

## 妊娠と稀な血液凝固異常症

### Pregnancy and rare bleeding disorders

R. Kadir, C. Chi and P. Bolton-Maggs

Haemophilia Centre and Thrombosis Unit, The Royal Free Hospital, London; and Department of Clinical Haematology, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK

**要約**：稀な血液凝固異常症にはフィブリノゲン、プロトロンビン、第 V 因子、第 VII 因子、第 X 因子、第 XI 因子、第 XIII 因子の各凝固因子欠乏症、ならびに重複欠乏症として第 V 因子 + 第 VIII 因子重複欠乏症およびビタミン K 依存性凝固因子（プロトロンビン、第 VII、IX および X 因子）欠乏症がある。これらの疾患をもつ患者は、遺伝性血液凝固異常症患者全体の 3～5% を占めるにすぎず、その稀さゆえ、妊娠時に発生しうる合併症およびその管理に関する情報は現時点では極めて限られている。さらに、それらの情報のほとんどは症例報告からのものである。フィブリノゲン欠乏症と第 XIII 因子欠乏症は、いずれも流産の繰り返し、および胎盤早期剥離のリスクと強く関連している。これらのリスクを低減させるためには補充療法が使用される。一方、他の血液凝固異常症をもつ女性がどの程度の流産および分娩前合併症のリスクをもつかについては現時点で

は明らかではない。稀な血液凝固異常症をもつ女性の止血異常は、妊娠期間中も持続するようであり、特に疾患が重症である場合にその傾向が強い。したがって、これらの疾患をもつ女性は、分娩後出血を呈するリスクが高い。こうした妊婦では胎児も罹患し、高い出血リスクを有している可能性がある。こうした妊娠において母体と新生児の合併症リスクを最小限度にとどめ、最良の結果を確実に得るためには、関連する各部門の専門家からなる集学的医療チームが妊婦のケアに当たることが不可欠である。本稿では、稀な血液凝固異常症各々における妊娠時合併症に関する文献をレビューする。加えて、妊娠、分娩および出産の管理に関する一般的原則について考察する。

**Key words**：分娩・出産、新生児、分娩後出血、妊娠、稀な血液凝固異常症

## 緒言

血液凝固異常症をもつ女性の妊娠と出産の管理は、臨床的に大きなチャレンジとなる。特に、稀な血液凝固異常症をもつ女性の妊娠の管理については現時点では情報が極めて限られていることに加え、

既存情報のほとんどは症例報告からのものである。本稿では、次に挙げる稀な血液凝固異常症をもつ女性の妊娠についてレビューする — フィブリノゲン、プロトロンビン、第 V 因子 (FV)、第 VII 因子 (FVII)、第 X 因子 (FX)、第 XI 因子 (FXI) および第 XIII 因子 (FXIII) の各凝固因子欠乏症、ならびに FV + FVIII 重複欠乏症およびビタミン K 依存性凝固因子（プロトロンビン、FVII、FIX および FX）欠乏症。母体と新生児の合併症リスクを最小限にとどめるためには、関連する各部門の専門家からなる集学的医療チームが妊婦のケアに当たる必要がある。最良の結果を確実に得るため、このチーム

Correspondence: Rezan Kadir, Haemophilia Centre and Thrombosis Unit, The Royal Free Hospital, Pond Street, London NW3 2QG, UK.

Tel.: +44 20 7830 2068; fax: +44 20 7472 6759;  
e-mail: rezan.abdul-kadir@royalfree.nhs.uk

*Haemophilia* (2009), 15, 990–1005  
©Blackwell Publishing Ltd.

Table 1. Haemostatic changes during normal pregnancy.

Clotting factors	Increase (↑)	No significant change (↔)	Inconsistent (-)
Fibrinogen	↑		
FVII	↑		
FVIII	↑		
FX	↑		
VWF	↑		
FII		↔	
FV		↔	
FIX		↔	
FXI			-

F, factor; VWF, von Willebrand factor.

には産婦人科専門医，血液専門医および麻酔科専門医を含めるべきである。

今回我々は，稀な血液凝固異常症各々における妊娠時の合併症に関する文献をレビューする。さらに，これらの疾患をもつ女性の妊娠，分娩，出産の管理に関する一般的原则について考察する。

## 妊娠に伴う止血の変化

通常の妊娠ではフィブリノゲン，FVII，FVIII，FX，FXII，フォンヴィレブランド因子（VWF）など，いくつかの凝固因子のレベルが進行性に増加する<sup>(1-9)</sup>。通常これらの増加は，妊娠後期に顕著である<sup>(1, 3, 4)</sup>。FII，FV，FIX，FXIおよびFXIIIのレベルは，通常の妊娠ではわずかに増加するか，不変である（Table 1）<sup>(3, 4, 10)</sup>。遺伝性血液凝固異常症をもつ女性でも同様の変化がみられると考えられる。このような変化は，フォンヴィレブランド病（VWD）などの血液凝固異常症をもつ女性や血友病 A 保因女性において止血異常の正常化につながりうる。しかし，稀な血液凝固異常症をもつ女性については，現時点ではデータが非常に限られている。稀な血液凝固異常症をもつ女性では，特にその疾患が重症である場合には，概して妊娠期間中を通じて止血異常が持続するようである。一般的に妊娠は，FX レベルの増加を伴うが<sup>(8)</sup>，重症 FX 欠乏症の女性ではほとんどの場合低値のままである<sup>(11, 12)</sup>。同様に，ホモ接合体（重症型）FVII 欠乏症女性の妊娠中に，FVII レベルの有意な増加は認められていない<sup>(13-16)</sup>。対照的に，ヘテロ接合体（軽症～中等症型）FVII 欠乏症女性では

妊娠中に FVII レベルの有意な増加が認められている<sup>(17)</sup>。FXI 欠乏症妊婦では，一貫性のない FXI レベルの変化が認められている<sup>(18, 19)</sup>。全体的に，FXI 欠乏症女性では妊娠中に FXI レベルが有意に増加することはないようであり，ほとんどは妊娠満期においても凝固因子レベルが低下した状態にあると考えられる<sup>(18, 19)</sup>。同様に，フィブリノゲン，プロトロンビン，FV または FXIII 欠乏症をもつ女性では，妊娠期間中を通じて止血異常が持続すると想定される<sup>(3, 4, 10, 20-24)</sup>。

## 遺伝性フィブリノゲン異常症

遺伝性のフィブリノゲン異常は，量的異常（無フィブリノゲン血症および低フィブリノゲン血症）と質的異常（異常フィブリノゲン血症）に分けられる。これらの異常は，低・異常フィブリノゲン血症として併存する場合もある。無フィブリノゲン血症は，フィブリノゲンが完全に欠乏した病態を意味し，低フィブリノゲン血症は，フィブリノゲンレベルが低下した，より軽症の病態を意味する。いずれも流産の繰り返しと胎盤早期剥離，分娩後出血（PPH）と関連する<sup>(21, 25-27)</sup>。

無フィブリノゲン血症女性 8 例の妊娠 20 件の結果が報告されており，流産 12 件，周産期胎児死亡 2 件（1 件は妊娠 24 週の死産，他の 1 件は妊娠 27 週の出産後における新生児死亡）および妊娠 36～40 週の生児出生 6 件という結果であった<sup>(21, 25, 28-33)</sup>。妊娠・出産の成功例は，いずれも妊娠期間中を通じてフィブリノゲン製剤による補充療法を行った症例であった。妊娠は自然妊娠であったものの，妊娠成立後に補充療法が開始されなかった症例では，妊娠 5 週前後から膣口出血が発生していた<sup>(21, 30)</sup>。Aygoren-Pursun らの研究<sup>(34)</sup>では，フィブリノゲン製剤による予防的補充療法を長期に行っていた先天性無フィブリノゲン血症女性における，妊娠初期の絨毛膜下血腫が報告されている。この絨毛膜下血腫は，血漿フィブリノゲン Nadir 値 0.29 g/L を認めた翌日に超音波検査で特定されたが，このことは著明なフィブリノゲン欠乏によって出血が引き起こされた，あるいは血腫形成によってフィブリノゲンが消費されたことを示唆するものである。その後の定

期的かつ集中的なフィブリノゲン製剤による補充療法によって、血腫は6週間で解消し、この女性は満期で健康児を出産した。

これらの所見に基づき、無フィブリノゲン血症をもつ妊婦には妊娠期間中を通じてフィブリノゲン製剤による定期補充療法を行うことが推奨され、早期胎児死亡を回避するため、妊娠後できるだけ早期に開始すべきである<sup>(20)</sup>。補充療法の選択肢は、血漿由来フィブリノゲン製剤とクリオプレシピテートである。クリオプレシピテートは、現時点では病原体不活化処理がなされていないが、フィブリノゲン製剤は加熱処理がなされている。したがって、特に繰り返し投与を行う場合にはフィブリノゲン製剤が好ましい。早期胎児死亡および出血を予防するための目標値として、Kobayashiらは $> 0.6 \text{ g/L}$ 、可能であれば $> 1 \text{ g/L}$ を提唱している<sup>(21)</sup>。妊娠の進行に伴ってフィブリノゲンのクリアランスは増加するため<sup>(35)</sup>、胎盤早期剥離を予防するために必要とされるフィブリノゲン量は妊娠の進行とともに増加する<sup>(21)</sup>。低フィブリノゲン血症の女性についてもフィブリノゲンレベル、出血傾向および産科歴次第で同様の補充療法が必要になると考えられる<sup>(36)</sup>。フィブリノゲンレベルの定期モニタリングおよび超音波検査による胎盤内出血、胎児成育の評価も推奨される。先天性無フィブリノゲン血症患者では血栓性イベントも報告されているため<sup>(37-39)</sup>、妊娠期間中は出血リスクと血栓症リスクの両者を考慮し、バランスのとれた治療を行う必要がある。無フィブリノゲン血症妊婦の分娩と出産における胎盤早期剥離およびPPHの予防のための補充療法では、フィブリノゲンレベル最低値として $1.5 \text{ g/L}$ を維持し、可能であれば $> 2.0 \text{ g/L}$ を維持すべきことが提唱されている<sup>(21)</sup>。低フィブリノゲン血症をもつ妊婦については、フィブリノゲンレベルが $1.5 \text{ g/L}$ 未満である、または有意な出血歴がある場合に分娩時に補充療法が必要である。

分娩・出産の管理計画を立てるときには、新生児の出血リスクを評価すべきである。これらの稀な疾患は、近親婚の家系に出生する新生児で頻度が高いため、特に両親に血縁関係がある場合には、無フィブリノゲン血症妊婦の夫についてフィブリノゲンの

部分的欠乏があるか否かをスクリーニングするのが適切と考えられる。無フィブリノゲン血症は常染色体劣性遺伝性疾患であるため、父親が罹患していなければ(フィブリノゲンレベルが正常である)、新生児はほとんどがヘテロ接合体であり、出生時に有意な出血のリスクに曝されることはない<sup>(21)</sup>。しかし、低フィブリノゲン血症は、優性または劣性のいずれの様式によっても継承される<sup>(40)</sup>。

無フィブリノゲン血症と低フィブリノゲン血症は、PPHリスクの増大とも関連する。先天性低フィブリノゲン血症に関する文献のレビューでは、PPHが最も頻度の高い産科関連の合併症であることが見いだされ、妊婦10例の出産31件中14件(45%)で発生していた<sup>(26)</sup>。全例で輸血が必要とされ、2例は子宮摘出を要した。1例は、分娩後1週間に二次PPHを呈した<sup>(41)</sup>。

産褥期における血栓性イベントも無フィブリノゲン血症および低フィブリノゲン血症をもつ妊婦で報告されている<sup>(35, 37, 38)</sup>。Roqueらの研究<sup>(35)</sup>では、フィブリノゲンレベル $> 0.6 \text{ g/L}$ を維持するためにクリオプレシピテートを定期投与していた無フィブリノゲン血症女性1例の妊娠2件について報告されている。この女性は初回妊娠時の36週に、それに先立つ24時間以内にクリオプレシピテートを投与したにもかかわらず胎盤早期剥離を呈し、2回目の妊娠では、分娩後卵巣静脈血栓症および腎静脈血栓症を呈した。血栓形成に補充療法が関与したか否か、また、胎盤早期剥離ならびに分娩後血栓症へつながった未特定の血栓症リスクが存在したか否かは不明である。いずれにせよ、これらの患者の治療において出血リスクと血栓症リスクのバランスをとることは非常に重要である。予防的補充療法を含め、分娩後の管理では、妊婦とその家族の出血・血栓症既往歴を考慮に入れるべきである。弾性ストッキングの使用、十分な水分補給および早期離床といった標準的の血栓症予防対策が推奨される。

異常フィブリノゲン血症は、フィブリノゲン機能異常によって特徴づけられ、常染色体優性遺伝性の疾患である。本症の臨床表現型は予測不可能である<sup>(20)</sup>。250例以上を含むデータベースのレビューでは53%が無症候性、26%が出血傾向あり、21%が血栓症

を呈し、うち一部は出血も呈していた<sup>(42)</sup>。国際血栓止血学会（ISTH）の科学的標準化委員会（SSC）の調査では、家族性異常フィブリノゲン血症と他の特定された原因によるものでない血栓症の両基準を満たした26例が見いだされた<sup>(43)</sup>。この研究には総妊娠件数64件の女性15例が含まれていた。これらの女性では、自然流産率（38%）と死産率（9%）が高かった。胎盤早期剥離も報告された<sup>(44, 45)</sup>。

異常フィブリノゲン血症をもつ妊婦は、妊婦のフィブリノゲンレベルと妊婦とその家族の出血・血栓症既往歴を考慮しながら個別に管理する必要がある<sup>(20)</sup>。無症候性の妊婦では、特定の治療は必要ではない。妊婦自身またはその家族に血栓症の既往歴がある場合には、出産前に低分子ヘパリン（LMWH）の予防的投与を行い、フィブリノゲン製剤による補充療法は出血が発生した場合のみ行う。逆に、妊婦自身またはその家族に出血傾向がみられる場合には補充療法を考慮すべきである（特に、出血傾向が有意である場合や侵襲的処置を施行する場合）。フィブリノゲン製剤は静脈血栓症を誘発しうるため、LMWHの併用による血栓症予防も考慮すべきである<sup>(20)</sup>。流産を繰り返している異常フィブリノゲン血症妊婦への対処に関する情報は、現時点では限られている。選択肢としてLMWHの予防的投与があり、これが奏効しない場合はフィブリノゲン製剤による補充療法を考慮する<sup>(20)</sup>。Yamanakaら<sup>(46)</sup>の研究では、妊娠初期の流産2回と妊娠中期の胎盤早期剥離による胎児死亡を2回経験している異常フィブリノゲン血症妊婦1例について報告されている。この時この女性は5回目の妊娠であり、妊娠8週からフィブリノゲンレベル $> 1 \text{ g/L}$ を維持するためにフィブリノゲン製剤による補充療法が行われた。腔口出血がみられ早期分娩であったが、妊娠29週の緊急帝王切開で生児（男児）を出産した。

異常フィブリノゲン血症をもつ妊婦は、分娩後血栓症とPPHのリスクも高い<sup>(20)</sup>。家族性異常フィブリノゲン血症と他の特定された原因によるものでない血栓症をもち少なくとも1回の妊娠歴をもつ女性15例のレビューでは、2例でPPHが報告されている<sup>(43)</sup>。また、これらの女性では分娩後血栓症が高頻度で認められた[15例中7例（47%）]。したがっ

て、このような女性の分娩期および分娩後の管理は、フィブリノゲンレベル、出血および血栓症の既往・家族歴に基づいて個別に行うべきである。無症候の妊婦および出血症状が軽症な妊婦については、出血が発生しない限り、綿密な経過観察以外には特定の治療は必要ではない<sup>(20)</sup>。出血が起こっても、フィブリノゲンレベルを基礎値から $> 1 \text{ g/L}$ 増加させることによって保存的に経陰道出産を管理することが可能である。しかし、出血傾向が有意である、または帝王切開を行う場合には、予防的治療によりフィブリノゲンレベルを基礎値から $> 1 \text{ g/L}$ 増加させ、創傷が治癒するまで $> 0.5 \sim 1.0 \text{ g/L}$ に維持するアプローチが推奨される<sup>(20)</sup>。異常フィブリノゲン血症をもつ妊婦については、いずれの妊婦についても静脈血栓症に対する標準的予防処置を行うべきである。妊婦自身に血栓症の既往歴がある場合やその家族歴がある場合、または帝王切開を行う場合（これらの処置はほとんどの場合、補充療法施行下で行われる）には、分娩後にLMWHによる予防的治療を行うことが推奨される<sup>(20)</sup>。

血栓症の既往歴または家族歴のある妊婦では、フィブリノゲン製剤による補充療法は出血が起こった場合のみ行う。トラネキサム酸の使用も避けるべきである。異常フィブリノゲン血症は、そのほとんどが常染色体優性遺伝によって継承されるため、胎児が罹患している可能性に留意すべきであり、侵襲的モニタリング手技や機器分娩は避けねばならず、特に家族の表現型が出血である場合に重要である。

## FII(プロトロンビン)欠乏症

プロトロンビン欠乏症は、最も稀な遺伝性血液凝固異常症であり、一般人口における有病率は200万人に1人と推定されている<sup>(47)</sup>。本症は、プロトロンビンの抗原レベルと活性レベルが同時に減少する低プロトロンビン血症と、プロトロンビン活性は低下するが、抗原レベルは正常かわずかに低下するのみである異常プロトロンビン血症に分けられる<sup>(48)</sup>。ホモ接合体の低プロトロンビン血症におけるプロトロンビンレベルは、通常 $< 10 \text{ IU/dL}$ であり、ヘテロ接合体では $40 \sim 60 \text{ IU/dL}$ である。異常プロトロンビン血症におけるプロトロンビン活性レベルは、

1 ~ 50 IU/dL である<sup>(48)</sup>。出血症状は、ホモ接合体の低プロトロンビン血症では重症であるが、ヘテロ接合体では認められない。一方、異常プロトロンビン血症ではバラツキがある。

Catanzarite らの研究<sup>(49)</sup>では、先天性低プロトロンビン血症（プロトロンビン活性 < 1 IU/dL）女性 1 例の妊娠 8 件について報告されている。いずれの妊娠においても妊娠初期に出血が発生し、4 件は流産に帰結し、残りの 4 件は補充療法なしに満期まで進行した。1 件では妊婦が妊娠 24 週に特発性クモ膜下出血を呈した。分娩期に補充療法が行われ、出産時に重症出血は発生しなかった。しかし、1 件で二次 PPH が報告された。小規模イラン人症例シリーズ（14 例）（男女比は記載されていない）では、PPH が報告されている<sup>(47)</sup>。このようにデータが非常に限られているため、これらの妊婦の管理について勧告を導くことは現時点では困難である。妊娠期間中に予防的補充療法が必要であるか否かは不明である。これらの女性は、PPH リスクが高いかもしれない。出血リスクを最小限にとどめるためのアプローチとして、分娩・出産時のプロトロンビン活性レベル > 25 IU/dL が提唱されている<sup>(20)</sup>。本症に対するプロトロンビン単独の製剤はないので、プロトロンビン複合体製剤が選択肢となる<sup>(50)</sup>。しかし、これらの製剤は FIX および FX、一部は FVII も含有するため、血栓形成性をもつと考えられ、留意しておく必要がある。

### FV 欠乏症

FV 欠乏症をもつ女性の妊娠のアウトカムと管理に関する情報も非常に限られている。ヘテロ接合体女性 11 例（FV レベル 約 50 IU/dL）の妊娠 15 件、およびホモ接合体女性 2 例（FV レベル < 5 IU/dL）の妊娠 3 件が報告されている<sup>(51)</sup>。これらの女性では流産の繰り返しや早産、死産は認められていない<sup>(51)</sup>。FV レベルが約 50 IU/dL であった妊婦では、妊娠および出産にいかなる出血も合併しなかった。女性 10 例を含むイラン人患者 35 例の症例シリーズでは、術後出血または PPH が 43%（35 例中 15 例）で報告された<sup>(52)</sup>。Noia らの文献レビュー<sup>(53)</sup>では、女性 9 例の出産 17 件のうち 13 件（76%）で PPH が発生

した。鉗子分娩が 2 件あり、いずれも膣血腫を合併した<sup>(53, 54)</sup>。

FV 欠乏症女性、特に FV レベルの低い女性は、PPH リスクが高いようである。したがって、分娩期および分娩直後の注意深い管理が必要である。FV 欠乏が部分的（ヘテロ接合体）で出血歴のない妊婦では、分娩および出産は予期される範囲内で管理可能である<sup>(20)</sup>。しかし、FV 欠乏が重症（ホモ接合体）の妊婦では、新鮮凍結血漿（FFP）（FV 製剤は現時点では市販されていない）を使用した補充療法により FV レベルを 15<sup>(20)</sup> ~ 25<sup>(51)</sup> IU/dL 以上へ増加させるアプローチが推奨される。FFP は、病原体不活化処理のなされたもの〔有機溶媒/界面活性剤（SD）処理されたプール血漿、またはメチレンブルー処理された単一分画 FFP〕を使用すべきである。十分な止血効果が達成されていることを確実にするため、注意深い FV レベルのモニタリングが推奨される。出産時および出産後も前述の FV レベルを維持する必要がある、追加投与が必要になるかもしれない。帝王切開を行った場合には、創傷が治癒するまで、すなわち 5 ~ 7 日間は前述の FV レベルを維持すべきである<sup>(20)</sup>。

### FVII 欠乏症

FVII 欠乏症は、稀な遺伝性血液凝固異常症の中で最も頻度が高い。本症は、さまざまな出血症状を呈する。さらに、FVII レベルの絶対値と出血傾向との相関性が低い。すなわち、FVII レベルが極めて低い一部の患者は出血症状が最小限度である一方で、FVII レベルの比較的高い患者が有意な出血傾向を呈するといった不一致がみられる<sup>(20)</sup>。重症 FVII 欠乏症（ホモ接合体）における FVII レベルは、通常 < 10 IU/dL であり、ヘテロ接合体では概ね 40 ~ 60 IU/dL である<sup>(14, 55)</sup>。FVII レベルと出血リスクとの相関性は低いが、手術や侵襲的手技において止血を達成するうえでは 10 ~ 20 IU/dL で一般的に十分である。また、FVII レベルが < 10 IU/dL でない限り、通常臨床症状は出現しない<sup>(20, 56)</sup>。

凝固因子欠乏症のない女性では、妊娠期間中は FVII レベルの有意な増加がみられる。この現象は、軽症~中等症の FVII 欠乏症女性（ヘテロ接合体）で

もみられるが<sup>(17)</sup>、重症症例ではみられない<sup>(13~16)</sup>。軽症～中等症 FVII 欠乏症と後に診断された女性 4 例の妊娠 10 件では出産関連の出血は報告されておらず、これは妊娠によって誘発された FVII レベルの増加による防御効果の反映であるかもしれない<sup>(17)</sup>。しかし、早期流産 (2 件) の後の重症出血が報告されている。この原因として、妊娠初期段階であったために FVII レベルが十分に増加していなかったことが考えられる。これらを総合すると、特に FVII レベルが  $< 15 \sim 20$  IU/dL の妊婦では侵襲的手技や不全流産に備え、予防的補充療法が必要と考えられる。重症 FVII 欠乏症妊婦 2 例における分娩前出血が報告されているが<sup>(16, 55)</sup>、これまでに報告されているデータ (限られているが) は、FVII 欠乏症妊婦において流産・分娩前出血のリスクが高いことを示してはいない。

FVII 欠乏症は出血傾向にバラツキがあることに加え、FVII レベルと出血リスクとの相関性が低い<sup>(47, 57)</sup>ため、この疾患をもつ妊婦の管理は容易ではない<sup>(47, 57)</sup>。FVII 欠乏の程度が軽症～中等症の妊婦では、満期には FVII レベルが正常域まで増加していると考えられるため、分娩および出産において補充療法は不要であるかもしれない<sup>(17)</sup>。しかし、この決定は、個々の妊婦ベースでなされるべきであり、妊婦の出血傾向、妊娠後期 FVII レベルおよび分娩様式を考慮に入れるべきである。FVII 欠乏の程度が重症である妊婦や出血歴のある妊婦は、PPH リスクがより高いと考えられる。症例報告 12 編のレビューでは、妊娠 4 件で PPH が発生していた<sup>(13)</sup>。したがって、満期に FVII レベルが  $< 10 \sim 20$  IU/dL である妊婦や有意な出血歴をもつ妊婦では、予防的治療が必要である<sup>(13, 16, 55, 58)</sup>。治療選択肢には遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤 (rFVIIa)、血漿由来 FVII 製剤、血漿、プロトロンビン複合体製剤および抗線溶薬が含まれる。しかし、第一選択は rFVIIa ( $15 \sim 30$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) である<sup>(50)</sup>。これらの妊婦における重症 PPH の予防または治療にトラネキサム酸を考慮することも可能である。

### FX 欠乏症

FX 欠乏症は、出血傾向にバラツキがあるが、本症

の重症症例 (FX レベル  $< 1$  IU/dL) は、稀な血液凝固異常症の中で最も重篤である傾向がある<sup>(59)</sup>。中等症症例 (FX レベル  $1 \sim 5$  IU/dL) は、一定以上の出血負荷があった場合にのみ出血を呈すると考えられるが、軽症症例 (FX レベル  $6 \sim 10$  IU/dL) は無症候性で、ルーチンのスクリーニングやファミリー・スタディで偶然特定されることが多いようである<sup>(50, 59)</sup>。止血には  $10 \sim 20$  IU/dL の FX レベルがあれば一般的に十分と考えられている<sup>(50, 60)</sup>。

Girolami らの最近のレビュー<sup>(61)</sup>では、FX 欠乏症女性 9 例の妊娠 14 件が文献検索で見いだされた。これらの妊婦では分娩前出血や胎盤後壁血腫<sup>(11)</sup>、早産<sup>(62, 63)</sup>、PPH<sup>(64)</sup>といった妊娠関連の合併症が報告されていた。Kumar & Mehta の研究<sup>(62)</sup>では、重症 FX 欠乏症女性 1 例の妊娠 4 件について報告された。最初の 2 件は、それぞれ妊娠 21 週と 25 週という極めて早い段階での早期分娩に帰結し、いずれの出生児も新生児期に死亡した。その後の 2 回の妊娠では、妊娠初期段階から定期的な FX 補充療法がなされ、それぞれ妊娠 34 週と 32 週に健康児を出産した。著者らは、予防的な補充療法が妊娠のアウトカムの改善につながったことを示唆しているが、他のいくつかの症例報告では、出産前に予防的補充療法を行うことなく良好な満期産に帰結した重症 FX 欠乏症妊婦について報告されている<sup>(12, 65, 66)</sup>。しかし、これらの妊婦では重篤出血や胎盤後壁血腫、早期分娩に対する注意深い監視が必要である。出血が起こった場合や侵襲的手技を施行する場合には、補充療法を考慮するべきである。FX 欠乏が重症である妊婦や妊娠歴が不良な妊婦では、妊娠期間中の補充療法は有益と考えられる<sup>(20)</sup>。また、これらの妊婦の分娩・出産では出血リスクを最小限に抑えるために補充療法が必要である<sup>(11, 12)</sup>。治療選択肢には、プロトロンビン複合体製剤や FFP が含まれる。FX レベルが  $> 10 \sim 20$  IU/dL で有意な出血歴のない妊婦では、補充療法を行わない方法が採用可能である。しかし、過去の妊娠の結果や分娩様式といった産科関連因子を考慮し、個々の妊婦ごとに決定すべきである。

ホモ接合体 FX 欠乏症のリスクをもつ児の分娩様式については、議論の余地がある。経膈分娩には新

生児の頭蓋内・腹腔内出血リスクが伴うため、予定帝王切開が推奨されている<sup>(66)</sup>。しかし、通常の経膈分娩における良好な新生児のアウトカムも症例報告されている<sup>(11, 12)</sup>。さらに、帝王切開によっても新生児の重篤出血リスクを完全に除外することはできないと考えられ、後にホモ接合体FXI欠乏症と診断された胎児の硬膜下出血（出生前診断）が症例報告されている<sup>(67)</sup>。文献で報告されている限られたデータに基づく限り、FXI欠乏症をもつすべての妊婦に予定帝王切開を推奨することはできず、分娩様式は個々の妊婦ごとに決定する必要がある。

### FXI 欠乏症

FXI 欠乏症は、常染色体遺伝性疾患であり、アシュケナジ（東欧・ロシア系ユダヤ人）で特に頻度が高く、この集団におけるヘテロ接合体の頻度は8%である<sup>(68)</sup>。本症はすべての人種で報告されているが、重症欠乏の頻度は一般的に極めて低く、100万人に1人と推定されている<sup>(69)</sup>。ホモ接合体および複合ヘテロ接合体症例のFXIレベルは低下しており（<15～20 IU/dL）、ヘテロ接合体症例では部分的欠乏がみられる（20～70 IU/dL）<sup>(70-72)</sup>。本症における出血傾向にはバラツキがあり、ヘテロ接合体症例でもホモ接合体症例と同様に出血が起こりうる。自然出血は極めて稀であるが、創傷または外科手術後に線溶活性の高い領域で出血が起こる可能性があり、重症欠乏症女性と同様に部分的欠乏症女性も月経過多およびPPHのリスクが高い<sup>(18, 73)</sup>。出血傾向は、同一患者内および家族内で一貫性に欠ける。また、出血傾向とFXIレベル<sup>(71, 73, 74)</sup>および疾患の原因となっている遺伝子型<sup>(75)</sup>との間に明確な関連性はみられない。このようにFXI欠乏症は予測不可能な性質をもつため、罹患女性の妊娠および出産の管理は困難である。したがって、妊婦が臨床的に出血傾向をもつか否か、そしてVWDや血小板機能異常の併存など、他の凝固因子も関与しているか否かを明確にすることが重要である<sup>(76)</sup>。

FXI 欠乏症妊婦44例を含む後方視的症例集積研究2編（いずれも英国から）では、本症は流産リスクの増大と関連することが示されている<sup>(18, 19)</sup>。いずれの症例シリーズにおいても、流産または人工妊娠

中絶後の重症出血が報告された<sup>(18, 19)</sup>。また、緊急帝王切開を要した重症胎盤早期剥離が1件報告された<sup>(18)</sup>。

FXI レベルは妊娠期間中も増加しないため、満期に至っても多数の妊婦は低値（<70 IU/dL）のままと想定され、出産時に重症出血リスクに曝されると考えられる。前述の2編中の1編<sup>(18)</sup>ではFXI欠乏症女性11例の妊娠について報告され、全妊娠の16%（25件中4件）で出産時に重症出血が発生し、いずれも予防的治療はなされていなかった。一方、分娩時にFXI製剤またはFFPによる補充療法がなされた5件では、出血は発生しなかった。他の1編<sup>(19)</sup>では33例の妊娠105件が後方視的にレビューされ、出産時の重症出血はそのほぼすべてが出血傾向をもつ妊婦で発生していた。重症FXI欠乏症（FXIレベル<17 IU/dL）女性62例の妊娠164件について評価したイスラエルからの研究では、43例（69%）は何らの予防的治療を行うことなく、PPHを経験せずに出産していた〔総出産件数93件（経膈出産85件+帝王切開8件）〕<sup>(75)</sup>。これらの結果に基づき、著者らは重症FXI欠乏症妊婦では、特に経膈出産の場合、予防的治療は必須ではないのではないかとしている<sup>(75)</sup>。しかし、分娩時にFFPによる予防的治療を行わなかった経膈出産132件と帝王切開12件では、それぞれ32件（24%）と2件（17%）で重症出血が発生したが、予防的治療を行ったうえで施行された帝王切開6件では出血は発生しなかった。また、出産時の重症出血は、遺伝子型やFXIレベルと相関していなかった。しかし、術後出血の既往歴のあった妊婦では、PPHの頻度が高かった<sup>(75)</sup>。

FXI 欠乏症における出血傾向は予測不可能であるため、分娩および出産時に予防的治療を行うか否かは、個々の患者ベースで決定する必要がある。決定に当たってはFXIレベル、妊婦およびその家族の出血歴、分娩様式を考慮しなければならない。治療選択肢にはトラネキサム酸（軽症欠乏症患者で使用）、FXI製剤、FFP（FXI製剤が使用できない場合に代用）、そして可能性としてrFVIIaが含まれる。現時点での一般的勧告として、FXIレベルが15～70 IU/dLで、一定以上の出血負荷のある状況下で

の出血歴のない妊婦では、経陰分娩を治療待機のもとと期される範囲内で管理可能である<sup>(20)</sup>。FXI レベルは 15～70 IU/dL であるが、有意な出血歴をもつ、あるいは一定以上の出血負荷未経験の妊婦では周産期予防治療としてトラネキサム酸を使用可能であり、分娩が始まったら投与を開始する。しかし、重症欠乏症妊婦 (FXI レベル < 10～20 IU/dL) では、いずれの分娩様式においても FXI 製剤による補充療法を考慮すべきである。部分的欠乏症妊婦 (FXI レベル 20～70 IU/dL) では、出血歴次第で帝王切開の場合に補充療法が必要になると考えられる。FXI 製剤の血栓形成性という点では<sup>(50,77)</sup>、低用量 (概ね 10 U/kg) 投与によっても重症欠乏症妊婦で FXI レベルを十分なレベル (30 IU/dL 程度) まで増加させることが可能と考えられる。出血歴のある部分的欠乏症妊婦では、ピーク値を概ね 70 IU/dL とすべきであり、100 IU/dL を超えてはならない。また、血液製剤については、いずれの治療薬も血液感染性病原体の伝播リスクを伴っている。rFVIIa は、こうした適応では未だ承認されていないが、FXI 欠乏症患者、特に FXI インヒビター保有例の外科手術で予防的治療として使用されており、本症罹患妊婦においても使用可能である<sup>(78～80)</sup>。rFVIIa は半減期が短く、この点は分娩時のための予防的治療における本剤の有用性を低下させるが、予定帝王切開の管理では使用可能である。

FXI 欠乏症の女性は、一次 PPH と二次 PPH の両者のリスクが高い。FXI 欠乏症妊婦 11 例の前述の症例集積研究では、一次 PPH と二次 PPH の発生率はそれぞれ 16% と 24% であった<sup>(18)</sup>。このため、特に出血傾向をもつ妊婦については、分娩後最大 2 週間にわたるトラネキサム酸による予防的治療を考慮すべきである。FXI 製剤は血栓形成性である可能性があるため、トラネキサム酸との併用は避けるべきであり<sup>(77,81)</sup>、また、十分な水分補給と早期離床といったシンプルな血栓予防法を必要に応じて行うよう注意が必要である。

### FXIII 欠乏症

FXIII は、A サブユニットと B サブユニットそれぞれ 2 つずつからなる四量体として血漿中を循環する。

A サブユニットは酵素活性をもち、B サブユニットは血漿キャリア蛋白である<sup>(24)</sup>。FXIII 欠乏症には次の 3 つのサブタイプがある — タイプ 1: A と B 両サブユニットの複合欠乏、タイプ 2: A サブユニットの欠乏、タイプ 3: B サブユニットの欠乏<sup>(82)</sup>。

1966～1998 年の症例報告および他の症例集積研究のレビューでは、FXIII 欠乏症女性 61 例 (タイプ 1 = 4 例、タイプ 2 = 55 例およびタイプ 3 = 2 例) が見いだされた<sup>(22)</sup>。タイプ 1 とタイプ 3 の女性は、正常な妊娠および出産を経験していた。しかし、タイプ 2 の女性では大多数で反復性流産が認められた。タイプ 2 の女性集団では結果が良好であった妊娠 7 件が報告され、うち 5 件で FXIII 製剤による補充療法が行われていた。Asahina らの最近の文献レビュー<sup>(24)</sup> では、A サブユニットを欠乏し妊娠期間中に補充療法を行わなかった女性は、1 例を除いて<sup>(83)</sup> 全例が流産であった。こうしたデータは、これらの女性の妊娠の維持において適切な補充療法が重要であることを示している。補充療法を行わずに自然妊娠が可能であることが報告されているため<sup>(84,85)</sup>、A サブユニットは受精や着床初期段階の必須要素ではないようである。しかし、出血と胎児死亡を予防するために、妊娠後可能な限り早期に定期的な補充療法 (FXIII レベルを > 3 IU/dL<sup>(20)</sup>、可能であれば > 10 IU/dL<sup>(24)</sup> に維持する) を開始することが推奨される。重症女性では診断後月 1 回の頻度で FXIII 製剤を予防的に投与し、妊娠時にはその期間中を通じてこの予防的投与を継続することが推奨される<sup>(20)</sup>。

分娩および出産時にも出血リスクを最小限に抑えるために、前述の治療を継続すべきである。しかし、出産時にはより高い FXIII レベルが必要と考えられる<sup>(24)</sup>。Burrows らの研究<sup>(22)</sup> では、妊娠期間中は FXIII レベルを約 3 IU/dL に、出産時には 19 IU/dL に維持し良好な結果を得た妊婦 1 例が報告されている。Kobayashi らの研究<sup>(84)</sup> では、出産時に FXIII レベルを 36 IU/dL に維持し、合併症もなく経陰分娩に成功した妊婦 1 例が報告されている。分娩・出産時の出血リスクを最小限に抑えるための FXIII レベルとして、> 20 IU/dL (可能であれば > 30 IU/dL) が提唱されている<sup>(24)</sup>。

使用可能であれば、血漿由来または遺伝子組換え

型のFXIII製剤が治療選択である。これらの製剤は最小限度の用量で高いFXIIIレベルをもたらす、血漿由来製剤は汚染物質が少なくウイルス不活化処理もなされているため、FFPやクリオプレシピテートよりも優れている<sup>(86)</sup>。しかし、最適な投与量および投与間隔を確立するためのさらなる研究が必要である<sup>(24)</sup>。

FXIII欠乏症妊婦におけるPPHの発生頻度は不明である。Aサブユニット欠乏女性の妊娠は、概して妊娠期間中を通じて、さらに出産時に補充療法を行った症例のみで成功している<sup>(24)</sup>。FXIII製剤の循環血液中半減期は7～13日と長く<sup>(87)</sup>、ほとんどの投与例でPPHは認められていない。流産を過去に8回経験していたが、補充療法を行って満期の出産を達成したFXIII欠乏症妊婦では、分娩後に子宮腔からの持続性oozing（じわじわとした出血）が発生し、クリオプレシピテート1単位の投与によって改善した<sup>(88)</sup>。症例報告および症例集積研究のレビューでは、タイプ1およびタイプ3の女性は、補充療法なしで正常に妊娠・出産していたが、ほぼ全例がPPHを呈していた<sup>(22)</sup>。よって、これらの症例では分娩後の予防的治療を考慮すべきである。

### FXIII + FXVIII 重複欠乏症

この稀な血液凝固異常症をもつ患者は、FXVとFXVIIIのいずれについても、低くはあるが検出可能な凝固因子活性レベルおよび抗原レベルを呈する（通常5～20 IU/dL）<sup>(56)</sup>。本症罹患女性の妊娠に関するデータは未だ報告されておらず、FXV欠乏症女性および血友病保因者における産科関連の経験が、有用な指針になるかもしれない。FXVレベルは妊娠期間中も変化しないが、FXVIIIレベルは妊娠期間中を通じて増加する。したがって、本症に関連する出血、特に分娩・出産時の出血は、FXVレベルに起因する可能性が高い。しかし、出産時および侵襲的手技施行時は、FXVレベルを15～20 IU/dL以上に、FXVIIIレベルを50 IU/dL以上に維持し、モニタリングすべきである<sup>(20)</sup>。

### 遺伝性ビタミンK依存性凝固因子欠乏症

本症は、世界で20家系未満が症例報告されてい

る<sup>(20)</sup>。プロトロンビン、FVII、FIXおよびFXレベルが1 IU/dL未満から30 IU/dLの範囲で低値を示す<sup>(56)</sup>。重症ビタミンK依存性凝固因子欠乏症（VKCFD）をもつ女性1例の妊娠について報告されている<sup>(89)</sup>。この女性のプロトロンビン、FVII、FIX、FXレベルの基礎値は、<3 IU/dLであった。診断後この女性は、ビタミンK経口投与（15 mg/日）で維持されていた。妊娠自体は特に問題なく経過したが、会陰切開部位からの重症出血を呈し、FFP投与を要した。この女性を除いては、VKCFD女性の妊娠と出産の管理に関するデータは報告されていない。したがって、本症をもつ妊婦の管理は、欠乏凝固因子各々を欠乏する女性の産科経験が指針として役立つと考えられる。妊娠および出産においては、出血の合併を監視する必要がある。ビタミンK投与は、妊娠期間中を通じて継続すべきである。出産時および侵襲的手技施行時には、補充療法を考慮すべきである。

## 産科管理 — 一般的原則

### 出産前の管理

各疾患における出産前の経過と管理は、これまでに述べてきたとおりである。

出生前診断は、胎児が重症凝固因子欠乏症リスクをもつと考えられる場合、および両親がともにヘテロ接合体であることが知られている場合にのみ考慮する。遺伝子解析に基づく出生前診断は、原因遺伝子変異が知られている場合やinformativeな遺伝マーカーがある場合に実施可能である。直接的な遺伝子変異の検出や連鎖解析あるいはそれらの組み合わせに基づくFVII<sup>(90-93)</sup>、FX<sup>(94, 95)</sup>およびFXIII欠乏症<sup>(96, 97)</sup>の出生前診断については、少数の報告があるのみである。出生前診断において遺伝情報がない場合には、臍帯血採取によって胎児の凝固因子レベルを評価することが可能である<sup>(98, 99)</sup>。出生前診断でどの方法を使用するかに関する考察は、本項の主旨を超えるものである。

血液凝固異常症をもつ女性の妊娠の管理には、産婦人科専門医と血液専門医の密接かつ継続的な協力的体制が不可欠であり、特に重症の稀な血液凝固異常

Clotting factor (activity)	Haemostatic levels suggested (IU dL <sup>-1</sup> )*	Normal range (non-pregnant) (IU dL <sup>-1</sup> )†	Comments
FIX	50	50–150	
Fibrinogen	1.5–2.0‡	1.5–4.0	To maintain >1.0 g L <sup>-1</sup> during pregnancy
FII	20–30	50–150	
FV	15–25	50–150	
FVII	10–20	50–150	
FX	10–20	50–150	
FXI	20–70§	70–150	
FXIII	20–30	70–150	To maintain >3 IU dL <sup>-1</sup> during pregnancy

\*For general guidance only, personal and family bleeding history must be taken into considerations when deciding the need for prophylaxis. Please refer to text.

†Normal ranges used at the Royal Free Haemophilia Centre and Thrombosis Unit laboratory, normal ranges from individual laboratory should be used.

‡g L<sup>-1</sup>.

§Dependent on bleeding history. Please refer to text.

**Table 2.** Suggested haemostatic levels for invasive procedures during pregnancy and for delivery.

症をもつ妊婦については、連携診療体制でケアに当たるのが理想的である。初診時、妊娠 28 週、34 週に加え、出生前診断検査や子宮頸管縫縮術といった侵襲的手技の施行前には欠乏凝固因子のレベルを測定すべきである。事前に定めた間隔で測定しておくことにより、定量する時間的余裕のない緊急の状況下でも治療を行うことが可能となる。これらの妊婦の出産前の診療では、分娩と出産をどのように管理するかを事前に計画しておくことが最も重要な要素となる。妊娠後期に詳細な管理計画書を作成し、妊婦と全介護者に配布すべきである。

## 分娩と出産

遺伝性血液凝固異常症をもつ女性およびその罹患児は、分娩・出産時にさまざまな止血負荷に曝されると考えられ、出血を合併するリスクが高い。稀な血液凝固異常症をもつ妊婦の分娩と出産の管理に関する一般的原則は、血友病のリスクを伴う妊娠における原則と類似したものとなる。文献で報告されている情報は限られているため、これまでに発表されている勧告は概して症例研究で得られたエビデンスや権威者の意見および経験に基づいている<sup>(20)</sup>。重症の凝固因子欠乏症をもつ妊婦、あるいは罹患した胎児または罹患リスクのある胎児をもつ妊婦は、血液凝固異常症の管理に必要とされる専門技術、検査

設備をもち、凝固因子製剤による治療を速やかに行うことのできる部門で出産すべきである<sup>(100)</sup>。

分娩は予測困難であることに加え、緊急帝王切開が必要になりうることを考慮すると、分娩・出産時に大手術の予備的補充療法で推奨されているレベルと同等の止血レベルを維持するアプローチは理にかなっている。緊急時には目標とすべき凝固因子レベルを達成できない可能性があるため、妊娠後期の凝固因子レベルに基づいて分娩・出産の管理計画を立てておくことができる。一般的に、凝固因子レベルの低下した妊婦では静脈アクセスを確保し、予防的治療を行うべきである。遺伝性血液凝固異常症をもつ妊婦の分娩と出産で必要とされる止血レベルを Table 2 に示した。しかし、これらのレベルは、分娩様式および個々の妊婦の出血傾向によっても異なる。

母体の凝固因子レベルが特に懸念され、施設内血友病センターと連携する産科部門での出産が必要と考えられる場合には、計画出産として分娩時に妊婦がその部門にいることを確実にすることも可能である<sup>(101)</sup>。しかし、誘発分娩は自然分娩と比べて長時間を要する可能性が高いことに加え、機器分娩や緊急帝王切開が必要になることが多い(特に、子宮頸部の状態が好ましくない初妊婦における誘発開始時)。このような場合には、産科専門医と血液専門医、麻酔専門医、新生児専門医からなる集学的医療チー

ムが、母親の協力を得ながら注意深いリスク評価を行うべきである。状況によっては、予定帝王切開のほうが妊婦と罹患児にとって侵襲性がより低いと考えられる。

血液凝固異常症の罹患リスクをもつ胎児の分娩時モニタリングでは、胎児頭皮電極や胎児血液採取といった侵襲的手法の使用は、頭皮皮下出血のリスクを伴うため、避けるべきである。罹患胎児は、出生過程に起因する頭血腫や頭蓋内出血などの重篤な頭部出血のリスクに曝されている。これらのリスクを伴う胎児の最も安全な分娩様式については議論の余地がある。稀な血液凝固異常症に罹患した胎児の出産に関するデータはほとんど報告されておらず、重症または中等症血友病をもつ新生児での経験から推測する<sup>(102, 103)</sup>。Ljungら<sup>(102)</sup>は、1970～1990年にスウェーデンで出生した中等症～重症の血友病患者児117例の出産をレビューし、出産と関連する新生児出血23件を認めた。頭部出血のリスクは、経膈分娩で3% (87例中3例)、吸引分娩で64% (17例中11例)、帝王切開で15% (13例中2例)であった。重症血液凝固異常症罹患新生児では予定帝王切開後の頭部出血も報告されている<sup>(104, 105)</sup>。これらのデータは、正常な経膈分娩では重症出血のリスクが低いこと、さらに、帝王切開を行ったとしても、これらの疾患のリスクをもつ胎児の出血リスクを解消することはできないことを示している<sup>(102)</sup>。したがって、正常な経膈分娩は概して禁忌とはならないが、吸引分娩や鉗子分娩の使用、あるいは分娩時間の延長(特に、分娩第2期)は避けるべきである<sup>(102, 106)</sup>。侵襲性の最も少ない分娩様式を適用するべきであるとともに、新生児出血の合併リスクを最小限とするために、早期に帝王切開を考慮するべきである。胎児頭部の骨盤通過が困難で低位鉗子分娩がより容易と考えられる場合には、帝王切開よりも低位鉗子分娩のほうが侵襲性が少ないかもしれない。また、出産時における重症出血のリスクを抑制するために、母体生殖器および会陰部への外傷を最小限にとどめるよう注意が必要である<sup>(18, 89)</sup>。

## 局所鎮痛・麻酔

局所麻酔は、現時点で最も効果的な分娩時鎮痛を

もたらすとともに<sup>(107)</sup>、妊婦の意識を保ったまま分娩を進行させることを可能とする。さらに、局所麻酔を使用することによって全身麻酔の必要頻度を低下させることができるとともに、帝王切開で全身麻酔を使用することに伴うリスクを回避することができる。局所麻酔は全身麻酔と比較して、可動性の回復、授乳、消化管機能の確立がより早く、アプガースコアも高いことが示されている<sup>(108～110)</sup>。

血液凝固異常症をもつ妊婦における局所麻酔の使用は、脊髄・硬膜外血腫を引き起こすリスクが懸念されるため、議論の余地がある。脊髄・硬膜外血腫は脊髄圧迫を引き起こし、永続的神経損傷へつながりうる。脊髄軸麻酔に伴う脊髄・硬膜外血腫のリスクは、一般集団(1例/150,000～200,000例)および妊婦集団(0.2～3.7例/100,000例)の両者で低い<sup>(111～113)</sup>。しかし、血液凝固異常症の存在下では、このリスクは有意に増大する<sup>(113)</sup>。産科診療において症例報告された脊髄・硬膜外血腫10件中の3件は、血液凝固異常と関連するものである<sup>(114)</sup>。こうしたことから、血液凝固異常症は局所麻酔の禁忌とみなされており、遺伝性血液凝固異常症をもつ女性はこの選択肢をしばしば否定される。しかし、FXI欠乏症およびFVII欠乏症などの遺伝性血液凝固異常症をもつ女性の妊娠36件において、局所麻酔が安全に使用されたことが最近の後方視的レビューで報告されている<sup>(115)</sup>。

血液凝固異常症をもつ妊婦でも、血液凝固異常が妊娠期間中に正常化すれば、または、予防的治療によって補正されれば、局所麻酔を安全に施行することが可能である。しかし、特に止血が保証されない重症血液凝固異常症または出血が予測不可能な血液凝固異常症をもつ妊婦では、局所麻酔に伴うリスクを過少評価すべきでなく、このような状況下では局所麻酔の使用は禁忌である。遺伝性血液凝固異常症をもつ妊婦において局所麻酔の使用が可能となる必要条件をTable 3に示した。局所麻酔を使用するか否かは個々の妊婦ごとに事前に決定しておくべきである。また、妊婦には局所麻酔およびその代替法のリスクとベネフィットについて十分に説明しなければならない。さらに、妊婦の血液凝固の状態を注意深く評価すること、そして予防治療の必要性と使用

**Table 3.** Conditions for the use of regional block in women with inherited bleeding disorders during labour and delivery.

- 
- Multidisciplinary management involving haematologists, anaesthetists, obstetricians and the mother
  - Detailed counselling on the benefits and risks of regional block and its alternatives
  - Informed consent
  - Careful assessment of coagulation status including assessment of clotting factor during the third trimester and personal and family bleeding history
  - Availability of therapeutic products and adequate response to treatment
  - Plan of management made antenatally, clearly documented and readily available to professionals attending the women in labour
  - Normalization of coagulation defect either because of pregnancy itself or by prophylactic treatment
  - Meticulous technical skills in the administration of regional block by experienced anaesthetist
  - Awareness and surveillance for symptoms and signs of potential complications
- 

可能性について事前に評価しておくことが不可欠である。

血液凝固異常症をもつ妊婦に対する局所麻酔は、経験豊富な麻酔医が施行すべきである。神経機能を定期的に評価することにより、合併症を早期に発見することが可能である。運動機能を維持しながら十分な鎮痛を達成できる最小限の濃度で局所麻酔薬を使用することが推奨される。脊髄・硬膜外血腫が疑われる場合には、磁気共鳴画像法（MRI）で評価し早期に診断すべきである。血腫による有害な神経学的転帰は、血腫形成から外科的減圧術施行までの経過時間と直接的に関係するため、外科的減圧術が必要と考えられる場合には、できるだけ速やかに施行すべきである。また、脊髄血腫は硬膜外カテーテルの抜去時にも発生しうるため、カテーテル抜去中の出血リスクも考慮することが重要である<sup>(113)</sup>。したがって、硬膜外カテーテルの抜去においても妊婦の血液凝固の状態の評価と、必要に応じた予防治療の継続は重要である。

### 新生児

稀な血液凝固異常症は、一部のフィブリノゲン異常を除いては、ほとんどが常染色体劣性遺伝で継承される。両親がともに稀な遺伝性血液凝固異常症の

罹患者である、または保因者である場合には、胎児は重症疾患に罹患している可能性がある。このような両親から出生する新生児は、いずれの症例についても臍帯血を採取し、血液凝固の状態および凝固因子レベルを評価するべきである。これを行うことにより、出血リスクの高い新生児の早期特定そして管理が可能となる。血液凝固の状態が明らかになるまでは、新生児への筋肉内注射は避けるべきである。また、ビタミン K は経口投与とし、ルーチンの予防接種は皮内または皮下投与とすべきである。外科手技（割礼など）は、新生児の血液凝固の状態が明らかになるまで延期すべきである。新生児の凝固因子レベルを評価する場合には、適切な正常値の範囲を設定しなければならない。新生児の凝固因子レベルは、多くの凝固因子について在胎期間と相関し、生後 6 ヶ月で初めて成人のレベルへ近づく。遺伝性血液凝固異常症が軽症である場合には出生時の診断が困難と考えられ、後日再検査すべきである。ヘテロ接合体ではほとんどの場合、緊急診断を必要とする臨床症状はみられない。FV と FVIII のレベルは、出生時においても健康成人のレベルと同等である。

### 産褥期

PPH は、一次 PPH と二次 PPH に分類される。一次 PPH は、分娩後最初の 24 時間以内に発症した失血量 500 mL（重症 PPH は 1,000 mL）を超える出血、二次 PPH は、分娩後 24 時間～6 週後に発症した出血と従来から定義されている。遺伝性血液凝固異常症をもつ妊婦は、いずれの PPH についてもリスクが高い。PPH のリスクを低下させるための主要 3 原則は次のとおりである — i) 止血状態を正常化するための予防的治療 ii) 子宮弛緩症を回避するための処置 iii) 母体生殖器への外傷を最小限にとどめられる分娩。必要であれば一次 PPH および二次 PPH を予防するための予防的補充療法を行い、経膈分娩後は少なくとも 3～5 日間、帝王切開後は少なくとも 5～7 日間にわたり止血レベルを維持する。一部の妊婦では経膈分娩後 3～4 日間または帝王切開後 7～10 日間の経口トラネキサム酸投与も考慮可能である。しかし、補充療法に伴う血栓症のリスクは注意深く評価し、出血リスクとのバラ

ンスをとらなければならない。

子宮弛緩症は、最も頻度の高いPPHの原因である。分娩第3期における積極的な管理は、失血量と輸血の必要性を有意に低減することが示されている<sup>(116)</sup>。これらには、出産後の子宮収縮薬（オキシトシンなど）予防的投与、早期臍帯結紮、制御された臍帯牽引が含まれる。ミソプロストールは経口、舌下および経直腸投与が可能で安価な新規プロスタグランジンE<sub>1</sub>アナログであるが、PPHの予防に有効な子宮収縮作用をもつようである<sup>(117)</sup>。本剤は嘔吐や下痢、発熱、悪寒などの有害事象を伴うことがある。最近の薬物動態試験では、経口投与でなく経直腸投与することによって、血清中ピーク値は低下するが、有害事象は減少することが示されている<sup>(118, 119)</sup>。我々の施設では、遺伝性血液凝固異常症妊婦の分娩第3期の積極的な管理において、本剤600 µgを経直腸投与している。

観血的な分娩を行う場合には、術中失血を最小限に抑えるべく細心の注意を払う。また、遺伝性血液凝固異常症をもつ妊婦は、会陰部血腫が発生するリスクが高いため、母体生殖器および会陰部への外傷を最小限にとどめるよう注意しなければならない<sup>(18, 120)</sup>。遺伝性血液凝固異常症をもつ妊婦ではPPHの産科関連の危険因子と、PPHの原因となる因子（Table 4）を見逃してはならない。初回評価および循環血液量が回復した後に出血が起こった場合には、局所的原因をまず除外し、血友病センターまたは血液専門医との連携の下、欠乏凝固因子のレベルをモニタリングしながら補充療法を行うべきである。

### 止血薬と妊娠

遺伝性血液凝固異常症をもつ妊婦に使用する止血薬は、妊娠していない罹患女性に使用する止血薬と原則的に同様である。これらの薬剤は、凝固因子レベルの低い妊婦の侵襲的手技、出産、産褥期に概して使用される。現在市販されている血漿由来凝固因子製剤は、ヒト免疫不全ウイルス、B型およびC型肝炎ウイルスの伝播リスクを除外するウイルス不活化処理がなされている<sup>(121)</sup>。しかし、A型肝炎ウイルス、ヒトパルボウイルスB19、そして未知の病原体を伝播するリスクは、未だ残されている<sup>(122, 123)</sup>。ヒ

**Table 4.** Risk factors and causes of postpartum haemorrhage (PPH)\*.

Risk factors	Causes
History of PPH	Uterine atony
Previous caesarean section	Retained placenta
Obesity	Genital tract trauma
Preeclampsia	Coagulation disorders
Placenta praevia	
Placenta abruption	
Fibroids	
Multiple pregnancies	
Macrosomia	
Polyhydramnios	
Chorioamnionitis	
Induced or augmented labour	
Prolonged labour	
Retained placenta	
Operative delivery	

\*Not exclusive; data from Stones *et al.* [125] and Sheiner *et al.* [126].

トパルボウイルスB19は、免疫の低下していない成人では通常重篤な感染症を引き起こすことはないが、胎児への感染は胎児水腫や胎児死亡に帰結しうる。このため、妊婦に対しては使用可能であれば、遺伝子組換え型凝固因子製剤などの非血漿由来製剤が治療選択となる。クリオプレシピテートは、ウイルス不活化処理がなされていないため、他の製剤を使用できない、または他の製剤が奏効しなかった場合を除いては使用すべきではない<sup>(124)</sup>。

稀な血液凝固異常症の治療では選択肢が限られている（Table 5）。rFVIIaとFXIII製剤を除き、ほとんどは血漿由来凝固因子製剤である。FFPは、広く使用され比較的安価であるが、凝固因子レベルを維持するために繰り返し投与が必要な場合に過剰輸液のリスクを伴う。病原体不活化処理のなされたFFPが好ましい。

一部の止血薬、特にrFVIIa、FXI製剤、プロトロンビン複合体製剤は、血栓症リスクを伴う。したがって、血栓症の既往歴または家族歴をもつ妊婦では、これらの使用は避けるべきである。出血リスクと血栓症リスクのバランスをとらなければならない。これらの製剤を使用する場合には十分な水分補給、早期離床、弾性ストッキングの使用、そして一部の症例ではLMWHといった、適切な血栓症予防処理をとるべきである。

Table 5. Therapeutic options for women with inherited bleeding disorders in pregnancy.

Bleeding disorder	Plasma half-life	Preferred therapeutic option	Other options
Fibrinogen abnormalities	2–4 days	Fibrinogen concentrate	SD plasma
Prothrombin(II) deficiency	2–3 days	PCC	SD plasma
FV deficiency	36 h	SD plasma	SD plasma
FV and FVIII deficiency	–	SD plasma, rFVIII	FVIII concentrate
FVII deficiency	4–6 h	rFVIIa	FVII concentrate
FX deficiency	40 h	PCC (rFX conc. in clinical trial)	SD plasma
FXI deficiency	52 h	FXI concentrates or Tranexamic acid	SD plasma
FXIII deficiency	11–14 days	FXIII concentrates (rFXIII in clinical trial)	SD plasma
VKCFD	–	Vitamin K	SD plasma, PCC

F, factor; r, recombinant; SD plasma, fresh frozen plasma virally inactivated using a solvent detergent technique; PCC, prothrombin complex concentrates; VKCFD, hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors.

## 開 示

P. Bolton-Maggs は、2008年7月にウィーンで開催された ISTH SSC 会議へ出席するに当たり Baxter 社から支援を受けた。他の著者らは、利害の衝突やバイアスの原因となりうる利害関係を何らもちあわせていないことを宣言した。

## References

- Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest* 1981; **12**: 141–54.
- Beller FK, Ebert C. The coagulation and fibrinolytic enzyme system in pregnancy and in the puerperium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; **13**: 177–97.
- Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; **52**: 176–82.
- Clark P, Brennand J, Conkie JA *et al*. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; **79**: 1166–70.
- Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999; **81**: 527–31.
- Donohoe S, Quenby S, Mackie I *et al*. Fluctuations in levels of antiphospholipid antibodies and increased coagulation activation markers in normal and heparin-treated antiphospholipid syndrome pregnancies. *Lupus* 2002; **11**: 11–20.
- Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; **119**: 185–8.
- Condie RG. A serial study of coagulation factors XII, XI and X in plasma in normal pregnancy and in pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; **83**: 636–9.
- Dalaker K. Clotting factor VII during pregnancy, delivery and puerperium. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; **93**: 17–21.
- Nilsson IM, Kullander S. Coagulation and fibrinolytic studies during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967; **46**: 273–85.
- Konje JC, Murphy P, de Chazal R, Davidson A, Taylor D. Severe factor X deficiency and successful pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; **101**: 910–11.
- Bofill JA, Young RA, Perry KG Jr. Successful pregnancy in a woman with severe factor X deficiency. *Obstet Gynecol* 1996; **88**: 723.
- Rizk DE, Castella A, Shaheen H, Deb P. Factor VII deficiency detected in pregnancy: a case report. *Am J Perinatol* 1999; **16**: 223–6.
- Robertson LE, Wasserstrum N, Banez E, Vasquez M, Sears DA. Hereditary factor VII deficiency in pregnancy: peripartum treatment with factor VII concentrate. *Am J Hematol* 1992; **40**: 38–41.
- Braun MW, Triplett DA. Case Report: Factor VII deficiency in an obstetrical patient. *J Indiana State Med Assoc* 1979; **72**: 900–2.
- Eskandari N, Feldman N, Greenspoon JS. Factor VII deficiency in pregnancy treated with recombinant factor VIIa. *Obstet Gynecol* 2002; **99**: 935–7.
- Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2006; **12**: 413–6.
- Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; **105**: 314–21.
- Myers B, Pavord S, Kean L, Hill M, Dolan G. Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency. *BJOG* 2007; **114**: 643–6.
- Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA *et al*. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; **10**: 593–628.
- Kobayashi T, Kanayama N, Tokunaga N, Asahina T,

- Terao T. Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenemia. *Br J Haematol* 2000; 109: 364–6.
- 22 Burrows RF, Ray JG, Burrows EA. Bleeding risk and reproductive capacity among patients with factor XIII deficiency: a case presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 103–8.
- 23 Gilabert J, Reganon E, Vila V *et al.* Congenital hypofibrinogenemia and pregnancy, obstetric and hematological management. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24: 271–6.
- 24 Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 255–60.
- 25 Evron S, Anteby SO, Brzezinsky A, Samueloff A, Eldor A. Congenital afibrinogenemia and recurrent early abortion: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 19: 307–11.
- 26 Goodwin TM. Congenital hypofibrinogenemia in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 157–61.
- 27 Ness PM, Budzynski AZ, Olexa SA, Rodvien R. Congenital hypofibrinogenemia and recurrent placental abruption. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 519–23.
- 28 Trehan AK, Fergusson IL. Congenital afibrinogenemia and successful pregnancy outcome. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 722–4.
- 29 Kobayashi T, Asahina T, Maehara K *et al.* Congenital afibrinogenemia with successful delivery. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 42: 66–9.
- 30 Inamoto Y, Terao T. First report of case of congenital afibrinogenemia with successful delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 803–4.
- 31 Grech H, Majumdar G, Lawrie AS, Savidge GF. Pregnancy in congenital afibrinogenemia: report of a successful case and review of the literature. *Br J Haematol* 1991; 78: 571–2.
- 32 Matsuno K, Mori K, Amikawa H. A case of congenital afibrinogenemia with abortion, intracranial hemorrhage and peritonitis. *Jpn J Clin Hematol* 1977; 18: 1438.
- 33 Dube B, Agarwal SP, Gupta MM, Chawla SC. Congenital deficiency of fibrinogen in two sisters. A clinical and haematological study. *Acta Haematol* 1970; 43: 120–7.
- 34 Aygoren-Pursun E, Martinez S, Sagner I *et al.* Retrochorionic hematoma in congenital afibrinogenemia: resolution with fibrinogen concentrate infusions. *Am J Hematol* 2007; 82: 317–20.
- 35 Roque H, Stephenson C, Lee MJ *et al.* Pregnancy-related thrombosis in a woman with congenital afibrinogenemia: a report of two successful pregnancies. *Am J Hematol* 2004; 76: 267–70.
- 36 Frenkel E, Duksin C, Herman A, Sherman DJ. Congenital hypofibrinogenemia in pregnancy: report of two cases and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 775–9.
- 37 Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol* 1999; 107: 204–6.
- 38 Dupuy E, Soria C, Molho P *et al.* Embolized ischemic lesions of toes in an afibrinogenemic patient: possible relevance to in vivo circulating thrombin. *Thromb Res* 2001; 102: 211–9.
- 39 Chafa O, Chellali T, Sternberg C *et al.* Severe hypofibrinogenemia associated with bilateral ischemic necrosis of toes and fingers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6: 549–52.
- 40 Menache D. Congenital fibrinogen abnormalities. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 408: 121–30.
- 41 Strickland DM, Galey WT, Hauth JC. Hypofibrinogenemia as a cause of delayed postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 230–1.
- 42 Hanss M, Biot F. A database for human fibrinogen variants. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 89–90.
- 43 Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995; 73: 151–61.
- 44 Takala T, Oksa H, Rasi V, Tuimala R. Dysfibrinogenemia associated with thrombosis and third-trimester fetal loss. A case report. *J Reprod Med* 1991; 36: 410–2.
- 45 Edwards RZ, Rijhsinghani A. Dysfibrinogenemia and placental abruption. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 1043.
- 46 Yamanaka Y, Takeuchi K, Sugimoto M *et al.* Dysfibrinogenemia during pregnancy treated successfully with fibrinogen. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 972–3.
- 47 Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1207–14.
- 48 Girolami A, Scarano L, Saggiorato G *et al.* Congenital deficiencies and abnormalities of prothrombin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 557–69.
- 49 Catanzarite VA, Novotny WF, Cousins LM, Schneider JM. Pregnancies in a patient with congenital absence of prothrombin activity: case report. *Am J Perinatol* 1997; 14: 135–8.
- 50 Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; 9: 1–23.
- 51 Girolami A, Scandellari R, Lombardi AM *et al.* Pregnancy and oral contraceptives in factor V deficiency: a study of 22 patients (five homozygotes and 17 heterozygotes) and review of the literature. *Haemophilia* 2005; 11: 26–30.
- 52 Lak M, Sharifian R, Peyvandi F, Mannucci PM. Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients. *Br J Haematol* 1998; 103: 1067–9.
- 53 Noia G, De Carolis S, De Stefano V *et al.* Factor V deficiency in pregnancy complicated by Rh immunization and placenta previa. A case report and review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 890–2.
- 54 Fajardo LF, Silvert D. Pregnancy and Ac-globulin deficiency; report of a case. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 74: 909–14.

- 55 Fadel HE, Krauss JS. Factor VII deficiency and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; **73**: 453–4.
- 56 Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004; **104**: 1243–52.
- 57 Triplett DA, Brandt JT, Batard MA, Dixon JL, Fair DS. Hereditary factor VII deficiency: heterogeneity defined by combined functional and immunochemical analysis. *Blood* 1985; **66**: 1284–7.
- 58 Jimenez-Yuste V, Villar A, Morado M *et al.* Continuous infusion of recombinant activated factor VII during caesarean section delivery in a patient with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2000; **6**: 588–90.
- 59 Peyvandi F, Mannucci PM, Lak M *et al.* Congenital factor X deficiency: spectrum of bleeding symptoms in 32 Iranian patients. *Br J Haematol* 1998; **102**: 626–8.
- 60 Knight RD, Barr CF, Alving BM. Replacement therapy for congenital Factor X deficiency. *Transfusion* 1985; **25**: 78–80.
- 61 Girolami A, Randi ML, Ruzzon E *et al.* Pregnancy and oral contraceptives in congenital bleeding disorders of the vitamin K-dependent coagulation factors. *Acta Haematol* 2006; **115**: 58–63.
- 62 Kumar M, Mehta P. Congenital coagulopathies and pregnancy: report of four pregnancies in a factor X-deficient woman. *Am J Hematol* 1994; **46**: 241–4.
- 63 Rezig K, Diar N, Benabidallah D, Audibert J. Factor X deficiency and pregnancy. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; **21**: 521–4.
- 64 Girolami A, Lazzarin M, Scarpa R, Brunetti A. Further studies on the abnormal factor X (factor X Friuli) coagulation disorder: a report of another family. *Blood* 1971; **37**: 534–41.
- 65 Larrain C. Congenital blood coagulation factor X deficiency. Successful result of the use prothrombin concentrated complex in the control of ++cesarean section hemorrhage in 2 pregnancies. *Rev Med Chil* 1994; **122**: 1178–83.
- 66 Romagnolo C, Burati S, Ciaffoni S *et al.* Severe factor X deficiency in pregnancy: case report and review of the literature. *Haemophilia* 2004; **10**: 665–8.
- 67 de Sousa C, Clark T, Bradshaw A. Antenatally diagnosed subdural haemorrhage in congenital factor X deficiency. *Arch Dis Child* 1988; **63**: 1168–70.
- 68 Seligsohn U. Factor XI deficiency. *Thromb Haemost* 1993; **70**: 68–71.
- 69 Peyvandi F, Lak M, Mannucci PM. Factor XI deficiency in Iranians: its clinical manifestations in comparison with those of classic hemophilia. *Haematologica* 2002; **87**: 512–4.
- 70 Rapaport SI, Proctor RR, Patch MJ, Yettra M. The mode of inheritance of PTA deficiency: evidence for the existence of major PTA deficiency and minor PTA deficiency. *Blood* 1961; **18**: 149–65.
- 71 Leiba H, Ramot B, Many A. Heredity and coagulation studies in ten families with Factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency. *Br J Haematol* 1965; **11**: 654–65.
- 72 Bolton-Maggs PH, Young Wan-Yin B, McCraw AH, Slack J, Kernoff PB. Inheritance and bleeding in factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1988; **69**: 521–8.
- 73 Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EG. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds – a clinical and laboratory study. *Thromb Haemost* 1995; **73**: 194–202.
- 74 Ragni MV, Sinha D, Seaman F *et al.* Comparison of bleeding tendency, factor XI coagulant activity, and factor XI antigen in 25 factor XI-deficient kindreds. *Blood* 1985; **65**: 719–24.
- 75 Salomon O, Steinberg DM, Tamarin I, Zivelin A, Seligsohn U. Plasma replacement therapy during labor is not mandatory for women with severe factor XI deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; **16**: 37–41.
- 76 Bolton-Maggs PH. The management of factor XI deficiency. *Haemophilia* 1998; **4**: 683–8.
- 77 Bolton-Maggs PH, Colvin BT, Satchi BT, Lee CA, Lucas GS. Thrombogenic potential of factor XI concentrate. *Lancet* 1994; **344**: 748–9.
- 78 Billon S, Le Niger C, Escoffre-Barbe M, Vicariot M, Abgrall JF. The use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in a patient with a factor XI deficiency and a circulating anticoagulant. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; **12**: 551–3.
- 79 O'Connell NM. Factor XI deficiency – from molecular genetics to clinical management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; **14**(Suppl 1): S59–64.
- 80 Bern MM, Sahud M, Zhukov O, Qu K, Mitchell W Jr. Treatment of factor XI inhibitor using recombinant activated factor VIIa. *Haemophilia* 2005; **11**: 20–5.
- 81 Mannucci PM, Bauer KA, Santagostino E *et al.* Activation of the coagulation cascade after infusion of a factor XI concentrate in congenitally deficient patients. *Blood* 1994; **84**: 1314–9.
- 82 Girolami A, Sartori MT, Simioni P. An updated classification of factor XIII defect. *Br J Haematol* 1991; **77**: 565–6.
- 83 Mikkola H, Muszbek L, Laiho E *et al.* Molecular mechanism of a mild phenotype in coagulation factor XIII (FXIII) deficiency: a splicing mutation permitting partial correct splicing of FXIII A-subunit mRNA. *Blood* 1997; **89**: 1279–87.
- 84 Kobayashi T, Terao T, Kojima T *et al.* Congenital factor XIII deficiency with treatment of factor XIII concentrate and normal vaginal delivery. *Gynecol Obstet Invest* 1990; **29**: 235–8.
- 85 Asahina T, Kobayashi T, Okada Y *et al.* Studies on the role of adhesive proteins in maintaining pregnancy. *Horm Res* 1998; **50**(Suppl 2): 37–45.
- 86 Board PG, Losowsky MS, Miloszewski KJ. Factor XIII: inherited and acquired deficiency. *Blood Rev* 1993; **7**: 229–42.
- 87 Fukue H, Arai M. Factor XIIIa subunit deficiency. *Jpn J Thromb Hemost* 2001; **12**: 66–73.
- 88 Padmanabhan LD, Mhaskar R, Mhaskar A, Ross CR.

- Factor XIII deficiency: a rare cause of repeated abortions. *Singapore Med J* 2004; 45: 186–7.
- 89 McMahan MJ, James AH. Combined deficiency of factors II, VII, IX, and X (Borgschulte-Grigsby deficiency) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 808–9.
- 90 Millar DS, Cooper DN, Kakar VV, Schwartz M, Scheibel E. Prenatal exclusion of severe factor VII deficiency by DNA sequencing. *Lancet* 1992; 339: 1359.
- 91 McVey JH, Boswell EJ, Takamiya O *et al.* Exclusion of the first EGF domain of factor VII by a splice site mutation causes lethal factor VII deficiency. *Blood* 1998; 92: 920–6.
- 92 Giansily-Blaizot M, Aguilar-Martinez P, Mazurier C *et al.* Prenatal diagnosis of severe factor VII deficiency using mutation detection and linkage analysis. *Br J Haematol* 2001; 112: 251–2.
- 93 Ariffin H, Millar DS, Cooper DN, Chow T, Lin HP. Prenatal exclusion of severe factor VII deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 418–20.
- 94 Camire R, Ann DR, Day GA III *et al.* Prenatal diagnosis of factor X using a combination of direct mutation detection and linkage analysis with an intragenic single nucleotide polymorphism. *Prenat Diagn* 2003; 23: 457–60.
- 95 Ingerslev J, Herlin T, Sorensen B *et al.* Severe factor X deficiency in a pair of siblings: clinical presentation phenotypic and genotypic features, prenatal diagnosis and treatment. *Haemophilia* 2007; 13: 334–6.
- 96 Kangsadalamai S, Coggan M, Caglayan SH, Aktuglu G, Board PG. Application of HUMF 13A01(AAAG)<sub>n</sub> STR polymorphism to the genetic diagnosis of coagulation factor XIII deficiency. *Thromb Haemost* 1996; 76: 879–82.
- 97 Killick CJ, Barton CJ, Aslam S, Standen G. Prenatal diagnosis in factor XIII-A deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F238–9.
- 98 Shetty S, Ghosh K. Robustness of factor assays following cordocentesis in the prenatal diagnosis of haemophilia and other bleeding disorders. *Haemophilia* 2007; 13: 172–7.
- 99 Mota L, Ghosh K, Shetty S. Second trimester antenatal diagnosis in rare coagulation factor deficiencies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 137–9.
- 100 Lee CA, Chi C, Pavord SR *et al.* 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: 301–36.
- 101 Walker ID, Walker JJ, Colvin BT *et al.* Investigation and management of haemorrhagic disorders in pregnancy. Haemostasis and Thrombosis Task Force. *J Clin Pathol* 1994; 47: 100–8.
- 102 Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, Tengborn L. Normal vaginal delivery is to be recommended for haemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr* 1994; 83: 609–11.
- 103 Kulkarni R, Lusher JM, Henry RC, Kallen DJ. Current practices regarding newborn intracranial haemorrhage and obstetrical care and mode of delivery of pregnant haemophilia carriers: a survey of obstetricians, neonatologists and haematologists in the United States, on behalf of the National Hemophilia Foundation's Medical and Scientific Advisory Council. *Haemophilia* 1999; 5: 410–5.
- 104 Chediak JR, Alban GM, Maxey B. von Willebrand's disease and pregnancy: management during delivery and outcome of offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 618–24.
- 105 Michaud JL, Rivard GE, Chessex P. Intracranial hemorrhage in a newborn with hemophilia following elective cesarean section. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 473–5.
- 106 Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 803–10.
- 107 Anim-Somuah M, Smyth R, Howell C. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: Art.
- 108 Juul J, Lie B, Friberg Nielsen S. Epidural analgesia vs. general anesthesia for caesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 67: 203–6.
- 109 Lie B, Juul J. Effect of epidural vs. general anesthesia on breastfeeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 207–9.
- 110 Evans CM, Murphy JF, Gray OP, Rosen M. Epidural versus general anaesthesia for elective caesarean section. Effect on Apgar score and acid-base status of newborn. *Anaesthesia* 1989; 44: 778–82.
- 111 Crawford JS. Some maternal complications of epidural analgesia for labour. *Anaesthesia* 1985; 40: 1219–25.
- 112 Scott DB, Hibbard BM. Serious non-fatal complications associated with extradural block in obstetric practice. *Br J Anaesth* 1990; 64: 527–41.
- 113 Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinepidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165–77.
- 114 Abramovitz S, Beilin Y. Thrombocytopenia, low molecular weight heparin and obstetric anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 2003; 21: 99–109.
- 115 Chi C, Lee CA, Kadir *et al.* Intrapartum pain relief in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 2): 146 (abstract).
- 116 Begley CM, Devane D, Murrohy CJ *et al.* Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD007412.
- 117 Gulmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000494.
- 118 Khan RU, El Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 968–74.
- 119 Hofmeyr GJ, Walraven G, Gulmezoglu AM *et al.*

- Misoprostol to treat postpartum haemorrhage: a systematic review. *BJOG* 2005; **112**: 547–53.
- 120 Greer IA, Lowe GD, Walker JJ, Forbes CD. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; **98**: 909–18.
- 121 Mannucci PM. The choice of plasma-derived clotting factor concentrates. *Baillieres Clin Haematol* 1996; **9**: 273–90.
- 122 Azzi A, Ciappi S, Zakvrzewska K *et al.* Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol* 1992; **39**: 228–30.
- 123 Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A *et al.* Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. The Italian Collaborative Group. *Ann Intern Med* 1994; **120**: 1–7.
- 124 Lusher JM. Clinical guidelines for treating von Willebrand disease patients who are not candidates for DDAVP – a survey of European physicians. *Haemophilia* 1998; **4**(Suppl 3): 11–4.
- 125 Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; **48**: 15–8.
- 126 Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; **18**: 149–54.