

診 療

先天性第Ⅶ因子欠乏症患者の妊娠・分娩について

帝京大学医学部産科婦人科学教室

太 田 孝 夫 滝 田 研 司
山 本 俊 郎 荒 井 清

Key words: Factor VII · Congenital deficiency · Pregnancy · Delivery

緒 言

第Ⅶ因子は図1⁶⁾に示すごとくプロトロンビン
をトロンビンに転化する際に関与する血液凝固因
子の1つであるが、その先天性欠乏症はきわめて
稀れであり、本症と診断された患者の妊娠・分娩
に関する報告は未だみられていない。

われわれはこのたび先天性第Ⅶ因子欠乏症と診
断された患者の妊娠・分娩を経験したので報告す
る。

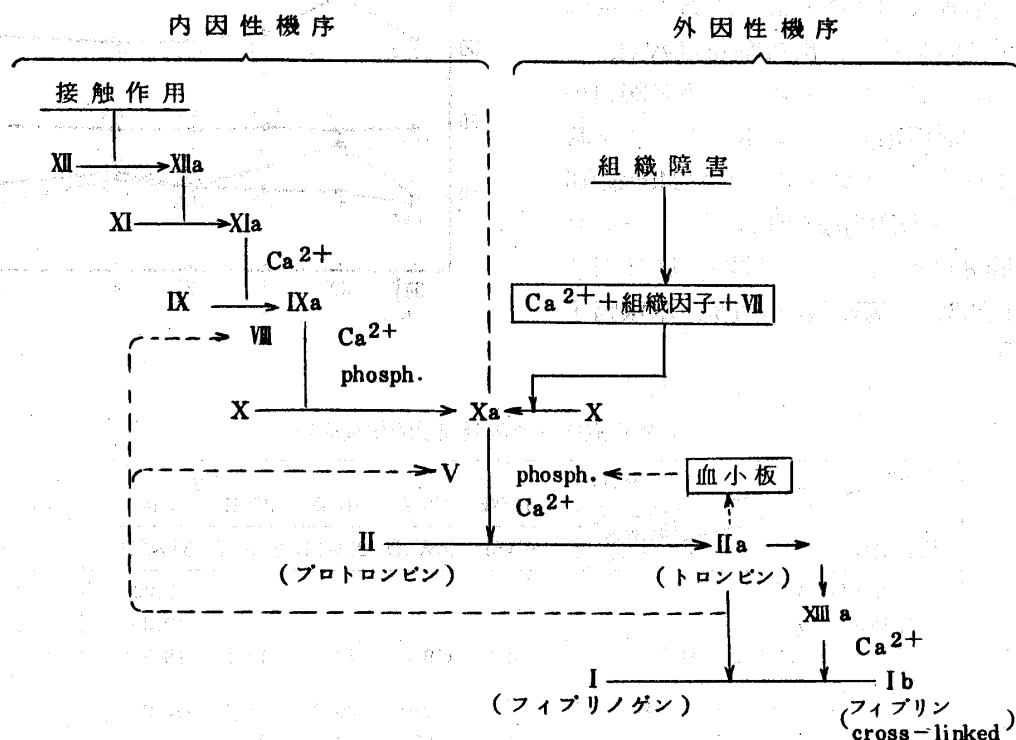
症 例

患者：27歳，主婦，1回経妊，0回経産。

家族歴：患者の両親は従兄妹結婚である。家族
の第Ⅶ因子は父親52%，母親66%，姉110%であつ
た。患者以外は特に出血性素因は認められていな
い。

既往歴：出血傾向としては幼時より時々鼻出血
がみられるのみであつたが、1973年12月、22歳の
時に初めて肉眼的血尿が出現したため、東京慈恵
会医科大学泌尿器科を受診し、プロトロンビン時

図1 血液凝固機序 (Macfarlane1966)



ローマ数字は凝血因子，aはその活性型を示す。phosph.は phospholipid
(血小板第3因子)……はトロンビンの自己触媒反応による活性型を示す。

間の延長を指摘され、突発性腎出血と診断された。この血尿は約1カ月後に自然治癒した。その後は出血傾向はみられなかったが、プロトロンビン時間が延長しているため東北大学内科を受診し、先天性第Ⅶ因子欠乏症と診断された。

月経歴：月経周期20～40日型、不順、持続7～10日、経血量やや多量。

妊娠歴：1974年結婚、同年3月、人工妊娠中絶施行したが、その際、出血傾向はみられなかった。

現病歴および妊娠・分娩・産褥経過：最終月経は1977年6月7日より7日間。8月10日（妊娠9週0日）当院第一内科受診。

初診時現症は次の通りである。体格・栄養中等、胸部に理学的異常所見なく、肝・脾は触れなかった。出血症状そのほか特記すべき異常所見は認められなかった。

初診時検査成績は次の通りである。赤血球 337×10^4 、血色素11.4g/dl、ヘマトクリット35%、白血球 5.5×10^3 、血小板 152×10^3 、網赤血球数11%、白血球像は好中球の桿状0%、分葉90%、好酸球1%、好塩基球0%、単球1%、リンパ球8%であった。肝機能および尿検査では特に異常値はみられなかった。

血液凝固学的検査成績は次の通りである。括弧内に非妊婦の正常値を示す。出血時間(Ivy法)6分30秒(2～6分)、プロトロンビン時間26.4秒(<14秒, >70%)、活性部分トロンボプラスチン時間26.9秒(20～35秒)、フィブリノーゲン245mg/dl(200～350mg/dl)、FDP $10 \mu\text{g/ml}$ 以下、ユーグロブリン溶解時間8時間(4～8時間)。第Ⅱ因子114%、第Ⅴ因子93%、第Ⅶ因子3.6%、第Ⅷ因子

88%、第Ⅸ因子96%。以上の所見から先天性第Ⅶ因子欠乏症と診断した。

妊娠経過中の血液凝固学的検査成績は表1に示すごとく、妊娠経過とともに第Ⅶ因子の増加がみられ、妊娠37週では21%まで増加した。一方、プロトロンビン時間は短縮して妊娠37週では13.4秒と正常範囲内になった。

1978年2月21日(妊娠36週6日)、分娩時の大量出血に備えて凍結血漿およびchrismacin(ミドリ十字、第Ⅸ因子、第Ⅶ因子などを含む製剤)輸注後の補正効果をみるため入院し、輸注を行った。その結果は図2に示すように、輸注後30分で第Ⅶ因子活性の軽度の上昇(10%→17%)とプロトロンビン時間PTの軽度の短縮(19.7秒→18.9秒)がみられたが、輸注後2時間ではほぼ輸注前の値になっていた。

3月6日(妊娠38週6日)、計画分娩の目的で陣

図2 chrismacin 輸注試験

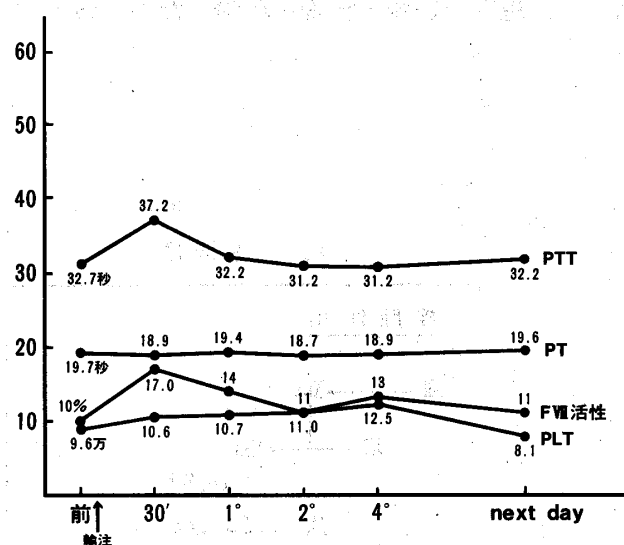


表1 妊娠経過中の血液凝固学的検査成績

検査項目	'77		'78		
	15/VII	17/X	16/XII	23/II	3/III
妊娠週数	9W6D	18W5D	27W2D	37W1D	38W3D
出血時間(分)					1.00
凝固時間(分)					10.30
プロトロンビン時間(秒)	34.5	19.4	16.9	13.4	18.5
活性部分トロンボプラスチン時間(秒)		22.0	20.9	41.0	37.0
フィブリノーゲン(mg/dl)	210	320	400	350	
第Ⅶ因子(%)		2.7	8	21	

痛誘発を行つたが、分娩経過は順調であつた。分娩時の大量出血に対処するため chrismacin 50ml を児娩出約1時間前に輸注した。同日、3,635gの男児を出産した。1分後のアップガー・スコアは9点であつた。分娩時間は8時間11分で、分娩時出血量は第I～II期は少量、第III期340mlで、分娩後2時間までに45mlの出血あり、合計385mlであつた。なお、児の臍帯血の第VII因子は33%で、臍部よりの異常出血はみられなかつた。

産褥経過は良好で、母児とも異常出血はみられず3月12日退院した。しかし、3月25日、全身倦怠、食思不振があらわれ、当院第一内科を受診したところ、chrismacin 輸注による血清肝炎と診断され、ただちに入院し、その治療を行つた。

考 案

第VII因子は第V、第IX、第X、プロトロンビン、フィブリノーゲンなどとともに肝臓で産出される。したがつて第VII因子欠乏症は肝実質障害、クマリン系薬剤服用時、抗生物質長期投与時、ビタミンK吸収障害（閉塞性黄疸、新生児）などの場合、後天的にみられるが、先天性欠乏症はきわめてまれで50万人に1人といわれている。

本症は1951年、Alexander et al.¹²⁾によつて初めて報告されたが、わが国では1963年の勝沼ら⁴⁾の報告以来現在まで14家系、18症例報告されている¹¹⁾。しかし、本症の月経・妊娠、分娩におよぼす影響、および妊娠が本症におよぼす影響についての検討はなされていない。

本症の発生の病因は不明であるが、男女両性に出現する常染色体劣性遺伝と考えられ¹⁾、血族結婚の場合が約80%を占めている。

臨床症状としては誘因なく起こる鼻出血、抜歯後の止血しがたい出血、腸管系、泌尿器系の出血などであるが、関節内出血は稀れであり、第VIII因子欠乏症にくらべ出血性素因の程度が軽いのが特徴である。

診断としては上記症状のほか、プロトロンビン時間の延長がみられるが、出血時間、凝固時間は多くの場合正常であることによりスクリーニングされる。この重要なスクリーニング検査法であるプロトロンビン時間に関与する因子は第I、II、IV、V、VIIおよびXの6因子で、このいずれか1

つ、あるいは1つ以上の因子の欠乏、もしくは低下があればプロトロンビン時間は延長してくる。そこでプロトロンビン時間に関与する各因子を測定し、第VII因子のみが単独に低値を示せば診断は確定する⁹⁾。

本症例では、プロトロンビン時間の延長はみられるが、肝機能は正常であり、第VII因子のみ低値を示したので本症と診断した。

治療は対症的に出血症状に対し、新鮮血の輸血ないし血漿の輸注による補充療法を行うのが一般的である。血漿の製剤としては本症例では第IX因子製剤中に含まれる第VII因子を利用する方法を用いた。しかし図2に示すように、補充療法の効果はあまりみられていない。第VII因子はin vitroでは安定しているが、生体内での半減期はほかの凝固因子より短く4～5時間といわれているが¹¹⁾、中には半減期の平均値は144分だつたという報告もある¹⁴⁾。したがつて、ある程度高い第VII因子活性値を維持するには頻回に補充療法を行う必要があろう。

最近、イムノ社より第VII因子濃縮製剤が作成され、その使用成績が報告されている¹¹⁾。それによると1バイアルあたりの第VII因子活性値は500単位で、本製剤2,000単位のone shotで80%の活性値の上昇が、投与後30分から120分の間にみられたという。今後はこのような製剤が用いられるものと思われる。

ここで本症と産婦人科領域に関連のある事項を文献的に考察する。

経血量に関しては月経を経験した7例の国内の報告をまとめると、月経過多を訴えたもの6例²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾、経血量に関する記載のないもの1例⁹⁾で、経血量は多くなる傾向がみられた。中には経血量多量のため貧血となり輸血を行つた症例⁵⁾や、国外の文献では経血量多量のため輸血を繰り返したが、結局放射線で去勢された症例が報告されている¹³⁾。また卵巣出血のため卵巣摘除術をうけた症例が7例中2例³⁾⁹⁾もみられたことは注目に値する。

人工妊娠中絶に関する記載はみられないが、本症例では異常出血はみられなかつた。

開腹手術に関しては村上らが海外の文献をまと

めて報告している⁸⁾。それによると本症で大手術を受けた17例中6例は第VII因子が5%以下であったにもかかわらず、術中・術後に輸血を必要とせず、また出血も認めなかつたという。しかし、一般に10~20%以上の第VII因子の存在が外科的止血に安全とされている⁸⁾。片山ら³⁾は子宮筋腫手術時、止血困難な出血があり新鮮血を輸血した症例を報告しているが、この出血が第VII因子欠乏症に起因するのか、またはほかの原因によるのかは明らかでない。

分娩に関しては村上ら⁸⁾、片山ら³⁾がそれぞれ2回出産した症例を報告しているが、ともに分娩時の異常出血はみられなかつたという。

林ら²⁾は4回分娩した症例を報告しているが、第4子の出産時のみやや多い後出血が認められたが、輸血などの補充療法を行わずに止血したという。

最後に、文献的考察と本症例の経験から先天性第VII因子欠乏症妊婦の分娩管理についてふれる。

一般に妊娠中は第XIII因子以外の血液凝固因子は増加し、血液凝固能亢進状態にあるといえる。各凝固因子の妊娠中の増加率はまちまちであるが、第VII因子は100%から150%と妊娠中に50%増加するという¹⁰⁾。本症例の場合、妊娠初期の3.6%から末期には21%まで増加し、プロトロンビン時間も34.5秒から13.4秒まで短縮し、正常範囲に入るくらい短縮している。また文献的にも本邦における8例の分娩例で輸血を必要としたものは1例もみられていない。したがって、分娩管理方針としては血清肝炎発症の可能性が無いとはいえない分娩前の第VII因子補充療法は行わない。しかし、本症およびそれ以外の原因でおこる可能性のある異常出血に対し、ただちに対処できるように第VII因子の濃縮製剤、新鮮血、保存血などを準備した上で分娩させるのが良いと思われる。分娩様式は産科的適応にしたがう。分娩は出来れば輸血の準備が容易でしかも産科要員の多い時間帯に行えるようにするのが望ましい。

稿を終えるにあたり血液凝固因子の測定ならびに御教示いただいた本学第一内科安部 英、風間睦美、中村一路、松田重三、馬淵友良、大串利弘の諸先生に感謝いたします。

本稿の要旨は1978年10月、第57回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会で報告した。

文 献

1. 福武勝博, 松原泰久, 田村 仁, 三上俊衛: 第V, 第VII, 第X因子—その数値をどう読むか—. 日本臨床, 34: 2425, 1976.
2. 林 久智, 佐々木雅英, 吉岡博夫, 新谷憲治, 半沢敦正, 喜多嶋康一: 先天性第VII因子欠乏症の1例. 臨床血液, 15: 1042, 1974.
3. 片山秀喜, 山本和高, 新垣光弥, 中山志郎, 上野謙蔵: 先天性第VII因子欠乏症の1例. 日血会誌, 42: 249, 1979.
4. 勝沼英宇, 安田 宏, 川西正広, 福武勝博, 浮田実: 先天性第VII因子欠乏症の1例(本邦における最初の例). 臨床血液, 4: 260, 1963.
5. 古波倉正照, 浅井紀一, 勝見乙平: 先天性第VII因子欠乏症の1例. 日血会誌, 31: 578, 1968.
6. 松岡松三: 出血傾向とその研究の歴史. 内科シリーズ No. 27. 出血傾向のすべて(吉利 和編), 18, 南江堂, 東京, 1977.
7. 松浦 覚, 高宮隆俊, 古武 桂, 川森一憲, 藤原秀与, 今村秀夫: 第VII因子欠乏症の1例. 日内会誌, 52: 367, 1963.
8. 村上元孝, 松田 保, 恩地一彰, 万見新太郎, 梅田俊彦, 西野哲夫, 平丸三樹, 高瀬雅子, 横山鉄夫: 先天性第VII因子欠乏症の2家系. 臨床血液, 11: 388, 1970.
9. 小田正幸, 荻原洋三, 松岡恒美, 高山博臣, 越知富夫, 中山良子, 久野秀男: 先天性第VII因子欠乏症の1例. 最新医学, 22: 537, 1967.
10. 品川信良: 分娩時における出血と止血の機序. 正常妊娠・分娩・産褥II, 現代産科婦人科学大系, 320, 中山書店, 1975.
11. 高松純樹, 林 清剛, 緒方完治, 神谷 忠, 鯉江捷夫: 先天性第VII因子欠乏症の一家系. 臨床血液, 21: 834, 1980.
12. Alexander, B., Goldstein, R., Landwehr, G. and Cook, C.D.: Congenital SPCA deficiency a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. J. Clin. Invest., 30: 596, 1951.
13. Owen, C.A. Jr., Amundsen, M.A., Thompson, J. H. Jr., Spittel, J.A. Jr., Bowie, E.J.W., Stilwell, G.G., Hewlett, J.S., Mills, S.D., Sauer, W.G. and Gage, R.P.: Congenital deficiency of factor VII (Hypoconvertinemia). Am. J. Med., 37: 71, 1964.
14. Seligsohn, V., Kasper, C.K., Østerud, B. and Rapaport, S.A.: Activated factor VII: Presence in factor IX concentrates and persistence in the circulation after infusion. Blood., 53: 828, 1979.

(No. 5066 昭57・4・19受付)