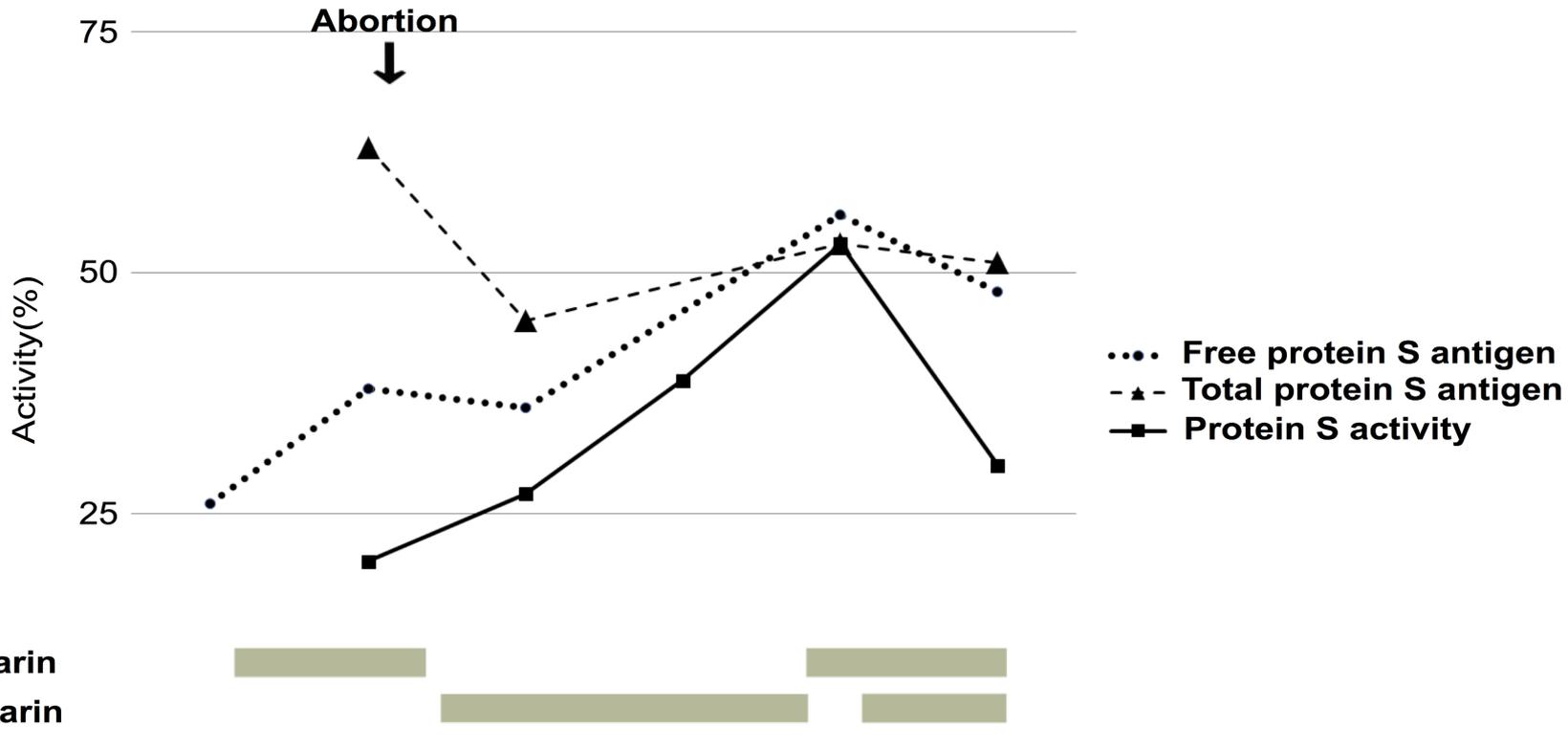


Figure2

figure
3



Heparin
Warfarin

	0	2	9	103	258	569	576	Days
PT INR	1	1	1		1.5	1	1	
APTT(sec)	27	27	48	33	36	37	28	