原 著

先天性凝固異常と妊娠分娩

小林 隆夫* 尾池 純子* 寺尾 俊彦* 神谷 忠**
鯉江 捷夫** 真鍋 修身*** 今井 信昭****

Discussion of 6 cases (10 pregnancies) of the congenital
coagulation disorders during pregnancy and labor

Takao KOBAYASHI*, Junko OIKE*, Toshihiko TERAOKA*,
Tadashi KAMIYA**, Katsuo KOIE**,
Osami MANABE*** and Nobuaki IMAI****

Key words : coagulation factors deficiency, hemostasis during labor,
replacement therapy, vaginal delivery, heredity

The cases of pregnant patients with the congenital coagulation factors deficiency, or its reduction, who underwent successful deliveries are very uncommon, so the management of hemorrhage during pregnancy and labor has not been established. As we experienced 6 cases (10 pregnancies) of the congenital coagulation disorders, we analysed the change of coagulation factors during pregnancy and clarified the change of hemostatic mechanism during pregnancy and the management of labor.

The activity of factor VIII in plasma increased during pregnancy, namely $108 \pm 10.2\%$ in non-pregnant women, $150 \pm 53\%$ in pregnant women at 3rd month, $173 \pm 47\%$ at 5th month, $250 \pm 76\%$ at 8th month. Also in plasma of factor VIII deficiency patients, such as von Willebrand's disease, mild case of hemophilia A carrier, its activity increased during pregnancy and exceeded 100% at 10th month, so they underwent successful deliveries without any replacement therapy. But in one case of severe hemophilia A carrier, factor VIII activity in plasma didn't increase over 20% of normal, so she, who underwent Cesarean section because of CPD, was treated with AHF replacement therapy. In this case hemorrhage from uterine cavity was normal, but hemorrhage from the operative wound couldn't be ceased easily.

* 浜松医科大学産婦人科〔〒431-31 浜松市半田町3600〕, Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan.

** 名古屋大学医学部第一内科, First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.

*** 大垣市民病院産婦人科, Department of Obstetrics and Gynecology, Oogaki City Hospital, Oogaki, Japan.

**** 半田市民病院産婦人科, Department of Obstetrics and Gynecology, Handa City Hospital, Handa, Japan.

We concluded as follows:

1. Even in patients of the congenital coagulation factors deficiency decreased activity of coagulation factors increases during pregnancy.
2. Even in these patients hemorrhage from uterine cavity can be ceased by the biological ligation of uterine muscle and by the extrinsic coagulation mechanism of tissue thromboplastin in placenta and decidua.
3. Hemorrhage from the wound of laceration or incision can't be ceased without replacement therapy.
4. Therefore careful, intentional and vaginal delivery is the absolute principle. Cesarean section should be elected for obstetric reasons only.
5. The heredity to newborn infant should be considered.

緒 言

先天性血液凝固異常を持つ患者は稀であり、重症では早逝することが多いので、これを持つ患者が妊娠することは一層稀である。また先天性血液凝固異常患者の大部分を占めている血友病A、血友病Bは伴性劣性遺伝であり、通常女性にはみられないので、先天性血液凝固異常患者の妊娠分娩例はきわめて稀なことである。しかし最近の血液凝固学の進歩によって患者の生存年数も延長し、これらの患者が妊娠分娩する機会も多くなってきた。ところがこれらの患者の妊娠分娩は大きな問題を抱えており、とくに妊娠継続可否の決定や妊娠中および分娩時の出血対策に関して未知な点が多い。そこでわれわれが取扱った先天性血液凝固因子低下症患者の妊娠分娩経過を報告するとともに、凝固因子の低下が妊娠の進行とともにいかなる変化を示したかを正常妊婦と比較検討し、これらの患者の妊娠分娩の管理方法を明確にせんとした。

I. 方 法

われわれは今までに先天性凝固因子低下症として von Willebrand 氏病 1 例（2 妊娠，2 分娩），血友病 A 保因者 2 例（重症型 1 例（2 妊娠，1 分娩），軽症型 1 例（2 妊娠，2 分娩）），第 V 因子欠乏症保因者 1 例（2 妊娠，2 分娩），および先天性無線維素原血症保因者 1 例（1 妊娠，1 分娩）を経験し，その他血小板機能異常に基づく凝固異常として Bernard-Soulier 症候群を経験したので，これらの患者の妊娠の進行

に伴う凝固因子の変動，分娩時の管理法について検討した。

II. 結 果

von Willebrand 氏病患者は 2 回妊娠したが，2 回とも正常分娩にて無事生児を得ることができた。妊娠初期，中期には第Ⅷ因子活性が低く，出血傾向（鼻出血，血尿）が認められたが，妊娠の進行とともに第Ⅷ因子活性は上昇し，妊娠10か月では100%に達し，第Ⅷ因子製剤（AHG）を輸注することなく分娩させ得た。また分娩時出血量は第1回目165ml，第2回目350mlと正常範囲内であった。一般に第Ⅷ因子活性値は正常非妊婦では $108 \pm 10.2\%$ であるが，正常妊娠3か月で $150 \pm 53\%$ ，妊娠5か月で $173 \pm 47\%$ ，妊娠8か月で $250 \pm 76\%$ と妊娠の進行とともに増加し（図1），陣痛の発来とともに著増，産褥で減少して正常値に復することがわかった。そこで妊娠前に第Ⅷ因子活性が50%程度であった血友病A保因者について測定したところ，健康人と同様に妊娠によって第Ⅷ因子活性は増加し，妊娠末期には活性値100%を超えた（図2）。われわれの経験した症例のうち軽症血友病A保因者は2回妊娠し2回分娩したが，いずれも分娩時出血量は正常範囲内で，第Ⅷ因子製剤を輸注することなく分娩させ得た。しかしもう1例の重症型血友病A保因者では第Ⅷ因子活性が著明に低下した。第1回目の妊娠は不全流産をし，子宮内容清掃術を行ったが，子宮腔からの出血はほぼ正常であるも，子宮腔部にかけた Museux 鉗子の小さな傷跡からの出

	Nonpreg.	Preg. 3rd M	Preg. 5th M	Preg. 8th M
No. of Cases	20	7	20	30

Fig. 1 Changes in the AHF activity and AHF-related antigen in normal non-pregnant women and in normal pregnant women (Mean $\pm$ SD)

血が止血せず、翌朝ショックとなった。このことについての考察は後述する。ちなみに第VIII因子活性は約20%であった。続く第2回目の妊娠も第VIII因子活性は低く、妊娠末期でも20%以下であったので、経時的に第VIII因子製剤を輸注しながら産科的理由（児頭骨盤不均衡）で帝王切開術を行い、無事生児を得ることができた。しかし産褥10日目頃より十二指腸潰瘍となり、ここよりの出血を止めることができず、産褥1か月目に死亡した。真性第V因子欠乏症の分娩例は報告されていないが、われわれが取扱ったのは活性値50%の第V因子欠乏症保因者の2妊娠、2分娩である。2回とも第VIII因子同様妊娠の進行とともに活性値が増加し、分娩時には100%以上にもなり、無事分娩させ得た。真性先天性無線維素原血症患者の分娩例はまだないと思われるが、われわれは本症の保因者と思われる妊婦の分娩を取扱った。この患者は3回経産婦であるが、第2児と第3児を臍出血のため死亡させているため本症を疑い、妊婦血中フィブリノーゲン量を測定したところ妊娠9か月で360 mg/dlであった。分娩は正常分娩であったが、臍帯血のフィブリノーゲンは0 mgで免疫学的

Fig. 2 Changes in the AHF activity and AHF-related antigen in a case of hemophilia A carrier

にも全く証明されず、臍帯血はトロンビンを加えても全く凝固しなかった。すなわち新生児は先天性無線維素原血症であり、フィブリノーゲンを3回注射して血液は正常に凝固するようになり、臍帯も8日目に脱落、無事退院した。さらに Bernard-Soulier 症候群患者の1妊娠、1分娩を取扱った。本症は血小板数の減少と形態学的に異常な巨大血小板の出現を特徴とする出血性素因で、常染色体性不完全劣性遺伝といわれる。患者は1回経妊1回経産婦で、前回は分娩時出血量が750mlであったが輸血の必要はなかったという。今回は妊娠10か月に下肢に紫斑が生じ、血小板数1万/mm³、出血時間15分以上のため当科紹介され、本症と診断、計画的分娩誘発のため入院となった。分娩時は分娩第1期から出血が持続したため血小板輸血を施行、分娩後も新鮮血輸血を施行し、無事生児を得た。なお、分娩時出血量は880mlであった。

III. 考 案

先天性血液凝固異常患者における妊娠・分娩の管理方法は国内外の成書¹⁾²⁾をみても明確に記載されておらず、ただ凝固因子低下に際して補充療法をすすめているにすぎない。われわれが以前に報告³⁾したときはまだ症例も少なく、管理規準としては明確にできなかった。しかし今回は症例も増え、これらの患者の妊娠中および分娩時の管理方法に一定の規準を設け、さらに分娩時子宮出血の止血機序を解明しえた。総括の項にまとめて述べるが、今までこれらの患者

Table 1 Five important haemostatic mechanism in labor

1.	Increase of the activity of blood coagulation factors in plasma during pregnancy
2.	Biological ligation of uterine muscle
3.	Extrinsic coagulation mechanism of tissue thromboplastin in placenta and decidua
4.	Increase of anti-fibrinolytic substance such as urokinase inhibitor in placenta
5.	Increase of blood coagulation factor XIII in placenta

の妊娠・分娩には未知な点が多く、危険と思われていたものが今後はより安全なうちに生児を得ることが可能となろう。

さて、一般に正常妊婦では妊娠の進行とともに多くの凝固因子は増加（第Ⅷ因子と第Ⅸ因子は例外）し、とくに第Ⅷ因子、第Ⅸ因子は妊娠末期には活性値250%にも増加する（図1）。妊娠に合併する先天性血液凝固異常の中では最も多い第Ⅷ因子低下症においても妊娠の進行とともに増加を示し（図2）、軽症血友病 A 保因者や von Willebrand 氏病では妊娠末期には活性値100%を超えるので、妊娠の継続は可能で、補充療法をすることなく分娩させ得る。もし妊娠末期に第Ⅷ因子活性が50~60%以下なら新鮮血輸血や AHG 輸注で活性を上昇させてから分娩、原則として裂傷、切創のない経腔分娩を行う。しかし重症血友病 A 保因者では妊娠末期でも活性値が上昇しないことがある。この場合は AHG を輸注しながら慎重に経腔分娩を行う。われわれの経験した1例の第1回目の妊娠は不全流産であり、子宮内容清掃術を施行したが、子宮腔からの出血は正常であるも、子宮腔部にかけた Museux 鉗子の傷跡からの出血が止まらなかった。このことは子宮腔からの出血が子宮筋の収縮（生物学的結紮）によって止血したこと、またたとえ第Ⅷ因子が低下していても子宮内膜面（脱落膜）に存在する組織トロンボプラスチンによる外因系血液凝固機序がこれを補い止血したことを意味する。一方 Museux 鉗子の傷跡からの出血は、子宮腔部には子宮筋が存在しないこと、したがって生物学的結紮がなされないこと、および外因系血液凝固機序が十分に働かないことを意味する。これと同様な理由で腹壁や産会陰の切創、裂傷からの出血は止血しにくい。したがって凝固因子の低下している症

例はもちろん凝固因子が妊娠の進行とともに十分に増加している症例でも、血液凝固異常を伴う患者の分娩は原則として経腔分娩を行うべきである。しかし止むをえず切創、裂傷を生じた場合、ここからの出血は補充療法を行わない限り止血しないであろう。表1に分娩時止血機序の特徴を示した。

われわれはいまだ真性血友病症例を扱っていないが、もし真性血友病なら優生学的にも問題であり、原則として中絶であろう。ただし、どうしても児希望なら羊水の染色体分析を行って女兒なら出産させてもよいだろう。

第Ⅴ因子も第Ⅷ因子同様に妊娠の進行とともに増加するので、第Ⅴ因子欠乏症保因者でも妊娠の継続は可で、正常分娩可能である。

真性先天性無線維素原血症患者は新生児期に臍出血で死亡するか、小児期に出血死することが多いが、最近適切な治療により成人に達している人もみられる。われわれは本症の女性を2人外来治療しているが、いずれも不妊症であり、妊卵の着床とフィブリノーゲンとの関係を示唆するものとして興味深く思っている。したがって本症患者の分娩例はまだないが、本症の保因者の分娩をわれわれは経験した。この場合妊婦本人よりもむしろ新生児への配慮が大切であり、われわれの症例でも妊婦血中フィブリノーゲンは360mg/dlであったのに、臍帯血中フィブリノーゲンは0mgであり、適切な治療によって先天性無線維素原血症新生児の生命をとりとめたものである。このように先天性凝固異常妊婦の分娩時には新生児の異常にも目を向けることが大切である。

Bernard-Soulier 症候群のような血小板異常に基づく出血性素因をもつ妊婦の分娩は、血小板ないし新鮮血輸血も必要なので、計画的に誘

発分娩を行い、必要に応じて輸血をするのが原則である。

総 括

先天性凝固因子低下症における非妊時および妊娠中の凝固因子の変動を追跡し、妊娠による止血機構の変化および分娩時の管理方法を明らかにした。

1. 凝固因子低下症があっても妊娠中は各凝固因子活性が増加し、妊娠末期には正常となる。

2. 子宮腔からの出血は子宮筋の生物学的結紮および胎盤・脱落膜中の組織トロンボラスチンの働きによりたとえ内因系凝固因子欠損症でも止血しうる。

3. 切創・裂傷部からの出血は補充療法をし

ない限り止血しない。

4. 2, 3の理由により慎重な計画的な経腔分娩を原則とする。

5. 遺伝的疾患であるため新生児への配慮も大切である。

文 献

- 1) 小林 隆, 他: 現代産科婦人科学大系, 18; 158~160, 中山書店, 1973.
- 2) Joseph, J., Rovinsky, M. D., Alan, F. and Gutmacher, M. D.: Medical, Surgical and Gynecologic Complication of Pregnancy 2nd edition: 541~547, Williams & Wilkins, 1971.
- 3) 寺尾俊彦: 血液疾患と妊娠分娩. 産婦人科治療, 32; 305~317, 1976.

●わが国唯一の葉酸補酵素研究の完全な集大成!

葉 酸 —基礎と臨床—

編集 京都大学内科教授 内野治人 岐阜歯科大学内科教授 外林秀紀
専門医18氏分担執筆

A 5 判 484頁 図172 表104 定価9,800円(千200円)

文部省科学総合研究「葉酸補酵素の臨床的应用に関する基礎的研究」の成果をふまえて、さらに最新の葉酸研究を包括して編集した。現時点までの文献をできるだけ集積し、ほぼ完全な集大成ができた。葉酸に関するすべての知識はこの一冊に網羅されている。臨床医のみならず、生化学、栄養学の基礎および应用到に携わる方々の常備すべき一冊である。

●内容: 第1章 緒言, 第2章 わが国における葉酸研究の歴史, 第3章 葉酸の基礎, I.概説, II.葉酸の定量法, III.葉酸補酵素の形態, IV.葉酸の含量, V.葉酸補酵素の作用機序, VI.葉酸補酵素の酵素的生成と相互転換, 第4章 葉酸の臨床化学, I.生体内運命, II.食品の葉酸測定と摂取量, III.食品中の葉酸のavailability, IV.放射性同位元素を用いる葉酸測定法, V.正常血液葉酸値, 第5章 葉酸欠乏症, I.欠乏症, II.シロネズミの葉酸欠乏飼料の調製法とその応用, III.無菌動物の葉酸代謝—葉酸代謝に対する腸内細菌の関与面—, IV.核酸代謝からみた葉酸欠乏症, 第6章 葉酸の臨床, I.臨床応用とその展望, II.葉酸代謝異常症, III.わが国における葉酸欠乏症, IV.葉酸利用障害, V.再生不良性貧血における葉酸療法に対する一考察, VI.再生不良性貧血に対する葉酸の効果。