

診 療

Congenital Hypofibrinogenemia の妊娠・分娩

兵庫県立尼崎病院産婦人科

*北野病院産婦人科

伊原 由幸 丹羽 隼人 清水 卓*
井上 欣也* 安藤 暢哉*

A Case of Pregnancy with Congenital Hypofibrinogenemia

Yoshiyuki IHARA, Hayato NIWA, Takashi SHIMIZU*, Kinya INOUE*
and Nobuya ANDO*

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Hyogo

*Department of Obstetrics and Gynecology, Kitano Hospital, Osaka

Key words: Congenital hypofibrinogenemia • Fibrinogen • Pregnancy • Delivery

緒 言

congenital hypofibrinogenemia (先天性低FG血症と略す)は極めて稀な疾患で¹⁵⁾妊娠例も少なく、妊娠しても流産や胎盤早期剝離を繰り返すことが多い¹¹⁾¹²⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。これは胎盤の接着のためにあるレベル以上のfibrinogen (FGと略す)が必要であるためと考えられている。最近われわれは重度の先天性低FG血症例の分娩と流産を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：24歳，初妊婦。

家族歴：母親と妹：低FG血症（妹：血中FG 40~50mg/dl）。

既往歴：特記すべきものはなく，出血傾向を自覚したことはない。

月経歴：初潮14歳，周期整，持続5日間，出血は中等量。

臨床経過：無月経となり当科を受診し妊娠9週と判明した。検査所見はRBC $425 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 12.9g/dl，Ht 37.6%，Pt $25.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，WBC $9,500/\text{mm}^3$ ，プロトロンビン時間（PT）43.3%，活性部分トロンボプラスチン時間（APTT）31.6/29.2秒，血中FG 68mg/dl，出血時間4分30秒，凝固時間12分，毛細血管抵抗正常，凝固因子活性V：70%，VIII：100%，XIII：98%，ATIII 25mg/

dl以上（正常）。血中FGは通常の凝血学的方法⁶⁾（機能的量）に加え免疫学的方法（Hemagglutination Inhibition Test）¹⁷⁾で蛋白量を測定したが両測定値は一致し先天性低FG血症と診断された（図1）。

血中FG値を60mg/dl以上に維持することを目標にしたが，血中FG値は64~76mg/dl，PTはほぼ60%以上，APTTはほぼ30秒以内で推移し，29~35週に切迫早産のためterbutaline 6mg/dayを投与した以外は性器出血もなく経過した。31週に超音波検査で胎盤後血腫らしきエコーを認めたが，その後増大せず出血もなく，NST，biophysical profileも異常ないため経過観察した。35週に血中FGが50mg/dlに低下，FG 2gを静注，37週に入院した。FG投与後37週に血中FGは120mg/dlに上昇したが，38週に再び低下傾向を認めFG 2gを投与した。38週後半頸管成熟が認められDHAS静注，oxytocin点滴で分娩誘導した。39週1日陣痛が発来したが，その時点で血中FG（30mg/dl）の高度の低下とPT（33.1%），APTT（65.1/29.6秒）の著明な延長が判明，FG 1gを投与，同日2,814g，Apgar score 9点の成熟女児を娩出した。分娩時出血量は948gと多量で，胎盤には小規模の凝血塊の付着を認めた。血中FGは分娩直後は300~400mg/dlであったが，分娩後7日

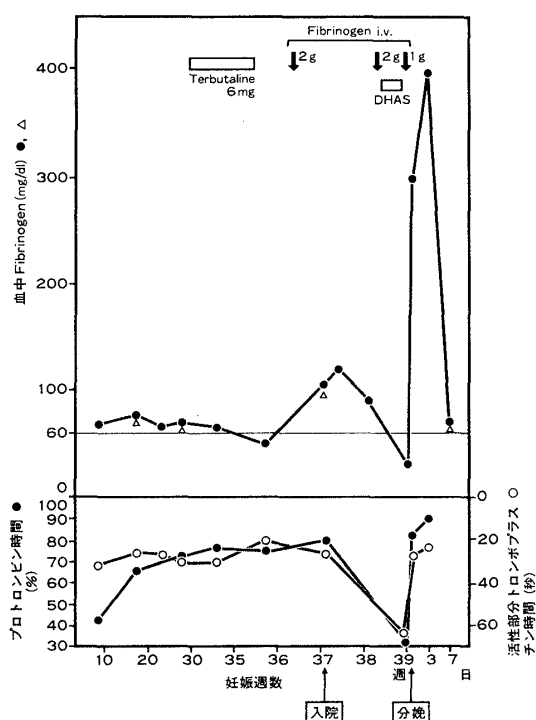


図1 妊娠・分娩の経過

血中 fibrinogen 値のうち、●は通常の凝血学的測定による機能的量を示し、△は免疫学的測定による蛋白量を示す。前者の当科における正常値は非妊婦：258±31，妊娠中は週数とともに漸増し，妊娠2カ月：268±34，4カ月：287±38，6カ月：326±72，8カ月：362±68，10カ月：403±57mg/dl (Mean±SD)

には68mg/dlまで低下し，その後60mg/dl程度を保った。悪露は通常より多かつた。

児は臍帯血で血中 FG 92mg/dl，PT 82.6%，APTT 62.9/29.6秒で先天性低 FG 血症が疑われたがとくに出血傾向を示さず，生後5日に血中 FG は230mg/dlまで上昇し，PT 100%，APTT 44.0/29.3秒と正常化し先天性低 FG 血症は否定された(図2)。また凝固因子活性はII：51%，V：128%，VII：74%，VIII：77%，IX：32%，X：39%，XIII：76%で正常の新生児の値²⁾¹³⁾であった。

患者は分娩の1年後無月経となり近医を受診，妊娠満9週と判明したが，性器出血があり当科に紹介された。初診時，すでに流産が進行しており，血中 FG は32mg/dlに低下し，PTは31.7%に延長していた。FG 2gを投与し子宮内容清掃術を施行した。術中出血は中等量で，術後5日に血中 FG 52mg/dl，PT 44.1%，APTT 33.1/34.0秒となり退院した。

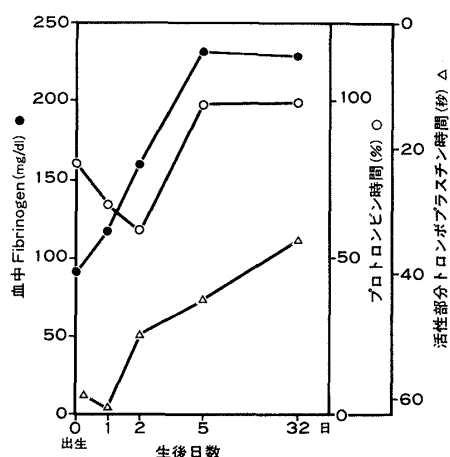


図2 新生児の血中 fibrinogen 値および凝固能の推移

考 察

先天性低 FG 血症又は無 fibrinogen 血症(無 FG 血症と略す)は FG の産生が先天的に低下又は欠如している稀な疾患で，世界で前者は約30例，後者は約150例の報告がある。遺伝は autosomal, recessive 又は intermediate と言われる¹⁵⁾。heterozygous の場合は比較的軽症で，血中 FG は正常の1/2程度で100mg/dl以上あり凝固時間もほぼ正常であることが多いが，homozygous の場合は血中 FG の低下はより高度，又は完全欠損となり種々の程度出血傾向を示す¹¹⁾¹⁵⁾(止血機構の維持には非妊時でも少なくとも75~100mg/dl以上の血中 FG が必要と言われる¹⁶⁾)。FG の先天性の異常としては以上の量的異常以外に質的異常である dysfibrinogenemia (異常 FG 血症と略す)があり，血中 FG の，(1) 機能的量である凝血学的測定値⁶⁾と，(2) 蛋白量である免疫学的測定値¹⁷⁾の比較で鑑別する。(1)が低値でも(2)が正常であれば先天性異常 FG 血症であり，(1)と(2)が一致して低値であれば量的異常である⁷⁾¹⁵⁾。量的異常のうち先天性無 FG 血症は出血傾向が極めて高度で新生児期や小児期で死亡することが多く生殖年齢まで至ることは稀で¹⁵⁾，妊娠し生児を得た報告は世界でも Inamoto et al. の1例のみである¹⁴⁾。

これに対して先天性低 FG 血症の妊娠は十数例が報告されているが^{3)10)~12)18)~20)}，少なくとも4例が流産，胎盤早期剝離(以下早剝と略す)を繰り返している¹¹⁾¹²⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。Ness et al. は血中 FG が113~122mg/dlで早剝を2回繰り返した例を¹⁸⁾，

Pritchardは109~122mg/dlで4回早剥を繰り返した後、FGの大量投与により生児を得た例を報告した¹⁹⁾。このことから妊娠の維持—胎盤と脱膜の接着—にはあるレベル以上の血中FGが必要と考えられる⁷⁾⁹⁾¹⁴⁾。したがって非妊時は比較的無症候性であるような例も含め、妊娠中は適切なFGの補充を考慮する必要がある。しかしFGは半減期が3~5日¹⁶⁾と短いため血中レベルの維持に頻回の投与を必要とし、それは肝炎等の感染あるいは抗FG抗体の出現の危険性につながり、とくに後者は致命的となる⁸⁾。したがってFG投与量は可能な限り少ない方が望ましく、妊娠時に血中FGと安全目標をどのレベルに設定するかが問題となる。Ness et al.¹⁸⁾、Pritchard¹⁹⁾の例は100mg/dl以上の比較的高いレベルで早剥を起こしているが、低FG血症以外の出血素因も多少あつたかも知れない。これに対してGilbert et al.は血中FGが40~50mg/dlで性器出血を伴うもFGを投与せず絶対安静で経過を見て分娩直前にFFPを投与し血中FGを120mg/dlに上昇させ生児を得た例を報告した¹⁰⁾。またInamoto et al.は先天性無FG血症例で妊娠中のFGの投与を続け血中FGを30~50mg/dlに維持し性器出血を伴いながらも生児を得、血中FGは60mg/dl以上が安全であると述べた¹⁴⁾。本症例でも初回の妊娠では妊娠中血中FGを60mg/dl以上に保つことで生児を得、一方次回の流産時には(流産の原因が低FG血症か、胎児因子かの判定は困難ではあるが)血中FGは32mg/dlに低下していた。さらにHahn et al.は血中FGが28~32mg/dlで6回続けて流産した例を¹¹⁾、Hasselback et al.は58mg/dlで早剥を起こした例を報告した¹²⁾。

以上から妊娠の維持に必要な血中FGレベルは、個体差もあると思われるが、Inamoto et al.¹⁴⁾の主張するように60mg/dl以上とすることが妥当と思われる。また血中FGがそれ以上の例でも流産や早剥の既往があれば目標値をさらに高くすべきであり、妊娠中の性器出血等症状に応じて適時FGの投与を行うべきである。とくにNess et al.¹⁸⁾、Pritchard¹⁹⁾の例から考え、妊娠前半は60mg/dlのレベルで無事経過しても後半に早剥を起こす可能性もあり、妊娠後半には血中FGレベルをさらに上昇させた方が良い場合もあろう(正

常妊娠では妊娠経過とともに血中FGが増加する—図1注参照—が、これは胎盤の接着のため妊娠後期ほどより多くのFGを必要とするためかも知れない)。このため超音波検査で胎盤後血腫の有無を絶えずチェックすることが重要である。なお血中FG等凝固系以外に血小板、毛細血管抵抗を含めた総合的な止血機能の評価も必要である。

分娩時は通常の外傷、手術時と同様、大量出血の危険性があるため妊娠中の目標とは異なり、血中FGは少なくとも100mg/dl以上が必要であると思われる⁷⁾¹⁰⁾¹⁶⁾。したがって分娩は自然陣痛の発来を待つのではなく、満期になり頸管の成熟が認められれば、あらかじめFGを投与し血中FGを100mg/dl以上(150mg/dl以上ならより安全¹⁰⁾)にし、計画的に分娩を誘導するのが良いと思われる。また分娩後の出血、創部癒合不全にも注意すべきで、Strickland et al.は分娩後7日に多量の性器出血があり子宮全摘を余儀なくされた例を報告した(血中FGは78mg/dl)²⁰⁾。

児は先天性低FG血症又は無FG血症である可能性があり、生後直後の臍帯出血や頭蓋内出血による死亡も報告されている¹⁵⁾。したがって妊娠中はNSTやbiophysical profileで胎児を管理し(なお乳頭刺激CST、OCTは早剥を誘発する可能性があり禁忌とすべきであろう¹¹⁾)、出生後は児の嚴重な観察と児の血中FG、PT、APTT等凝固系の検査が必要である。また家族歴から極めてhigh riskの場合は経腔的頭皮採血を行い、結果によっては児にとってatraumaticな帝王切開を考慮する必要もあろう。

本症例の児の血中FG値は興味深い変動を示した。すなわち臍帯血および生後直後の血中FGは正常新生児値(180~216mg/dl)⁴⁾⁵⁾¹³⁾の1/2であつたが、生後5日までに上昇し正常レベルに達した。一方母体の血中FGは分娩前の2回目のFG 2g投与後予測した上昇を示さず、逆に下降傾向を示しさらに1g追加投与してやつと上昇した。初回の投与から2回目の投与まで2週間経過している。Strickland et al.も非患新生児で同様の一過性の低FG血症を認めた²⁰⁾。以上から推測して初回、さらには2回目のFG投与により母体血中にある程度の抗FG抗体⁸⁾が生じ、これが母体血中のFGの上昇を阻害すると同時に、経胎盤性に胎児に移行

し、新生児の一過性の低FG血症を起こした可能性も考えられる。

最後に先天性低FG又は無FG血症の患者は流産を繰り返すことが多い⁹⁾¹¹⁾。したがって習慣性流産の患者では最近注目されているHLA matching, lupus anticoagulantの検索以外に、たとえ明らかでない出血傾向がなくても、血中FGの測定が必要であると思われる。先天性無FG血症の分娩ではInamoto et al.¹⁴⁾の世界で唯一例の貴重な報告があるが、先天性低FG血症の妊娠・分娩例は本症例が本邦では最初の報告である。

結 語

先天性低FG血症(又は無FG血症)では妊娠中適時FGを投与して血中FGを60mg/dl以上に維持する。流産、早剥の徴候や既往があればさらに高いレベルに調整する。分娩前は血中FGを少なくとも100mg/dl以上に調整し、計画的に分娩を誘導する。妊娠中はNST, biophysical profileで胎児を管理し、出生後はすみやかに児の血中FG値、凝固能を検査する。

稿を終えるに臨み浜松医科大学の寺尾俊彦先生、北野病院血液内科の小中義照先生、同小児科の鳥居昭三先生、長藤洋先生に深く感謝いたします。

文 献

1. 伊原由幸, 清水 卓, 井上欣也, 安藤暢哉: high risk 妊娠に対する Nipple Stimulation Contraction Stress Test の臨床的有用性と安全性の検討—Oxytocin Challenge Test との比較. 日産婦誌, 41: 101, 1989.
2. 伊原由幸: 母体の抗てんかん剤療法の新生児の出血・凝固系への影響の検討. 日本新生児誌, 投稿中.
3. 稲本 裕, 寺尾俊彦: Congenital afibrinogenemia の分娩. 産婦の実際, 34: 703, 1985.
4. 真木正博: 新生児の血液性状の特徴. 血液と脈管, 1: 995, 1970.
5. 鈴木重統: 新生児の血液凝固線溶系. 日本新生児誌, 10: 205, 1974.
6. 山田外春, 井上熊野, 宮西永樹, 楠瀬 桂: フィブリノーゲン—その値をどう読むか—. 日本臨床, 34: 2380, 1976.
7. Caldwell, D.C., Williamson, R.A. and Goldsmith, J.C.: Hereditary coagulopathies in pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol., 28: 53, 1985.
8. DeVries, A., Rosenberg, T., Kochwa, S. and

- Boss, J.H.: Precipitating antifibrinogen antibody appearing after fibrinogen infusions in a patient with congenital afibrinogenemia. Am. J. Med., 30: 486, 1961.
9. Evron, S., Anteby, S.O., Brzezinsky, A., Samueloff, A. and Eldor, A.: Congenital afibrinogenemia and recurrent early abortion: A case report. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 19: 307, 1985.
10. Gilabert, J., Reganon, E., Vila, V., Baamonde, A., Villa, P., Aznar, J. and Galbis, M.: Congenital hypofibrinogenemia and pregnancy, obstetric and hematological management. Gynecol. Obstet. Invest., 24: 271, 1987.
11. Hahn, L. and Lundberg, P.A.: Congenital hypofibrinogenemia and recurrent abortion. Case report. Br. J. Obstet. Gynecol., 85: 790, 1978.
12. Hasselback, R., Marion, R.B. and Thomas, J. W.: Congenital hypofibrinogenemia in five members of a family. Canad. Med. Ass. J., 88: 19, 1963.
13. Hathaway, W.E. and Bonnar, J.: Perinatal coagulation. Seminars in Hematology, Gruen and Stratton, New York, 1978.
14. Inamoto, Y. and Terao, T.: First report of case of congenital afibrinogenemia with successful pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 153: 803, 1985.
15. Mammen, E.F.: Fibrinogen abnormalities. Semin. Thromb. Hemost., 9: 1, 1983.
16. Mason, D.Y. and Ingram, G.I.C.: Management of hereditary coagulation disorders. Semin. Hematol., 8: 158, 1971.
17. Merskey, C., Kleiner, J.C. and Johnson, A.J.: Quantitative estimation of split products of fibrinogen in human serum, relation to diagnosis and treatment. Blood, 28: 1, 1966.
18. Ness, P.M., Budzynski, A.Z., Olexa, S.A. and Rodvien, R.: Congenital hypofibrinogenemia and recurrent placental abruption. Obstet. Gynecol., 61: 519, 1983.
19. Pritchard, J.A.: Chronic hypofibrinogenemia and frequent placental abruption. Obstet. Gynecol., 18: 146, 1961.
20. Strickland, D.M., Galey, W.T. and Hauth, J.C.: Hypofibrinogenemia as a cause of delayed postpartum hemorrhage. Am. J. Obstet. Gynecol., 143: 230, 1982.

(No. 6542 平1・2・7 受付)