

症例報告

von Willebrand病合併妊娠の一例

中空達樹, 鈴川宗弘, 川崎泰史, 富永貴元, 篠原健次, 中島優子¹⁾, 佐世正勝¹⁾

山口県立総合医療センター血液内科 防府市大崎77 (〒747-8511)

山口県立総合医療センター産婦人科¹⁾ 防府市大崎77 (〒747-8511)

Key words : von Willebrand病, 分娩

和文抄録

26歳の初妊婦が妊娠10週にAPTTの延長および第VIII因子 (FVIII) 活性の低下が認められ血液内科に紹介された. von Willebrand 因子 (VWF) の活性 (VWF リストセチンコファクター, VWF:RCO) および抗原量の低下, 血小板リストセチン凝集能 (RIPA) の低下, 高重合VWFの欠如により von Willebrand病 (VWD), type 2 Aと診断された. 妊娠維持中は出血症状は認めなかった. 妊娠39週に, 分娩時および産褥期にFVIII/VWF濃縮製剤を補充し経陰的に分娩した. 分娩時の出血量は964mlで多かったが輸血は不要であった. 娩児は直後は仮死状態であったが, 気道内吸引により速やかに蘇生しその後合併症は無く生育している. また産褥期の大量出血はなかった.

はじめに

von Willebrand病 (VWD) はVWFの先天性の量的, 質的異常症であり出血性素因としては血友病Aについて2番目に頻度が高く, 我が国では10万人あたり0.56人の発症が報告されている^{1, 2)}.

VWD遺伝子は第12番染色体短腕端に存在することから, VWDは常染色体性遺伝で伝わり血友病と異なり男性のみならず女性にも発症する^{1, 2)}. またVWDには数種類のサブタイプが存在し: type 1

(VWFの量的低下), type 2 (VWF構造異常によりVWFの機能低下がおこり, これらはさらに2 A, 2 B, 2 M, 2 Nに分けられる) とtype 3 (完全欠損型) に分類される^{1, 2)}.

VWDの臨床症状としては一般的には皮膚, 粘膜部位での止血異常が発生しやすくなり, 皮下出血, 鼻出血, 口腔内出血, 外傷, 手術後出血などが生じる¹⁾. また女性における特有な症状としては月経過多, 卵巣出血, 妊娠, 分娩, 産褥期の出血などがある^{2, 3)}. VWDは妊娠に合併する先天性凝固障害の中では遭遇する頻度が高いと言われているが, VWDの各々の病型における本邦の報告例は未だ少ない. 妊娠に際してtype 1 においてはFVIII, VWF活性は妊娠3ヵ月から増加し分娩前には殆ど正常化するが, type 2 では異常VWFが増加するのみであり, type 3 では増加しない¹⁻⁵⁾. そのためにtype 2 およびtype 3 の症例においては妊娠中に異常出血, 流産, および分娩後に大量出血がおこることがあるので, この疾患の正確な診断および管理が必要である¹⁻⁵⁾.

今回妊娠を伴ったVWD, type 2 Aと診断した症例において, 妊娠中の経過, 分娩および分娩前後の止血の管理を経験したので, 文献的考案を加えて報告する.

症 例

症 例：26歳，女性。

主 訴：凝固因子欠乏症の疑いにおける妊娠。

現病歴：2008年12月中旬を最終月経とし2009年1月下旬に無月経を主訴にて前院を受診し妊娠と診断された。易出血の既往があったため前院にて第VIII凝固因子活性低下を疑われ山口県立総合医療センター，産婦人科に紹介になった。同科にてAPTTの延長およびFVIII活性 (FVIII:C) の低下が認められ，妊娠10週に血液内科に精査目的にて紹介された。

既往歴：幼少時よりあざがで易かったり，鼻出血，抜歯後に止血困難なことがあった。4年前には急性腹症で卵巣出血と診断されたが産婦人科にて保存的治療を受け軽快した。1年前には第3臼歯を抜歯後止血困難であった。その後同部の疼痛が続いたため，他院のペインクリニックで治療を受けた際に凝固因子欠乏症の疑いがあると言われた。

月経歴：初潮14歳。28日周期。5-6日間持続。月経量は少量。

妊娠歴：0経妊，0経産。

家族歴：母親は2子 (男，女) を出産した。分娩は正常分娩であり出血性合併症はなかった。母親の妹に出血傾向があった。

凝固学的検査所見 (表1)：FVIII:Cの低下を認めたがinhibitorはなかった。von Willebrand因子 (VWF) の活性，VWFリストセチンコファクター (VWF:RCo) および抗原量 (VWF:Ag) の低下を認めた。母親にも同様の低下を認めた。von Willebrand病 (VWD) の疑いをもち産業医科大学小児科に紹介した。そこで検査を追加され，リストセチン加血小板凝集能 (ristocetin-induced platelet agglutination, RIPA) の低下および高重合マルチマー，high molecular weight (HMW) multimer, の欠損 (図1) などの結果を加えて，VWD, type 2Aと診断された^{1, 2)}。試験的にFVIII因子/VWF濃縮製剤，1000単位，を投与され1時間後には十分なAPTT, VWF:RCo, VWF:Ag, RIPAなどの凝固活性が得られた (表1)。

妊娠の経過 (図2)：妊娠中は特に産科的合併症は認めず，また異常出血は認めず外来管理が可能であった。子宮頸管熟化目的にて妊娠32週よりプラステロン (マイリス腔座薬[®]) 600mgの週1回投与を開

始し，妊娠37週よりジノプロストン (プロスタグランジンE₂[®]) 経口投与を行っていたが，妊娠38週5日に前期破水のため入院となった。微弱陣痛を認めため妊娠39週1日にオキシトシン (アトニン-O[®]) 点滴にて経膈分娩を行った。分娩児は3258gの男児であった。分娩中の胎児心音モニタリングはreactiveであり急速遂娩を必要としなかった。Apgarスコアは1点 (1分値)，1点 (5分値) であったが，臍動脈血液ガス分析のpH7.353とア

表1 入院時の凝固学的検査およびchallenge test ()：正常値

On Admission		Challenge Test	
		Before	After 1h
PT(sec) (10.0-13.0)	11.2		
APTT(sec) (24.0-36.0)	38.1	41.4	32.4
Fibrinogen(mg/dl) (80-350)	339		
FVIII:C(%) (60-150)	19.0	8.8	51.5
Inhibitor (-)	(-)		
VWF:Rco(%) (60-170)	<6	<6	82
VWF:Ag(%) (50-155)	10.0	9.0	114.0
RIPA(%)	25.0	25.0	85.0

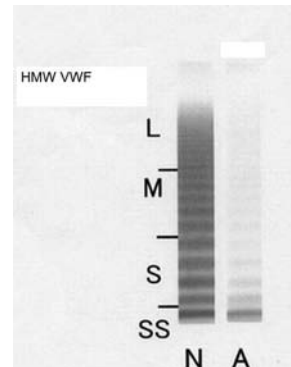


図1 von Willebrand factor (VWF) の高重合，high molecular weight (HMW) マルチマー解析 L：large, M：medium, S：small, SS：smallest, N：正常, A：症例。患者においてはHMW multimerが欠損している。

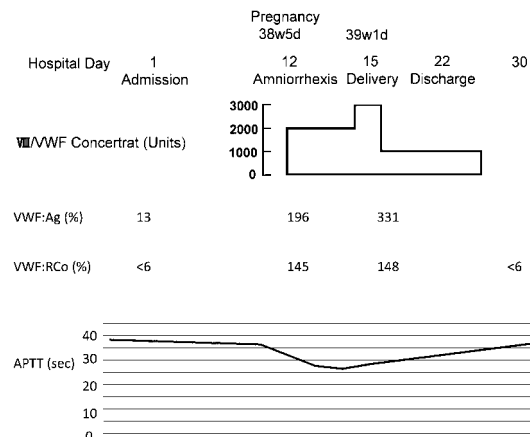


図2 臨床経過

シドーシスは認めず、気道内の粘調痰を吸引することにより速やかに啼泣を開始しApgarスコアは7点（10分値）まで改善した。その後酸素投与は不要であった。娩児は後遺症はなく正常に生育している。会陰裂傷はI度であり、創部からの著明な出血は認めなかった。分娩に際しての出血量は第3期770g、第4期140g、創部からの出血54g、計964gであり正常分娩時よりは多かった（正常500g以下）。

分娩後の大量出血は認めず、産褥7日目に退院した。また産褥期の1ヵ月間も大量出血は認めなかった。

本症例においては分娩時には大手術に際しての投与方法に準じて行った。本症例においては、体重50kgであり、Confact F®（FVIII：Cとして25単位、VWF：RCoとして40単位/mlを含む、アステラス製薬、化血研）をFVIII/VWF濃縮製剤の半減期は17.5時間であることを考慮し当初は1日1回2000単位より投与開始し分娩時には1日2回に分け3000単位を投与し産褥期には1日1回1000単位を1週間投与した。分娩1ヵ月後にはFVIII：C、VWF：RCo、APTTは分娩前値になった。

考 案

von Willebrand因子（VWF）は血管内皮細胞、骨髄巨核球で産生され血管損傷時の最初の段階で血管内皮細胞下にあるコラーゲンやヘパリン様物質などのプロテオグリカンと血小板糖蛋白、GP1b、レセプターとを結合させる接着因子である^{1, 2)}。VWFは270kDaのサブユニットが種々の程度に重合し、500-20,000kDaにおよぶ不均一に連続した分子幅を持つ高重合体であり、これが血小板の粘着作用を発揮する^{1, 2)}。一方VWFは凝固第VIII因子（FVIII）のキャリアー蛋白として血液中でのFVIIIの輸送という重要な作用があり、このFVIIIとの結合に異常があると、遊離のFVIIIは容易にその結合が低下する^{1, 2)}。

Type 2A VWDは高分子VWFの欠損を特徴とする病型であり、血液中マルチマーは低重合VWFから構成されるため、接着因子としての架橋形成には分子長が不足し、血小板糖蛋白（GP1b）依存性血小板凝集能、粘着作用を発揮できない^{1, 2)}。高重合VWFが欠如する原因の一つは、本来は高重合VWF

の型で血液中に放出されるが、ADAMTS-13酵素切断部位（T842/M843）の存在するサブユニット上のA2ドメインに点突然変異が存在するため、血液中では本酵素により分解され易い型になっていることにある¹⁾。

本邦におけるVWD症例の調査では女性における出血症状と出現頻度は性器出血/月経過多はtype 1では43.7%、type 2では66.6%、type 3では100%であった^{2, 3)}。自然流産の発生頻度は全てのtypeでは22%であり、type 1では30%と著しく高いが、type 2では11%、type 3では7%であり、通常妊娠における10-15%と変わりないと報告されている²⁾。出産後の止血異常はtype 1では14.6%、type 2では25.9%、type 3では33.3%であった²⁾。これらの事実は、何らかの出血傾向や流産の兆候が示唆される場合は積極的に止血剤を投与すべき必要性を示している。

分娩における補充療法としてはtype 1においては1-deamino-8-D-arginine vasopressin（DDAVP）によりVWFが増加し有効である¹⁻⁸⁾。しかしtype 2、type 3においてはFVIII/VWF濃縮製剤による補充療法が必要である¹⁻⁸⁾。FVIII/VWF濃縮製剤の投与としてはVWD症例における大手術に際しては第VIII因子/VWF濃縮製剤50単位/kgを術前1回（5日後からは減量）、術後7-14日間補充投与しFVIII：CおよびVWF：RCoを50%以上保つことが望ましいとの本邦のガイドラインがある⁶⁾。VWDにおける分娩に際しての正式なガイドラインは無いが、報告例においてもこれと同様な処置が行われている¹⁻⁷⁾。特にVWDにおいては産褥期に大量出血をおこす危険性があり、分娩後の1週間は補充療法を行う必要がある^{1, 4, 5)}。本邦では前述の投与方法が行われる。一方欧米の報告では一回投与の後、適宜追加投与するというガイドラインもある⁸⁾。VWDにおいては特に分娩後の大出血がおこることがあり、産褥期の1週間の補充療法が必要である¹⁻⁸⁾。

分娩法としては、産科的適応がない限り子宮収縮による局所止血の有用性により経陰分娩を原則とし、帝王切開、切創や裂傷を避けた穏徐な分娩を行うことが肝要である¹⁻⁸⁾。また本症例でも胎児に対しては分娩前のVWDの診断は行っていないが、分娩時の頭部血腫の発症などの報告もあり、出血性合併症を防ぐために侵襲的モニタリングや処置、吸引分娩および鉗子分娩は避けるべきである¹⁾。本症例

においては十分な産道熟化を行って経膈分娩に臨んだ。分娩時の出血量は約1lと通常よりは多かったが輸血は不要であり、会陰裂傷部位からの出血量は少なく、また産褥期の著明な出血もなかった。本症例の母親もVWDと思われるが、2子を出産しており、分娩時の出血性合併症を認めなかった。本症例では500ml以上の弛緩出血を認めており、この事は同一疾患においても症状の発現の程度に差があるものと思われた。

本症例においては分娩時のVWF:RC₀は一時331%にも上昇した。過剰な上昇は深部静脈血栓をおこすこともあり注意を要する。本症例は幸いにも血栓症はおこらなかった。

VWDは稀な疾患であり、また各病型における分娩症例はさらに稀である。血液内科医による疾患の正確な診断、適切な凝固因子の補充および産婦人科医による適切な分娩処置により安全に分娩を乗りこえることができた。

謝 辞

本症例においてVWD、病型の診断および分娩に際しての治療法につき御指導下さいました、産業医科大学、小児科の酒井道生先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 西野正人, 吉岡 章. von Willebrand病患者の妊娠・分娩時の止血管理. *Jap J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 1997 ; 7 : 72-80.
- 2) 西野正人, 藤村吉博. みんなに役立つ血友病の基礎と臨床. 白幡 聡編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2009, 68-76.
- 3) 西野正人, 松井太衛, 松下 正, 松本雅則, 毛利 博, 藤村吉博. 本邦における von Willebrand病患者調査報告. *血栓止血誌* 2008 ; 19 : 308-311.
- 4) Scharrer I. Women with von Willebrand disease. *Hamostaseologie* 2004 ; 24 : 44-49.
- 5) Lee C A, Chi C, Pavord S R, Bolton-Maggs P H B, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir R A. The obstetric and gynaecological management of women with inherited

bleeding disorders-review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006 ; 12 : 301-336.

- 6) 高橋芳右. みんなに役立つ血友病の基礎と臨床. 白幡 聡編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2009, 158-162.
- 7) 野平知良, 赤枝朋嘉, 磯 和男, 柳下正人, 船山 仁, 高山雅臣, 鈴木隆史, 新井盛夫, 福武勝幸. von Willebrand病 Type 2 A合併妊娠の止血管理と文献的考案. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 1999 ; 8 : 128-133.
- 8) Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood* 2009 ; 114 : 1158-1165.

Labor in a Woman with von Willebrand Disease

Tatsuki NAKAZORA, Munehiro SUZUKAWA, Yasufumi KAWASAKI, Takayuki TOMINAGA, Kenji SHINOHARA, Yuko NAKASHIMA¹⁾ and Masakatsu SASE¹⁾

Division of Hematology, Department of Medicine, Yamaguchi Prefectural Medical Center, 77 Osaki, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan 1) Department of Gynecology and Obstetrics, Yamaguchi Prefectural Medical Center, 77 Osaki, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan

SUMMARY

A 26-year-old primigravida at 10 weeks of gestation was referred to us for prolonged APTT and decreased coagulation factor VIII activity (FVIII:C). Additional hemostatic studies demonstrated decreased von Willebrand factor (VWF) activity (VWF:Rco) and its antigen (VWF:Ag) levels, and decreased ristocetin-induced platelet agglutination (RIPA), and defects of high molecular weight (HMW) multimers of VWF. She was diagnosed with von

Willebrand disease (VWD), type 2A. The pregnancy course was uneventful. She had a baby boy by transvaginal delivery at 39 weeks with the replacement transfusion of FVIII/VWF concentrates. The amount of bleeding during labor was twice above usual, however blood transfusion was unnecessary. The baby was in asphyxia shortly after labor, however soon recovered after intratracheal aspiration. The bleeding at puerperium was minimum. The baby grew up normally without any complications.