

# 日本産婦人科・新生児血液学会誌

The Japanese Journal of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology

Vol.35 No.2

'26



日本産婦人科・新生児血液学会

The Japan Society of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology

表紙のシンボルマークは、母と子の血液を表したものです。

# ごあいさつ

日本産婦人科・新生児血液学会誌 第35巻2号を無事発刊させていただくことが出来ますことに深謝申し上げます。

本号は第35回学術集会（2025年6月6日～7日、札幌市、学術集会長：北海道大学医学部小児科 眞部淳 教授、副会長：JCHO北海道 長和俊 副院長）での特別講演、教育講演、シンポジウムなどの講演内容の総説を中心に掲載させていただきました。学術集会全体がテーマに趣向を凝らされておりましたが、本号も興味深い内容になっており、熟読され、臨床ならびに今後の研究の参考にお役立ていただきたいと思っております。

さて、昨年、本学会誌 第34巻2号の「ごあいさつ」に、「他の学会誌ではペーパーレス化が進んでいます。（中略）学会のスリム化が求められている昨今、学会誌のスタイルの変更はそろそろ避けられないと感じております。」と書かせていただきました。現在、本学会誌は「メディカルオンライン」（有料）で1991年の第1巻第1号から全てPDF化し、ダウンロードできるようになっています。学会員には年1回パスワードを発行し無料でアクセスできます。さらに、学会誌を紙媒体で学会員のお手元に届けております。近年、医薬系企業も経費削減の折、学会誌への広告掲載も激減しています。一方で、昨今の物価上昇ならびに運送費の高騰により、学会誌の作成ならびに配布の費用が増加しております。それに伴い、学会の支出を悪化させる状況に陥りつつあります。

10年ほど前、学会収支が赤字になる手前に達し、支出を減らす一方で、苦渋の決断ながら長年維持してきた8,000円の年会費を現在の10,000円にアップさせていただきました。その後、「産婦人科・新生児領域の血液疾患 診療の手引き」の発刊での印税収入などで、繰越金をわずかながら確保できる状況になりました。しかし、健全な学会運営（収支）がいつまで維持できるかは不透明です。できる限り学会の年会費の再度の値上げを回避するためにも支出を減らすことが急務です。

そこでこの度、本学会誌のオンラインジャーナル化を実現すべく、本格的に議論させていただくことになりました。論文のデジタルファイルでの保管も可能になり利便性も向上します。それに伴い学会ホームページも一部改修する必要があり、費用が若干発生しますことは、ご容赦ください。

なお、本学会誌 第34巻2号の「ごあいさつ」に書きました「学術集会の一般演題応募ならびに投稿論文の投稿や査読もデジタル化」（オンラインによる投稿・査読システム）の実現は、もう少し先になると思っております。ご承知おきいただきますよう、お願い申し上げます。

末筆になりますが、本学会ならびに学会誌へのなお一層のご支援をお願い申し上げます。

編集部 編集委員長・理事 森川 守  
日本産婦人科・新生児血液学会

CONTENTS

第35回学術集会

REVIEW

教育講演 1

早発型血栓症の診療ガイドラインから学ぶこと ～周産期血栓・止血異常の克服へ～ 7

Lessons from Clinical Guidelines on Early-Onset Thrombosis:  
Toward Overcoming Perinatal Disorders in Thrombosis and Hemostasis

九州大学/福岡市立こども病院 臨床研究部 大賀正一他  
Shouichi OHGA

教育講演 2

交換輸血の現状 15

Current situation of exchange blood transfusion for neonates in Japan

JCHO北海道病院 小児科 長和俊  
Kazutoshi CHO

教育講演 3

未来につなぐ"妊孕性温存療法" 19

Fertility preservation for the next generation

札幌医科大学 産婦人科学講座 馬場剛  
Tsuyoshi BABA

教育講演 4

血液学からみた移行期医療支援

25

Transitional Care Support for Patients with Hematological Disorder

北海道大学病院 小児成人移行期医療支援センター 長 祐子  
Yuko CHO

教育講演 5

新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症 Up to date — 第6回全国調査に向けて

31

Up to date: Vitamin K deficiency bleeding in infancy

— Forward to the 6th nationwide surveillance

九州大学 環境発達医学研究センター 落合正行  
Masayuki OCHIAI

学術委員会企画シンポジウム

von Willebrand病の診断・治療の向上を目指して — 疾患啓蒙と今後の取り組みを考える

日本ではvon Willebrand病はまれな疾患なのか？

35

Is von Willebrand disease rare in Japan?

医療法人社団唯円会 円山公園内科 安本篤史  
Atsushi YASUMOTO

学術委員会企画シンポジウム

von Willebrand病の診断・治療の向上を目指して — 疾患啓蒙と今後の取り組みを考える

産婦人科臨床における出血症状の観点から

41

From the Perspective of Bleeding Symptoms in Obstetrics and Gynecology

浜松医科大学医学部 産婦人科地域医療学講座 小田智昭  
Tomoaki ODA

学術委員会企画シンポジウム

von Willebrand病の診断・治療の向上を目指して — 疾患啓蒙と今後の取り組みを考える

診断関連検査（VWF活性、マルチマー解析、遺伝子検査）の観点から

47

From the perspective of diagnosis-related tests

(VWF activity, multimer analysis, genetic testing)

奈良県立医科大学 小児科 野上恵嗣  
Keiji NOGAMI

学術委員会企画シンポジウム

von Willebrand病の診断・治療の向上を目指して－疾患啓蒙と今後の取り組みを考える

von Willebrand 病の止血治療と出血予防

53

Hemostatic treatment and Prophylactic management in patients  
with von Willebrand disease

聖マリアンナ医科大学 小児科学 長江千愛

Chiai NAGAE

シンポジウム1 新生児の骨髄性白血病/骨髄増殖性疾患

Down症候群と一過性骨髄異常増殖症 (TAM)

65

Down syndrome and transient abnormal myelopoiesis (TAM)

聖路加国際病院 小児科 長谷川大輔

Daisuke HASEGAWA

シンポジウム2 産科緊急輸血

産科出血に備えた自己血貯血の有用性と臨床的課題

73

The Efficacy and Clinical Issues of Autologous Blood Transfusion  
for Obstetric Hemorrhage

関西医科大学 産科学・婦人科学講座 神谷亮雄 他

Akio KAMIYA

シンポジウム2 産科緊急輸血

稀少血液型妊婦に対する自己血貯血の効果と緊急輸血対応への寄与

79

Assessment of Autologous Blood Storage in Pregnant Women  
With Rare Blood Types and Its Contribution to Emergency Transfusion Management

順天堂大学医学部附属順天堂医院 産婦人科 熊谷麻子 他

Asako KUMAGAI

シンポジウム2 産科緊急輸血

地方における輸血供給不足が周産期管理に与える影響

85

The Impact of Blood Supply Shortages in Rural Areas on Perinatal Care.

宮崎大学医学部 産科婦人科 松澤聡史 他

Satoshi MATSUZAWA

ワークショップ

TRECを用いた新生児マススクリーニングについて

89

TREC screening for primary immunodeficiency disease

酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類 医学・生理学研究室 山田雅文

Masafumi YAMADA

---

## CASE REPORT

---

ワークショップ 早産児のTREC低値にどう対応するか？

早産児におけるT-cell receptor excision circle (TREC) 低値例に対する臨床的課題

～3症例の経験～

97

Clinical issues of low T-cell receptor excision circle (TREC) levels in preterm infants:  
Experience with three cases

奈良県立医科大学 小児科 石原卓他

Takashi ISHIHARA

---

## REVIEW

---

真木賞（優秀演題賞）受賞

三次周産期医療施設に入院した新生児における院内分割製剤使用による

供血者数の削減－新生児集中治療における普及を目指して

103

Reduction of blood donor numbers in newborns using in-house  
divided blood products at a tertiary perinatal center

兵庫県立こども病院周産期医療センター 新生児内科 松島愛香 他

Aika MATSUSHIMA

---

## ORIGINAL

---

分娩後に抗リン脂質抗体症候群による大脳多発小梗塞を発症した一例：

新しい診断基準を用いた考察

109

Multiple Small Cerebral Infarctions in the Postpartum Period Due to Antiphospholipid Syndrome: A Case Report with Discussion Based on the New Classification Criteria

市立札幌病院 産婦人科 女 屋 隼 人 他

Hayato ONAYA

---

## CONGRESS REPORTS

---

学会会則・役員名簿・投稿規定

117

第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

教育講演 1

# 早発型血栓症の診療ガイドラインから学ぶこと ～周産期血栓・止血異常の克服へ～

Lessons from Clinical Guidelines on Early-Onset Thrombosis:  
Toward Overcoming Perinatal Disorders in Thrombosis and Hemostasis

大賀正一<sup>1)</sup>

Shouichi OHGA

石村匡崇<sup>2)</sup>

Masataka ISHIMURA

落合正行<sup>3)</sup>

Masayuki OCHIAI

## 要 旨

ヒトゲノム解析技術の進歩により、周産期領域においても個別化医療が急速に拡大しつつある。コロナ禍を通じて、私たちは生体防御における止血血栓機構の重要性を再認識した。周産期における出血と血栓は、母児それぞれにとって生涯で最も大きな生理的関門の一つである。私たちは、出生から青年期までに発症する誘因不明の血栓症を「早発型血栓症 (Early-onset thrombosis: EOT)」と定義し、プロテインC、プロテインSおよびアンチトロンビン遺伝子異常を中心に分子疫学研究を全国的に展開して、その成果を診療ガイドラインとしてまとめた。日本において新生児電撃性紫斑病がプロテインC異常に集中している事実は、周産期における母児の選択的スクリーニングと待機的介入の実装を期待させるものである。成人までに発症する血栓症の日齢、月齢そして年齢依存的な表現型の変化をよく理解して、出生までの母児の情報も十分に把握しながら、本ガイドラインを活用していただきたい。適切な遺伝カウンセリングのもと、周産期における母児の血栓と止血異常の克服をめざす本学会の活動が、さらに発展すること祈念している。

**Key words:** 特発性血栓症、遺伝カウンセリング、遺伝子診断、新生児スクリーニング

1) 九州大学／福岡市立こども病院 臨床研究部：Kyushu University / Fukuoka Children's Hospital, Clinical Research Department

2) 九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医療学：Department of Perinatal and Pediatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

3) 九州大学環境発達医学研究センター：Research Center for Environmental and Developmental Medical Sciences, Kyushu University

著者連絡先：〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野（小児科） 大賀正一

TEL: 092-642-5421 e-mail: ohga.shoichi.607@m.kyushu-u.ac.jp

## 1. はじめに

ヒトゲノム解析技術の急速な進展とともに、周産期医療も個別化の時代を迎えた。コロナ禍をこえ、新生児スクリーニング (NBS) 疾患の拡大はこの1年に国内でも急速に進んだ。脊髄性筋萎縮症 (SMA) と重症複合免疫不全症 (SCID) をはじめ出生間もない未発症児に介入する先制・予防医療は、遺伝子治療と臍帯血移植から実装された。技術革新の少子化時代に出生前診断と着床前遺伝子検査は生命倫理の議論を深めている。周産期領域における止血血栓の理解も進み、新規治療薬の開発も加速している。本稿では、血栓性素因管理に日本の周産期診療が果たす役割を期待して解説する。

## 2. 生体防御と止血血栓機構

COVID-19 pandemicから私たちはimmuno-thrombosisの概念を再認識した<sup>1,2)</sup>。止血血栓は好中球、血管内皮や赤血球まで包含する原始的な生体防御機構であり、分子進化の系統発生を想起させる<sup>3)</sup>。炎症初期に凝固制御が破綻すると過剰な免疫応答として顕在化する。周産期の出血と血栓は、児が生まれてはじめて経験する生体防御の関門である。健全な母の出産も生涯最初の大きな生理的関門となる。世界で最も安全な周産期医療を確立した日本には母児の安全と安心を向上させる責務がある。血友病 (hemophilia) と栓友病 (thrombophilia) の境界が進化の原動力であることを理解して、現場で母児に温かく向き合うことが大切である。

## 3. 早発型血栓症 (Early-onset thrombosis, EOT) の分子疫学研究

私たちは、出生から青年期までに“発症した”誘因が明らかでない (特発性と言わざるを得ない) 血栓症を「早発型血栓症 (Early-Onset Thrombosis, EOT)」と定義し、その遺伝性素因を明らかにするため、成人までに血栓症を“発症する可能性が高い”遺伝性素因 (多様な遺伝子多型) のある健康児を「早発型遺伝性血栓性素因者 (Early-Onset Thrombophilic, EOT)」と考えた。そして既に病原性変異かこれを疑う多型として報告された *PROC*、*PROS1* および *SERPINC1* の遺伝子変化を有する患者を対象に2009年から全国規模の臨床研究を

開始した。成人までに発症する血栓症は、止血血栓機構の成熟と新生児・小児特有の環境変化に依存する。胎盤循環から脱却する新生児の血栓性素因は母体と共有される。既報告日本人患者を網羅的に調査すると、新生児電撃性紫斑病はプロテイン C (PC) 異常に集中していた<sup>4,5)</sup>。この結果は、高橋幸博らの本学会調査や石黒精らが独立に行った新しい全国調査<sup>6)</sup>の結果とも一致した。この研究は Factor V Leiden と Prothrombin 多型がみつからない日本人で妊産婦のプロテイン S (PS) 活性低下と PS-Tokushima の意義を本学会で議論したことが原点だった<sup>7)</sup>。研究開始にあたり、児の治療管理に役立つ診療相談の迅速性を最優先した。個人情報保護のため、主治医連携の遺伝カウンセリングを各施設で行うことができるよう全国の相談に対応した。九州大学病院臨床検査部 (濱崎直孝、康東天および現國崎祐哉教授) のご支援のもと、迅速な診療現場への対応が症例集積の悉皆性を高め、次の妊娠分娩の安全に繋がると信じて継続した。詳細は特発性血栓症ガイドラインと引用文献を参照されたい<sup>8-10)</sup>。

## 4. 早発型血栓症 (Early-onset thrombosis) と早発型遺伝性血栓性素因 (Early-onset thrombophilia)

血友病と栓友病の発症は時間 (年齢) 依存的である。補充療法 (Figure 1<sup>11)</sup>、Table 1) の進歩とともに、分子標的療法の開発も進んでいる (Figure 2)<sup>12,13)</sup>。血友病患者 hemophiliacs は未発症保因者 people with hemophilia を含む。一方、遺伝性血栓性素因のある血栓発症者を栓友病患者とは呼ばず、未発症者を含む Thrombophilic という用語もない。単一遺伝子病の診断には胚細胞遺伝子変異の同定が条件だが、末梢血 DNA で代用する。その数1万に達した単一遺伝子病を浸透率と誘因、頻度、重症度および治療・予防の尺度から展開すれば効率的診断時期を推定できる<sup>14)</sup>。健康成人を定義し、平均余命前の年齢 (新生児は日齢、乳児は月齢) 別発症率を明確にすれば、健診における遺伝学的検査の最適化に繋がる。現在バイオバンク事業が各国で進み、疫学データの集積は多層階連結に展開されている。小児期は動的に変容する表現型を時間軸で捉える必要があり、未発症者と発症者から遺伝カウ

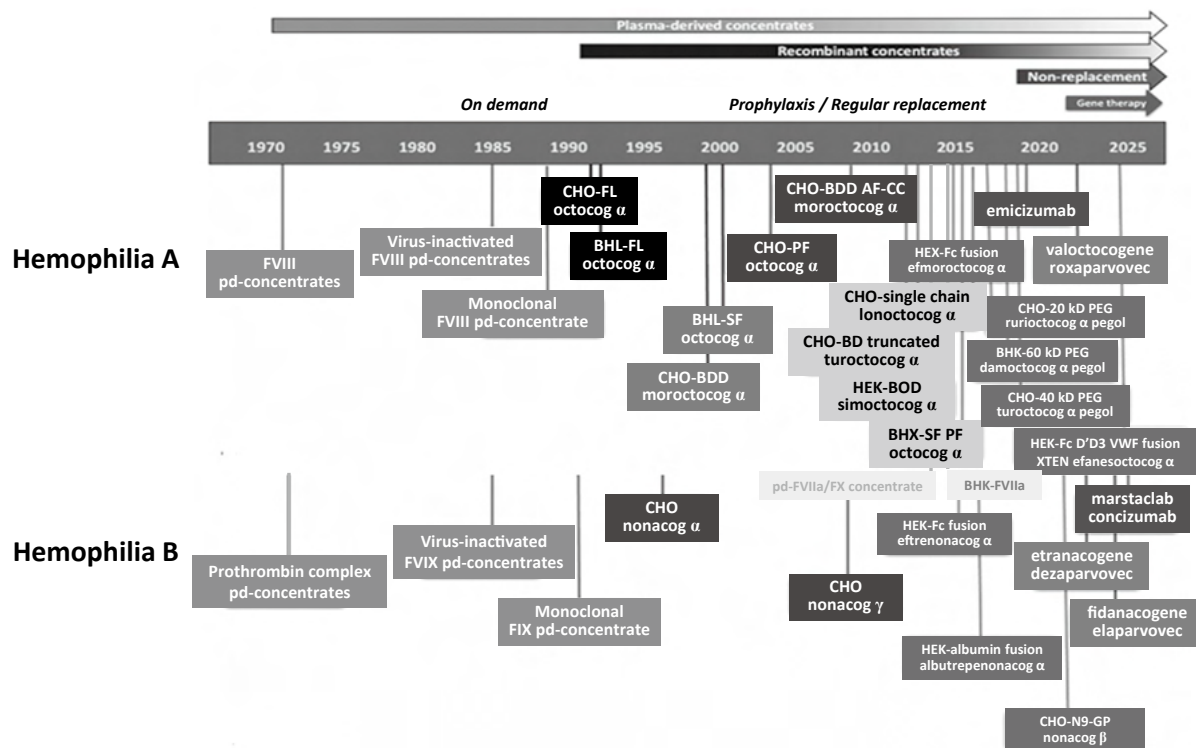


Figure 1. Hemophiliaの特異的補充療法から遺伝子治療へ

AF-CC: albumin-free cell culture, BDD: B-domain deleted, BHK: baby hamster kidney cells, CHO: Chinese hamster ovary cells, F: factor, Fc: fragment crystallizable of immunoglobulins, FL: full length, FP: albumin fusion protein, GP: glyco-pegylated, HEK: human embryonic kidney, pd: plasma-derived, PEG: polyethylene glycol, PF: protein free, PFM: plasma/albumin-free method, SF: sucrose-formulated

(Coppola et al. Semin Thromb Hemost. 2025 Feb;51(1):10-17より引用改変)

Table 1. 日本におけるThrombophiliaに対する特異的補充療法

欠損因子	製剤	商品名	主な保険適用 (2024年末)
Antithrombin: AT	血漿由来	ノイアート®	先天性AT欠乏症、DIC、門脈血栓症など 同上 同上
		献血ノンスロン®	
		アンスロビン®	
	遺伝子組換え	アコアラン®	
Protein C: PC	血漿由来ヒト活性化PC	アナクト®C*	先天性PC欠乏症に伴う深部静脈血栓症、急性肺血栓症及び電撃性紫斑病 血友病Bに適用、先天性PC欠乏症に適用なし 先天性PC欠乏症に起因する静脈血栓症と電撃性紫斑病の治療及び血栓形成傾向の抑制
	プロトロンビン複合体製剤	PPSB-HT®	
	非活性型ヒトPC濃縮製剤	セプーロチン®	
Protein S: PS	現時点で特異的補充製剤なし		
ADAMTS13	遺伝子組換え型ADAMTS13	アジンマ®	先天性TTP (血栓性血小板減少性紫斑病)

\*重症敗血症に対するアナクト®Cの治験はないが、遺伝子組み換え活性化PC製剤 Drotrecogin-α (Xigris®)の効果は否定され国内販売もない。遺伝子組み換えトロンボモジュリン (リコモジュリン®) がDICに適用となったが、先天性トロンボモジュリン欠乏症に対する適用はない。有効性に関しては症例が報告された (Blood Adv. 2020; 4: 2631-9より引用改変)。

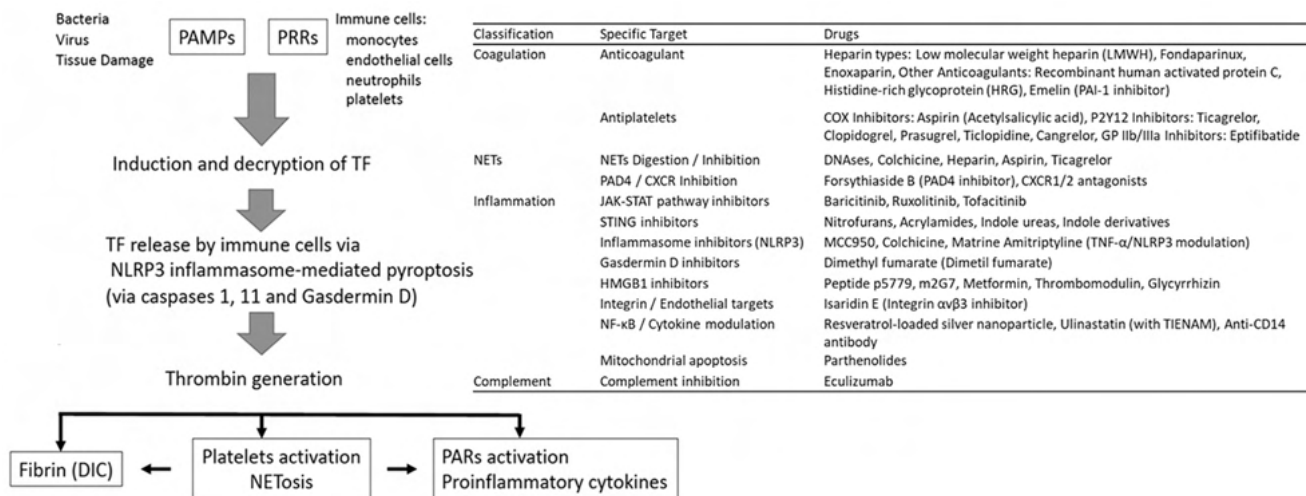


Figure 2. Molecular therapeutic targets in immuno-thrombosis

DIC: disseminated intravascular coagulation, NETs: neutrophil extracellular traps, PAMPs: pathogen associated molecular patterns, PARs: protease activated receptors, PRPs: pattern recognition receptors, TFPI: tissue factor pathway inhibitor

(Marcos-Jubilar M et al. J Clin Med. 2023, 13, 139912.およびAklilu A et al. Int J Mol Sci. 2025 Jun 25;26(13):6114.より引用改変)

セリングに求められる現実、その時点での確実な診断と予防・根治の有無である。未発症者の遺伝子診断には精度の高い個の予測が求められる。AI時代に行う目の前のこどもと親に対する家族の遺伝カウンセリングには豊富な個の経時的情報が必要となる<sup>15)</sup>。目的が明確でない生殖細胞系列の遺伝子検査を網羅的に行うことははばかれる。診療ガイドラインのエビデンスレベルは変化する。生命倫理・宗教観に関する議論においても、事実の歴史に基づく未来予想の確率論の共有は前提である。生命の連鎖に向き合う周産期医療の現場では、これから広がる個(子)の未来を両親とともに見守る年齢依存的遺伝カウンセリングを成熟させなくてはならない。

この考えは、新生児電撃性紫斑病とともに、生後100日までのDIC基礎疾患のひとつ、血球貪食性リンパ組織球症(HLH) Perforin遺伝子(PRF1) p.A91Vの病原性変化の歴史にもみることができる<sup>16)</sup>。PRF1c. 1090\_1091delCTをヘテロに有する世界最年長と最年少(出生時)患者の経験から、私たちも稀少疾患の遺伝子効果の解釈と適切な治療介入時期決定の難しさを実感した。遺伝情報は児と同様にまだ成長段階にあることを感じさせる<sup>17)</sup>。民族によるアレル頻度の違いを公開データから得て、

両アレル変異を持つ健常者の年齢を知ることは可能だが、アジア人の公開情報は十分でなく、出生後から100日、或いは1000日までの解像度もよくない<sup>18)</sup>。稀少疾患のエビデンスは個の事実の積み重ねが原点である。小児期発症稀少疾患の遺伝カウンセリングは、初めて経験する主治医だけでなく臨床遺伝専門医にとっても、第一子の患児を経験した両親に対峙するときは戸惑うものである。研究班の役割はこの支援である。小児期発症の稀少疾患は、年齢に応じた選択的スクリーニングによって過剰な心配をさせることのない“検診”ではない“健診”を総合周産期母子医療センターのある大学が全国で取り組みたい。出生後元気に自宅に戻る児の5%未満は1万以上の単一遺伝性疾患を発症するostensibly healthy newbornかもしれない。健康な妊娠可能女性もostensibly healthy femaleである。初回妊娠の女性には周産期感染症とともに、今後適切な止血血栓異常の選択的スクリーニングも検討課題である。総合周産期母子医療センターである大学病院が待機分娩可能な広域連携を拡充する体制整備も同時に進めることができれば、妊産婦と新生児の高度医療を守る本学会の使命「出血と血栓～死亡ゼロを目指して～」にまた一歩近づくであろう。

### 5. ガイドライン発刊後

このガイドライン発刊半年後、PCを多く含むPPSB-HT<sup>®</sup>の製造が継続されている間に、PC特異的補充製剤Ceprotin<sup>®</sup>が使用可能となった<sup>19)</sup>。アジア圏では最初だが、分子疫学も日本に近いタイなどでも必要とされる薬剤であろう。新生児電撃性紫斑病に対してAnact<sup>®</sup>CとCeprotin<sup>®</sup>を選択することができるようになったが、急性期を乗り切ったあとの予防管理にDOACをどう併用するか、血友病のように皮下注製剤の開発も可能となるか (Table 2)<sup>20, 21)</sup>、そしてどの根治的遺伝子治療につなげるか<sup>22)</sup>、さらに母の次の妊娠分娩の対応など、課題はつきない。

### おわりに

国内では2025年9月に風疹の排除宣言がなされた。このワクチンは先天性風疹症候群の排除を目的に開発された。2013年の麻疹排除は日本で維持され

ているが、2025年の北米と欧州での麻疹の脅威は先天性麻疹に及ぶ。国内では先天性サイトメガロウイルス感染症対策も進み、SCIDの発症前ワクチン接種は激減する。新生児と乳児早期の重症RSウイルス感染症予防に母体ワクチンも実装される。感染対策に続いて、周産期の出血と血栓も母児への選択的スクリーニングと待機的介入が可能になることを期待したい<sup>23)</sup>。周産期の止血血栓研究で本学会員が世界を牽引してくださることをお祈り申し上げます。

### 謝辞

九州大学病院総合周産期母子医療センター（産科婦人科、小児科、小児外科ほか）および臨床検査部と臨床遺伝医療部のスタッフ、そして研究班の活動にご支援とご協力を頂いた全ての皆様に深謝致します。

Table 2. Reported cases with subcutaneous administration of protein C concentrate

Country	Presentation	Age	Number of cases	Treatment and management		Concomitant	Outcome	Reported
				Initial treatment	Long-term Prophylaxis Total Duration of SC Administration			
Netherlands	Neonatal PCD	1 day	1	IV PC concentrate started after PCD diagnosis (500 IU 3x/day, adjusted to 250 IU 4x/day)	SC PC concentrate 750 IU 1x/day 304 days	NR	No recurrent thrombosis including PF; despite <0.25 IU/mL of PC activity levels under unchanged PC dosages	2011 [6]
Canada	PF on PCD	2 days	1	IV PC concentrate 100 IU/kg every 6 h. IV was changed to SC on day 11	SC PC concentrate (100 IU/mL) every 48 h >10 months	Heparin, enoxaparin	SC infusions have been well tolerated; PC activity target ≥15% since age 1 with no recurrence of thrombosis	2016 [4]
Spain	PCD associated with PF and DIC	48 hrs	1	PC concentrate 20 IU/kg IV every 6 h, gradually increased over the following days up to 80 IU/kg 2x/day	SC PC concentrate for long-term management (350 IU/kg every 48 h) >12 months	Acenocoumarol	Patient is well maintained on SC PC concentrate with no further TE events reported	1999 [8]
	Neonatal PF on PCD	48 hrs	1	PC concentrate (80 IU/kg IV every 12 h) 29 days after birth	SC PC concentrate (350 IU/kg every 48 h) >2 yrs	FFP, Cefazidime	SC dose reduced (192 IU/kg every 48 h). No recurrent thrombosis	2005 [7]
Italy	Autosomal recessive PCD	3 days	1	IV PC concentrate (100 IU/kg) 2x/day changed to continuous SC infusion with insulin pump (6.6 IU/kg/h [0.2 mL/h])	PC replacement gradually reduced until suspension and warfarin prophylaxis started 113 days	Warfarin	Continued with prophylactic warfarin with no AEs; severe neurological impairment secondary to cerebral palsy present	2014 [5]
UK	Necrotic lesion on left calf and retinal venous occlusions	5 days	1	IV PC concentrate	PC concentrate was switched from IV to SC (3000 IU [250 IU/kg] every 3 days) NR	Warfarin	No further thromboembolic events were reported with SC infusions	1996 [9]
	Homozygous PCD	Case 1: 3 days Case 2: 2 days	2	Case 1: PC concentrate 50 IU/kg 3x/day adjusted to 200 IU/kg 2x/day Case 2: PC concentrate 50 IU/kg 3x/day increased to 100 IU/kg	Case 1: SC PC concentrate (~70 IU/kg adjusted to 2000 IU every 48 hrs) Case 2: SC dose of 2000 IU every 48 h >2 yrs	FFP, LMWH	SC PC concentrate infusions were tolerated in both. Despite attempting to increase dosing interval in case 2, both remained on 48 h dosing	2004 [1]
Germany	Compound heterozygous PCD	Neonate	1	IV PC concentrate 120 IU/kg was infused over 10 min, followed by 60 IU/kg every 6 h	PC concentrate 1000 IU/day (243 IU/kg) via SC infusion pump for 10-12 h overnight 13 yrs	NR	At-home SC infusion was well tolerated for 12.5 yrs without TE complications; however, the child switched to DOAC therapy due to increased dissatisfaction with PC treatment regimen	2021 [2]
Australia	Proximal left leg DVT	18 yrs	1	Enoxaparin and warfarin, heparin postoperatively and IV PC concentrate to attain control	IV PC concentrate (100 IU/kg/week; 6000 IU) SC PC concentrate 5000 IU weekly (in 2 doses) >12 months	Warfarin, rivaroxaban	No breakthrough thrombosis with SC PC concentrate occurred	2016 [3]

DIC: disseminated intravascular coagulation, DOAC: direct oral anticoagulant, DVT: deep vein thrombosis, FFP: fresh frozen plasma, LMWH: low molecular weight heparin, IV intravenous, PC: protein C, PCD: protein C deficiency, PF: peripura fulminans, SC: subcutaneous; 1. Mathias M, et al. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 21(6): 549-54; 2. Pöschl J, et al. *Front Pediatr.* 2021; 9: 591052; 3. Boey JP, et al. *Br J Haematol.* 2016; 172(5): 811-3; 4. Shah R, et al. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63(8): 1488-90; 5. Piccini B, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014; 25(5): 522-6; 6. de Kort EHM, et al. *Pediatrics.* 2011; 127(5): e1338-e1342; 7. Fernandez-Burriel M. *Thromb Haemost.* 2005; 94(1): 216-8; 8. Sanz-Rodríguez C, et al. *Thromb Haemost.* 1999; 81(6): 887-90; 9. Minford AM, et al. *Br J Haematol.* 1996; 93(1): 215-6.

## 文献

- 1) Almskog LM, Ågren A. Thromboinflammation vs. immunothrombosis: strategies for overcoming anticoagulant resistance in COVID-19 and other hyperinflammatory diseases. Is ROTEM helpful or not? *Front Immunol.* 2025 Jun 19; 16: 1599639.
- 2) Wu MCL, Italiano E, Jarvis-Child R. Ischaemic endothelial necroptosis induces haemolysis and COVID-19 angiopathy. *Nature.* 2025 Jul; 643(8070): 182-91.
- 3) Coban A, Bornberg-Bauer E, Kemena C. Domain Evolution of Vertebrate Blood Coagulation Cascade Proteins. *J Mol Evol.* 2022 Dec; 90(6): 418-28.
- 4) Ohga S, Kang D, Kinjo T, et al. Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia.* 2013 May; 19(3): 378-84.
- 5) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int.* 2013 Jun; 55(3): 267-71.
- 6) Ishiguro A, Ezinne CC, Michihata N, et al. Pediatric thromboembolism: a national survey in Japan. *Int J Hematol* 2017; 105: 52-8.
- 7) Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, et al. Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47: 3008-33.
- 8) 大賀正一、落合正行、石村匡崇、他：新生児から成人期までに発症する特発性血栓症（EOT：early-onset thrombophilia）の診療ガイド 診断と治療社 2024.
- 9) Egami N, Ishimura M, Ochiai M, et al. The clinical and genetic landscape of early-onset thrombophilia in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2024; 71: e30824.
- 10) Egami N, Ochiai M, Ichiyama M, et al. Clinical impact of heritable thrombophilia on neonatal-onset thromboembolism: A Nationwide Study in Japan. *J Pediatr* 2021; 238: 259-67. e252.
- 11) Coppola A, Zani M, Quintavalle G, et al. The Evolution of Hemophilia Pharmacological Treatments and Therapeutic Targets at the Turn of the Third Millennium. *Semin Thromb Hemost.* 2025 Feb; 51(1): 10-7.
- 12) Marcos-Jubilar M, Lecumberri R, Páramo JA. Immunothrombosis: Molecular Aspects and New Therapeutic Perspectives. *J Clin Med.* 2023 Feb 9; 12(4): 1399.
- 13) Aklilu A, Lai MS, Jiang Z, Yip SP, Huang CL. Immunothrombosis in Sepsis: Cellular Crosstalk, Molecular Triggers, and Therapeutic Opportunities-A Review. *Int J Mol Sci.* 2025 Jun 25; 26(13): 6114.
- 14) 大賀 正一. 先制根治療法としての造血細胞移植. *日本小児科学会雑誌.* 2024 Oct; 128(10): 1257-63.
- 15) 大賀 正一. 早発型遺伝性血栓症の精密診断と遺伝カウンセリング. *臨床血液.* /66 2025; 66(5): 348-54.
- 16) Wegehaupt O, Borisov O, Sieni E, et al. Beyond genotype: challenges in predicting disease risk for carriers of biallelic perforin variants. *Blood.* 2025 Jun 19; 145(25): 2992-3006.
- 17) Ishimura M, Eguchi K, Sonoda M, et al. Early hematopoietic cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in a regional treatment network in Japan. *Int J Hematol.* 2024 May; 119(5): 592-602.
- 18) Gudmundsson S, Singer-Berk M, Watts NA, et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Hum Mutat.* 2022 Aug; 43(8): 1012-30.
- 19) Koh K, Nogami K, Kakuda H, et al. A Phase 1/2, Open-Label, Single-Dose, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Human Plasma-Derived Protein C Concentrate in Japanese Patients with Severe Congenital Protein C Deficiency. *J Blood Med.* 2026 Feb, in press.
- 20) Siffel C, Wadhwa A, Tongbram V, et al. Comprehensive literature review of protein C concentrate use in patients with severe

- congenital protein C deficiency. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 Aug 5; 8(6): 102542.
- 21) Ohga S, Takeyama M, Ishimura M, et al. HINODE study: haemophilia A in infancy and newborns - protocol for a prospective, multicentre, observational study evaluating the coagulation potential and safety of emicizumab prophylaxis. *BMJ Open.* 2024 Dec 26; 14(12): e087556.
- 22) Togashi T, Baatartsogt N, Nagao Y, et al. Cure of Congenital Purpura Fulminans via Expression of Engineered Protein C Through Neonatal Genome Editing in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024 Dec; 44(12): 2616-27.
- 23) Miyauchi Y, Egami N, Inoue H, et al. Onset and outcome of ocular lesions in neonatal severe protein C deficiency: case report and literature review. *Pediatr Blood Cancer* 2025 Jan 5: e31518.



## 第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

## 教育講演 2

## 交換輸血の現状

## Current situation of exchange blood transfusion for neonates in Japan

長 和俊

Kazutoshi CHO

## 要 旨

第35回日本産婦人科・新生児血液学会における教育講演「交換輸血したことありますか」の概要を記載する。新生児に対する交換輸血を行う機会が減少している実感があるため、Webアンケートを行なって実態調査を行なった。交換輸血の経験が豊富なベテランが多く回答したため、エキスパート・オピニオンを反映した結果となった。交換輸血の主な適応は、同種免疫性の貧血・黄疸、敗血症、一過性異常骨髄増殖症などにおける極端な白血球数増多と考えられた。青色LEDの普及により、交換輸血を回避した治療の頻度が増加していると考えられた。合成血液は、交換輸血の頻度が低下したこと、製剤供給拠点が集約されて搬送距離が伸びたこと、混合血の使用に対して抵抗感がないことなどの複合的な要因で、発注数が減少している。平成24年に合成血液のヘマトクリットが変更になり、使用期限が製造後24時間であったものが48時間に変更になったことは、あまり知られていなかった。交換輸血の頻度が極端に低下した現状において、交換輸血に関する知識と技術の伝承のためには、シミュレーション教育が有効である可能性がある。

*Key words*; 交換輸血、合成血液、混合血、青色LED

JCHO北海道病院 小児科：Department of Pediatrics, JCHO Hokkaido Hospital

著者連絡先：〒062-8618 北海道札幌市豊平区中の島1条8丁目3番18号 JCHO北海道病院 小児科 長 和俊

TEL: 011-831-5151 FAX: 011-821-3851 e-mail: chotarou@med.hokudai.ac.jp

はじめに

新生児に対して交換輸血を実施する機会が減っているという臨床上の実感がある。交換輸血の方法は、各新生児診療施設ではマニュアル化されていることが多いものの、標準化されているとは言い難い。交換輸血の頻度が低下すると、いざ交換輸血が必要になった場面で、直近に自施設で交換輸血を行ってから年月が経過して、交換輸血の経験のあるスタッフがおらず、使用するはずの資材がすでに変更になっていてマニュアル通りの回路が組めず、準備に時間を要する結果になることが懸念される。また、日本赤十字社の製剤製造拠点は高度に集約化されており、合成血液を用いた交換輸血が必要となった場合の迅速な製剤入手についても懸念が持たれる。さらに、合成血液を使用する機会が極端に減少すると、交換輸血の準備を行う際に「合成血液を入手する」ということが想起されない事態も想像される。第35回産婦人科・新生児血液学会で教育講演「交換輸血したことありますか？」を担当する機会をいただいたため、交換輸血に関する現状調査を行い、考察を行った。

アンケート調査

日本国内における、新生児に対する交換輸血の実施状況を知ることが目的に、アンケート調査を行った。新生児の診療を行う全国の小児科医を対象として、NICUフォーラム、大学NICU、北海道小児科同

門会、北海道新生児談話会のメーリングリストを介して協力を依頼した。SurveyMonkey®を用いて回答を回収し、回答期間は2025年4月27日から5月18日とした。

180名から回答を得た。若手小児科医は交換輸血の経験が少ないという結果を予想したが、交換輸血の経験がある医師がより積極的に回答した結果、研修期間を含む医師としての経験年数は、5年未満が3%、5-10年が10%、10-15年が13%、15-20年が19%、20-25年が20%、25-30年が17%、30年以上が18%という結果であり、エキスパート・オピニオンを強く反映した調査結果になったと考えられた。NICUにおける勤務年数は同様に、5年未満が14%、5-10年が13%、10-15年が21%、15-20年が18%、20-25年が17%、25-30年が9%、30年以上が8%であった。回答者の資格は、初期研修医1%、小児科専攻医5%、小児科専門医33%、小児科指導医60%、その他1%であった。交換輸血を2回以上実施したことがある医師は80%、自らの実施を含めて2回以上参加したことがある医師は82%、参加を含めて2回以上見学したことがある医師は84%で、これも回答者の背景を反映していた。

重症化した場合に交換輸血の適応となる疾患については、93.9%（重複あり）が新生児黄疸、62.8%が同種免疫性溶血性貧血、63.3%が敗血症、46.7%が高サイトカイン血症、47.8%が一過性骨髄異常増殖症、51.7%が高アンモニア血症、25.0%が高K血症、5.6%がその他、1.7%が分からないと回答した（Figure 1）。通常は交換輸血の適

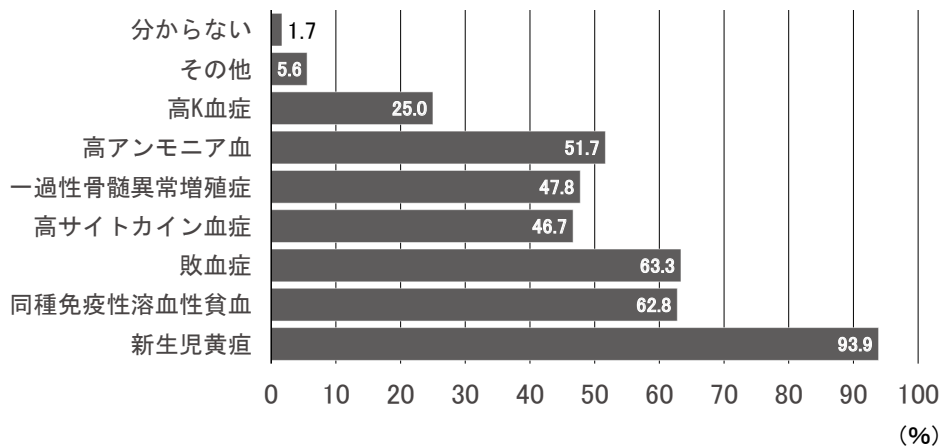


Figure 1. 交換輸血の適応

重症化した場合に交換輸血の適応と考える疾患の第一は新生児黄疸であった。

応とならない高アンモニア血症（51.7%）、高K血症（25.0%）も選択された。その他には、先天性白血病と高度の貧血が含まれた。

Rh不適合に対して交換輸血を行う際に使用する製剤（重複あり）は、合成血液は35.6%で、血小板を加えない混合血が62.8%、血小板を加える混合血が38.3%であった（Figure 2）。ABO不適合に対して交換輸血を行う際に使用する製剤（重複なし）は、合成血液は25%、血小板を加えない混合血が46%、血小板を加える混合血が18%であった。

合成血液の発注を1回もしたことがない医師が59%であった。合成血液のヘマトクリットが変更になったことを77%の医師が知らなかった。また、合成血液の使用期限は、12時間以内と考えている医師が6%、24時間以内と考えている医師が35%、48時間以内と考えている医師が17%、72時間以内と考えている医師が5%であり、37%の医師が「分からない」と回答した。

#### 合成血液の発注

同種免疫性溶血性貧血に対して交換輸血を行う場合は、溶血の原因となっている抗体を含まない血漿と抗原を含まない赤血球からなる血液製剤を用いる必要がある<sup>1)</sup>。Rh(D)不適合であればRh(D)陰性の新鮮全血を用いることが可能だが、新鮮全血の入手が現実的に困難であることから、合成血液または混合血が用いられる。合成血液は、O型洗浄赤血球に

AB型血漿を添加したものであり、平成24年9月に名称が「合成血」から「合成血液」に変更になったと同時に、添加する血漿の量を120mlから60mlに減少して、ヘマトクリットを35%から50-60%に上昇している<sup>2)</sup>。また、合成血液の使用期限は、従来の24時間から48時間に延長になった。

混合血は、赤血球濃厚液に新鮮凍結血漿、場合によりさらに血小板濃厚液を加えたもので、一定比率で混合するまたは、合流して輸血する。混合血を交換輸血に用いると、保存液に含まれるマンニトールが大量に投与されることになる。

#### 交換輸血の頻度減少

交換輸血の頻度が低下している臨床上的の実感があり、BDオープンデータを用いた解析でも新生児に対する交換輸血の実施頻度が低下していることが明らかとなっている<sup>3)</sup>。交換輸血の頻度が減少した原因は複合的である可能性が高いが、臨床現場での実感としては青色LEDを用いた光線治療器が臨床に導入されたことの影響が大きい。北海道における合成血液の出荷数は2019年から明らかに減少している（Figure 3）。2017年に青色LEDを用いた光線治療器「ネオブルー<sup>®</sup>」が発売になったことが影響していると考えられる。光線治療により核黄疸を回避できれば、進行する貧血に対しては、通常の輸血での対応が可能となる。また、Rh不適合母体に対する抗Dグロブリン投与の普及も影響している可能性が

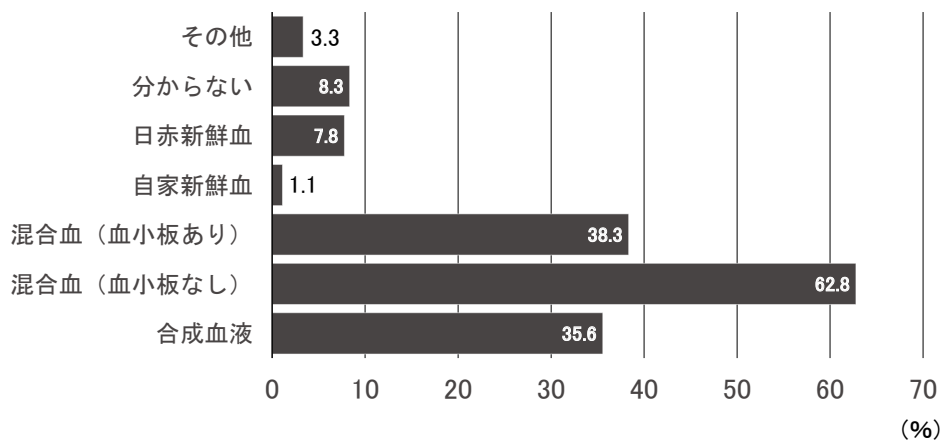


Figure 2. Rh不適合に対する交換輸血

Rh不適合に対する交換輸血に用いる血液製剤として第一に選択されたものは、合成血液ではなく、混合血であった。

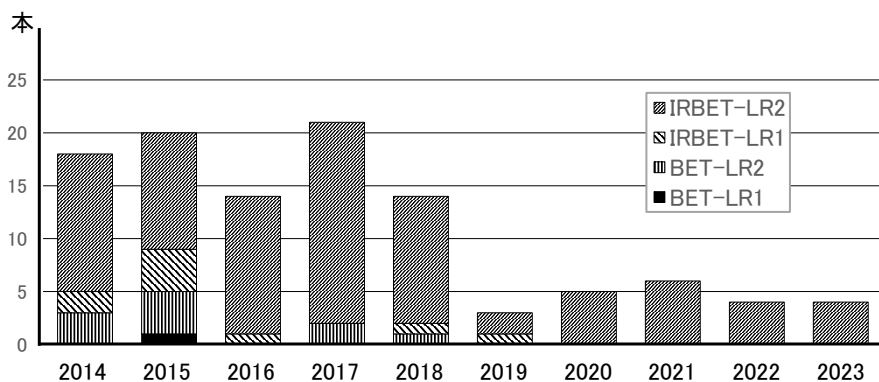


Figure 3. 北海道における合成血液の出荷数

日本赤十字社北海道ブロック血液センター秋野光明先生よりいただいた情報を元に作成した。北海道における合成血液の出荷数は、2019年から明らかに減少している。

IRBET-LR2; 照射済み合成血液（白血球除去）2単位; IRBET-LR1; 照射済み合成血液（白血球除去）1単位; BET-LR2; 合成血液（白血球除去）2単位; BET-LR1; 合成血液（白血球除去）2単位

ある。

### おわりに

光線療法機器の進歩やRh陰性母体に対する抗Dグロブリン投与の定着などのため、新生児に対する交換輸血の頻度は著しく低下している。しかし、交換輸血を必要とする新生児が全くいなくなった訳ではない。交換輸血に関する知識と技術の伝承と合成血液の供給確保の継続が必要である。知識と技術の伝承のためには、シミュレーション教育が有効である可能性がある。

### 文献

- 1) 田村明子. 交換輸血. 周産期医学51 (増刊), 2021; 1160-2.
- 2) 日本赤十字社. 輸血用血液製剤の製造販売承認取得及び販売名変更のお知らせ. [https://www.jrc.or.jp/vcms\\_lf/iyakuhin\\_oshirase120924-1\\_1209.pdf](https://www.jrc.or.jp/vcms_lf/iyakuhin_oshirase120924-1_1209.pdf)
- 3) 宇都宮剛. NBDオープンデータを用いた交換輸血の疫学. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2025; 35(1): 39-40.

第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

教育講演 3

## 未来につなぐ妊孕性温存療法

Fertility preservation for the next generation

馬場 剛

Tsuyoshi BABA

### 要 旨

がん治療に伴う妊孕性低下・喪失に備え事前に配偶子（もしくはその前駆細胞）の凍結保存を行う妊孕性温存療法は、小児・AYA世代のがんサバイバーが希望をもって治療に取り組めるようにするための重要な支援となる。女性における妊孕性温存療法には、卵子の前駆細胞である卵母細胞をターゲットとする卵巣組織保存と、成熟した状態である未授精卵子や受精卵（胚）を保存する方法とに大別される。卵巣組織保存は卵巣を摘出することで患者に対する医療行為がいったん終了するため原疾患治療への移行がスムーズであるが、挙児希望の際には保存した卵母細胞から成熟した卵子を獲得するため保存組織を自家移植する必要がある。そのため、保存組織中に腫瘍細胞が混入していた場合に腫瘍を再発させるリスクが懸念される。卵子・胚保存では、腫瘍細胞が混入するリスクはないものの、排卵誘発剤による前治療の期間を要するため、原疾患の治療まで猶予がないケースや排卵周期の確立していない思春期前では適用外となる。

卵子・胚保存は体外受精と基本的に同じ手技であるため、全国的に普及しており治療へのアクセスが比較的容易であるが、卵巣組織保存を実施する施設は比較的規模の大きい施設で大都市に限局する傾向がありアクセスに制約がある。卵巣組織保存には、このような地域格差解消のための遠隔施設での卵巣摘出実施と卵巣移送による組織保存施設の集約化が望ましいほか、腫瘍細胞混入リスク回避のための技術革新、組織利用率向上のための症例の選択基準確立、といった今後解決すべき問題がある。

*Key words*; 低温保存、妊孕性温存、卵子、卵母細胞

札幌医科大学 産婦人科学講座 : Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Medical University

著者連絡先 : 〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学 産婦人科 馬場 剛

TEL: 011-611-2111 FAX: 011-614-0860 e-mail: tbaba@sapmed.ac.jp

はじめに

近年のがんに対する集学的治療の進歩により生存率が向上し、治療後のQOL向上も重要な課題として考えられるようになった。がん治療に伴う妊孕性低下・喪失に備え事前に配偶子（もしくはその前駆細胞）の凍結保存を行う妊孕性温存療法は、小児・AYA世代のがんサバイバーが希望をもって治療に取り組めるようにするための重要な支援となる。本稿では、女性における妊孕性温存療法について概説する。

卵子形成過程と妊孕性温存

女性における妊孕性温存には、成熟し受精能を獲得した卵子（もしくは受精卵）を低温保存する方法と、受精能獲得前の未熟な卵母細胞を保存する方法との二通りがある。この二つの違いを理解するためには、卵子形成過程を理解する必要がある。卵母細胞数は胎生6か月くらいでピークを迎えその後は減少の一途を辿り、残存数が1,000個を下回ると閉経

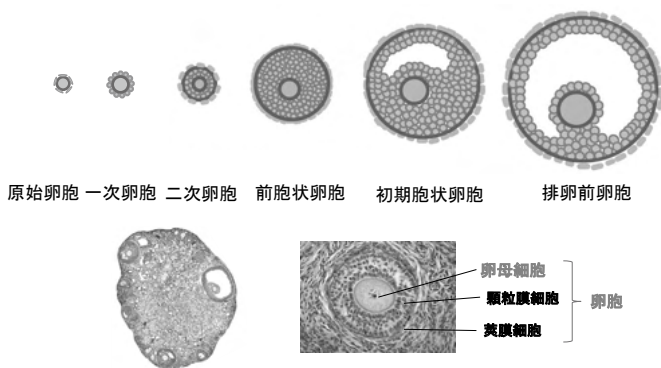


Figure 1. 卵胞発育と卵の成熟

卵母細胞は単層・扁平な顆粒膜細胞層を周囲に持つ原始卵胞の状態では発育休止している。発育プールに動員されると、顆粒膜細胞が立方状の一次卵胞となり、さらに顆粒膜細胞が多層化するとともに周囲の間質細胞から莢膜細胞が分化し二次卵胞を形成する。さらに発育を続けると卵胞内に卵胞腔が出現・増大し排卵前卵胞を形成する。排卵前卵胞内の卵母細胞がLHサーージにより成熟した卵子になる。卵巣内ではさまざまな発育段階の卵胞が表層に存在する。

を迎えるとされる。卵巣内での卵母細胞は周囲を取り囲む顆粒膜細胞とさらにその外側に位置する莢膜細胞とで卵胞を形成する (Figure 1)。多くの卵胞は原始卵胞の状態では発育を休止しており、一部が一次卵胞、二次卵胞、前胞状卵胞、胞状卵胞と成長過程に入る。卵胞の成長過程を経て最終的にLHサーージがもたらされることにより卵母細胞は成熟し受精能を獲得した卵子になる。この卵子形成過程は視床下部・下垂体・卵巣軸が確立する時期である思春期発来以降が条件となるほか、若干の時間を要することを理解しておく必要がある。

がん治療による妊孕性への影響と対策

数に限りのある卵母細胞を長期間にわたり保持するため、卵胞が発育プールへ動員される数はアクセルにあたるPI3KとブレーキにあたるPTEN、AMHによって巧みに調節されている (Figure 2)。抗がん剤、特にアルキル化剤はPI3Kの活性化を介し休止卵胞を発育プールに過剰動員する。そのため、卵胞

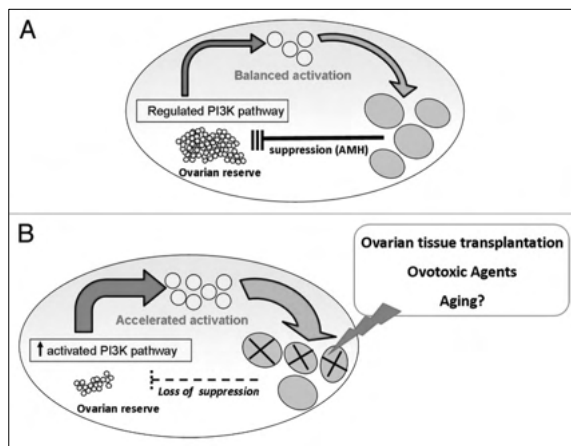


Figure 2. 卵胞発育の制御機構

- A) 正常な状態では、卵胞発育プールへの動員はアクセルとなるPI3K、ブレーキとなるPTENのほか、発育した前胞状卵胞・初期胞状卵胞から分泌されるAMHによる制御を受ける。
- B) 抗がん剤、特にアルキル化剤が作用するとPI3Kが活性化され発育プールへの動員が亢進するほか、卵胞への直接的ダメージによりAMH分泌が低下することも発育促進へとつながり、最終的に卵母細胞の枯渇をきたす。(文献1より)

が過剰に消費され枯渇時期を早めることになる。その他、抗がん剤や放射線には直接的に卵胞にダメージを与える作用もあることから、結果として多数の卵胞を失い早発卵巢機能不全をきたす<sup>1)</sup>。

放射線照射に対して卵巢遮蔽による防護手段がとられることもあるが、化学療法は全身への影響があるため影響を回避することが難しい。そのため、卵子もしくは卵母細胞を体外に避難させることでしか影響を回避することができないのが現状である。

■ 卵子もしくは胚保存と卵巢組織保存との違い ■

液体窒素内での保管が細胞の長期保存に必須の手段であるが、卵巢内の卵母細胞を低温保存するにあたっては工夫が必要となる。卵巢全体を保存しようとする、と、体積が大きく液体窒素に浸漬した際の温度変化が緩慢となり、細胞内氷晶形成によるダメージが生じる。そのため、卵巢を極力小さい組織片にして保存する必要があるが、卵胞は表層に位置することからあえて卵巢髓質を利用せずに皮質（具体

的には1 cm四方で厚さ1 mmの切片）のみ保存する（Figure 3）。腹腔鏡下に片側卵巢を摘出し体外で切片を作成し液体窒素内で保管する。このようにして保管できるのは卵母細胞であるため受精能を獲得しておらず、妊娠を目的に利用する際に卵母細胞成熟（卵子形成）のための過程が必要となる。

いっぽう、卵子もしくは胚の保存では、体外受精と同じ要領で7～10日間ほど排卵誘発薬（FSH注射剤）を連日投与して非生理的な多数の卵胞発育を促し、hCG投与もしくはGnRHアゴニストによる卵成熟誘起（LHサーージと同様の処理）の後、卵胞穿刺による卵子回収を実施する。胚保存ではさらに受精の過程まで行ってから液体窒素内で低温保存する。卵子はすでに受精能を獲得しているため卵巢組織保存のような後付けの成熟過程を必要としない。また、個体としての体積が極めて小さいことから、液体窒素内での温度変化が急激で最大氷晶形成帯を急速に通過することで、氷晶形成を考慮しなくてすむ。

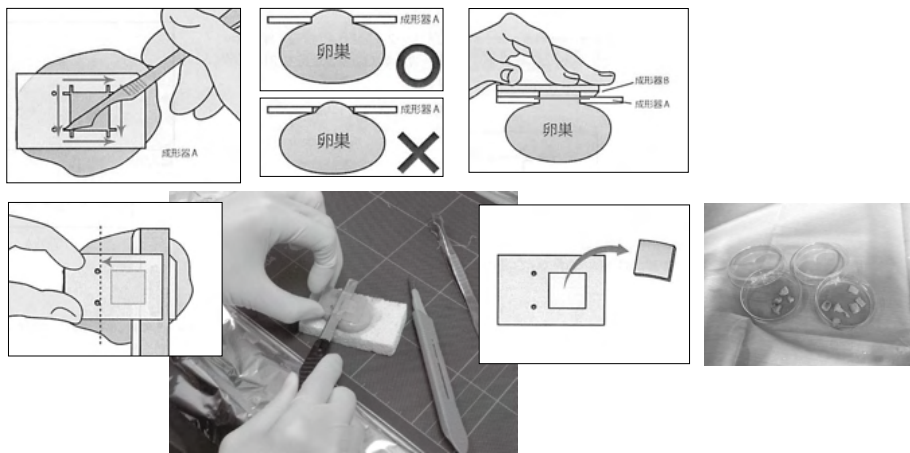


Figure 3. 卵巢組織切片作成の流れ

摘出した卵巢に1 cm四方の切れ目を入れ、厚さが1 mmになるようそぎ落として切片を作成する。

(北里コーポレーション：Cryotissue取扱説明書より一部引用)

卵子・胚・卵巢組織保存の特徴についてTable 1に示す。

**卵巢組織保存の課題**

前述のように卵巢組織内の未熟な卵母細胞は受精能を獲得しておらず、妊娠をめざすためには卵子へ

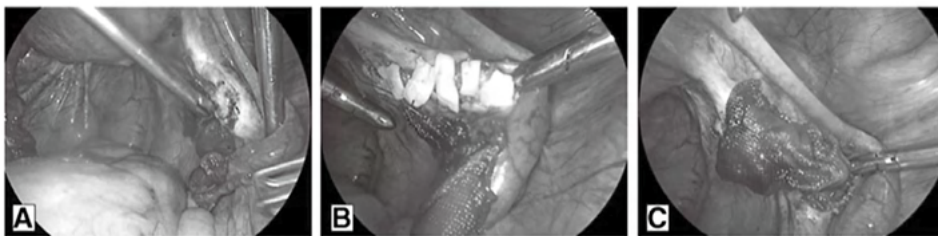
の成熟過程が必要となる。現状の医療水準では、卵巢組織の体外培養技術が確立していないため、組織の自家移植が必要となる。自家移植の部位にも制限があり、腹腔内に移植した方が妊娠成績は良好であることから、温存した卵巢の表面もしくは卵管漿膜下、腹膜直下を選択し（Figure 4）、管理が簡便な

Table 1. 卵巢組織保存と卵子・胚保存との違い

	胚（受精卵）凍結	未受精卵凍結	卵巢組織凍結
利点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠率が比較的高い</li> <li>・腫瘍細胞の混入がない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・未婚にも適応</li> <li>・腫瘍細胞の混入がない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・未婚にも適応</li> <li>・排卵誘発不要 →すぐに治療可</li> <li>・卵の保存が多い</li> </ul>
欠点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・排卵誘発が必要 →時間、高エストロゲン（思春期前では原則不可）</li> <li>・精子が必要 →未婚では不可</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・排卵誘発が必要 →時間、高エストロゲン（思春期前では原則不可）</li> <li>・妊娠率が低い？</li> <li>・保存できる卵の数が少ない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腫瘍細胞の混入</li> </ul>

妊孕性温存はその特徴から胚もしくは未受精卵保存と卵巢組織保存とにわけられる。胚・未受精卵保存では排卵誘発を経て得られた卵子を利用するためがん治療開始までの時間的猶予と思春期発来条件が必要だが、保存する細胞に腫瘍細胞が混入するリスクは回避できる。いっぽう、卵巢組織保存は前述のような制約がないかわりに、卵巢組織内の腫瘍細胞混入リスクが問題となる。

卵巢表面への移植



腹膜ポケットへの移植



Figure 4. 卵巢組織片の自家移植

摘出していない側の卵巢表面や腹膜直下等の腹腔内に組織片を移植し生着させる。  
(文献2より)

皮下への移植は通常選択されない<sup>2)</sup>。移植予定の卵巣組織内に腫瘍細胞が混入していると、移植により医原性の再発をもたらす可能性<sup>3)</sup>があるため、特に腫瘍細胞が混入するリスクの高い白血病などでは大きな障壁となる。この問題を解決するにあたり、移植片がviableな状態で腫瘍細胞混入を検出する技術の確立、異種移植、卵巣組織の体外培養による成熟卵子作出、が今後期待される。

腫瘍細胞混入リスクの高いとされる白血病の症例において、現状では卵巣組織保存をしても移植が困難である。ただ、卵巣組織を積極的に保存して前述のような将来の技術革新に期待する、という観点は必要である。つまり、卵巣組織凍結とその後の自家移植は切り離して、現時点では自家移植の難しいケースも卵巣組織保存の対象とすることが肯定される。

保存した卵巣組織の利用率が低いことも問題点として指摘されている。オランダ・ライデン大学病院からの報告では組織利用率が8%と低率であったことが指摘されている<sup>4)</sup>。がん治療が終わって完治もしくは緩解状態を維持できるかどうか、パートナーができて挙児希望に話が進むかどうか、特に小児期の症例を対象とした場合に挙児希望するまでの期間が長期化すること、など組織の利用が進まない理由は多い。ただ、組織保存に要する手術侵襲が正

当化されるには、いかに組織保存の対象を選別し利用率を向上させるかが重要な課題であろう。

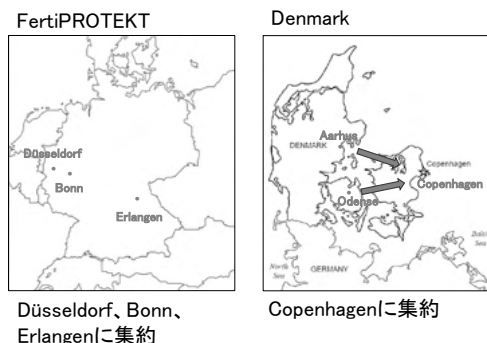
### 卵子保存の問題点

卵子獲得のためには、視床下部・下垂体・卵巣軸（排卵周期）が確立している必要があるため、思春期前の症例では基本的に適用外となる。特殊なケースとして、思春期発来前のTurner症候群の症例において排卵誘発を実施し未受精卵子を獲得した報告<sup>5)</sup>があるが、経腔操作が難しいため経腹的に卵巣穿刺をしなければならない等、解決しなければならないハードルがいくつか存在する。

### 地域間格差の解消

卵子保存は基本的に体外受精の技術と同じであることからある程度普及しているが、卵巣組織保存は都市部の施設に集中している現状がある。原疾患の治療が迫っているなかで、卵巣組織保存のために長距離の移動を強いられるのは好ましいこととは言えない。そこで、患者が移動するのではなく卵巣が移動することで負担を軽減する必要があると考える。実際、海外では卵巣摘出術を実施した後に卵巣を低温で輸送し他施設で保存している実情がある（Figure 5）。移植件数の増加に伴い出生率が向上するとの報告<sup>6)</sup>もありメリットは大きいと考える。

4°C、24時間以内の輸送は許容される  
→ 卵巣摘出を地域の中核病院で



移植数が多くなると出生率が向上する

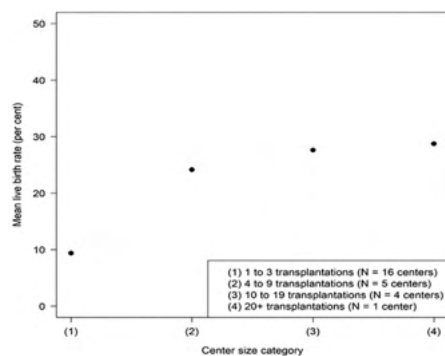


Figure 5. 卵巣組織保存施設の集約化

卵巣を地域の中核病院で摘出し拠点病院に移送することで患者負担の軽減につながるほか、管理体制の充実により妊娠成績向上に寄与することが期待される。

(文献6より一部引用)

## 結 語

妊孕性温存療法には解決すべき課題も多いが、がん治療を受けるすべての症例が将来の妊孕性について自己決定をできるようにするため、積極的に情報提供をすることが望まれる。がん診療を担うすべての医療従事者が適切に生殖医療部門への橋渡しができることを期待したい。

## 文 献

- 1) Roness H, Gavish Z, Cohen Y, Meirou D. Ovarian follicle burnout: a universal phenomenon? *Cell Cycle* 2013; 12: 3245-6.
- 2) Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, Liebenthron J, Pellicer A, Donnez J, Andersen CY. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril* 2021; 115: 1102-15.
- 3) Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC, Quinn GP, van Dulmen-den Broeder E, Byrne J, Haupt R, Wallace WH, van den Heuvel-Eibrink MM, Anazodo A, Anderson RA, Barnbrock A, Beck JD, Bos AME, Demeestere I, Denzer C, Di Iorgi N, Hoefgen HR, Kebudi R, Lambalk C, Langer T, Meacham LR, Rodriguez-Wallberg K, Stern C, Stutz-Gründer E, van Dorp W, Veening M, Veldkamp S, van der Meulen E, Constine LS, Kenney LB, van de Wetering MD, Kremer LCM, Levine J, Tissing WJE; PanCareLIFE Consortium. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2021; 22: e45-56.
- 4) Hoekman EJ, Louwe LA, Rooijers M, van der Westerlaken LAJ, Klijn NF, Pilgram GSK, de Kroon CD, Hilders CGJM. Ovarian tissue cryopreservation: Low usage rates and high live-birth rate after transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 213-21.
- 5) Azem F, Brener A, Malinger G, Reches A, Many A, Yogev Y, Lebenthal Y. Bypassing physiological puberty, a novel procedure of oocyte cryopreservation at age 7: a case report and review of the literature. *Fertil Steril* 2020; 114: 374-8.
- 6) Lotz L, Bender-Liebenthron J, Dittrich R, Häberle L, Beckmann MW, Germeyer A, Korell M, Sängler N, Kruessel JS, von Wolff M; FertiPROTEKT (Transplantation group). Determinants of transplantation success with cryopreserved ovarian tissue: data from 196 women of the FertiPROTEKT network. *Hum Reprod* 2022; 37: 2787-96.

第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

教育講演 4

## 血液学からみた移行期医療支援

Transitional Care Support for Patients with Hematological Disorder

長 祐子

Yuko CHO

---

### 要 旨

この半世紀のめざましい医療の進歩により、多くの子どもたちが救命され成人期を迎えられるようになった。「移行期医療」は患者の身体的・精神的・社会的成熟に即した、小児医療から成人医療への橋渡しである。その支援は疾患領域により、また患者個々の疾患、治療経過、現在並びに将来生じうる合併症により、実に幅広く、様々な視点を要する究極の多職種連携である。本講演では移行期医療支援の基本的な考え方をご紹介するとともに、血液疾患を有する子どもたちに特徴的な支援について皆様とともに考えてみたい。

*Key words; Transitional Care Support, Hematological disorder*

北海道大学病院 小児成人移行期医療支援センター：Center for Medical Support of Transition from Child to Adult Care, Hokkaido University Hospital

著者連絡先：〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目 北海道大学病院 長 祐子

TEL: 011-706-5954 (小児科医局) e-mail: ymcho@med.hokudai.ac.jp

## 緒言

半世紀前は救命困難であった疾患を有する子どもたちの多くが、医学の進歩により成人期に達することのできる時代になった。小児慢性特定疾患事業が整備されたのは1974年のことであるが、その翌年の1975年時点における子ども（1歳～19歳）の死亡率が10万対10.46であったのに対し、約30年後の2006年には3.44まで改善している。その結果、小児期発症の病を抱えた患者とその家族の生活は大きく様変わりした。健康管理は必ずしも小児期に終わるのではなく、疾患によってはその後も増悪寛解を繰り返したり、過去の治療に関連した新たな問題に遭遇したりして、生涯に渡り何らかの医療介入を要する患者が一定数存在するということがわかってきた。ときには加齢とともに誰にでも起こりうる病態が小児期の治療の影響を受け、より低年齢で、或いは重症度を増して出現することもある。以前は、原疾患や治療に関連した深刻な問題が遠い将来に起きうるということが十分に認知されていなかったため、領域によっては原疾患自体の再燃の心配がなくなると定期受診が終了したり、就学や就労を機に患者の足が医療機関から遠のいたりすることが少なくなかった。しかし、体調不良で成人診療科を訪れた患者の病態が過去の診療と関連のあるものと判明し、小児期の主治医として衝撃を受けた経験のある医療者は私だけではないだろう。

小児科医は成人患者の健康管理についての専門的な訓練を受けてはいないし、成人診療科の医療スタッフのように、人格的にも成熟し様々なライフイベントに遭遇する成人患者に対応する経験も積んできてはいない。

移行期医療支援とは、小児期発症の病を乗り越え成人期を迎えた患者が、身体的にも精神的にも社会的にも成熟・変化していくなかで、その成熟・変化に応じた医療を享受できるよう小児医療と成人医療の架け橋として患者を支援していく医療活動である。

## 移行期医療の歴史

「移行 (transition)」という概念は米国では1993年に米国思春期学会で形創られ、2002年に米国小児科学会と米国内科学会と合同で提言がなされたこと

に端を発する。米国ではその後、プライマリケア医を中心に、患者・家族と協働してメディカルホームというチームを組み、患者の発達段階に応じて包括的に小児医療から成人医療への橋渡しをする体制が整えられつつある。

本邦でも医療の進歩により小児医療の対象は必ずしも15歳未満にとどまらなくなり、1990年代後半から、子どもたちの健やかな成長・発達を願って、出生前～新生児期・小児期～成人期、さらには次世代へ繋がる生涯を見据えた「成育医療」が提唱されてきた。しかし、これは海外の「transition」に比べて母子医療に対する比重が大きい概念であり、成人診療科を含めた橋渡しの議論には至っていなかった。

現在の「移行期医療」は、米国に約10年遅れて2014年に日本小児科学会から「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」<sup>1)</sup>がなされ、2015年から2017年の3年間「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」として試験的に全国7つの自治体に移行期医療支援センターが設置されたのが始まりである。2018年に「成育基本法」が制定され、その中で「小児期から成人期にかけて必要な医療を切れ目なく行うことができる移行期医療の支援」が明記されたことで各都道府県において移行期医療支援センターの設立が進んだ。しかし2025年11月現在、行政と連携した移行期医療支援センターは日本全国にわずかに12箇所設置されているにとどまり、この医療活動の難しさが浮き彫りになっている。

## 移行期医療の鍵

「移行期医療」の基本的な考え方は①自己決定原則、②年齢により変化する病態や合併症への対応、③人格の成熟に基づいた対応と年齢相応の医療、の3つであり、年齢だけを目安にした小児科から成人診療科への単純なバトンタッチではない。2023年に日本小児科学会より改めて発せられた「小児期発症慢性疾患を有する患者の成人移行支援を推進するための提言」<sup>2)</sup>の中にも「ヘルスリテラシー」(日常生活の中で健康に関する適切な判断を行うために必要な能力)、「セルフアドボカシー」(個人の利益を促進するために効果的にコミュニケーションし、理

解し、自分の信念を主張する個人の能力)、「アドヒアランス」(患者が主体的に自分の治療に参加すること)、「プレコンセプションケア」(女性やそのパートナーを対象として将来の妊娠のための健康管理を支援する取り組み)が移行準備の重要なキーワードとして登場するので注目していただきたい。これらの理解が不十分で、支援体制が成熟しないままに移行が行われると、患者が成人診療科への受診に抵抗感をもちフォローが中断されたり、成人診療科から「移行期医療は小児科医の責任放棄」のように捉えられたりすることもある。繰り返しになるが、円滑な移行期医療を実現するための大きな柱は「患者の自立(自律)支援」と「医療体制の整備」である。具体的には①患者本人が自身の疾患や治療、合併症、健康維持のための注意点を理解し、体調の変化に自ら対応ができるようになるよう支援し、②患者が現在抱えている、あるいは将来抱える可能性のある問題を明確にし、それに応じることのできる成人診療科、成人診療施設の選定ができる医療体制を整え、③患者の成熟に応じて「患者—保護者—医療者」の関係の変容を導くこと、すなわち保護的な医療からの脱却と自らの意思決定を促すこと、が鍵となり、その支援は究極の多職種連携といえる。しかし、医療者にも患者・家族にも、未だ移行期医療の意義が広く理解されているとは言い難く、支援の取り組みを進めるためには、引き続きより一層の啓蒙活動を要する。

### 小児血液疾患と移行期医療

小児慢性特定疾患の対象疾患一覧<sup>3)</sup>を参照すると、「非悪性の血液疾患」として溶血性貧血や凝固異常症など52の疾患が、「悪性の血液疾患(悪性新生物、血液腫瘍性疾患)」として白血病など26の疾患が記載されている。

血液腫瘍性疾患は様々な抗がん剤の開発や放射線、造血細胞移植等の進歩により約80%の治癒が期待できる時代になった一方で、成長・発達著しい小児期におこなわれたこれら集学的治療の影響が、思春期を迎えるころから様々な合併症として顕性化し大きな問題となっている<sup>4)</sup>。疾患や予後リスクにより、使用される抗がん剤の種類や量、放射線療法併用の有無など異なるが、主な晩期合併症として

Table 1のようなものがあげられる。さらに救命のために造血細胞移植が必要となった患者は、化学療法のみで治癒に至った患者と比較して、合併症もより多彩で重症化する傾向にあり、特に慢性移植片対宿主病に起因する特殊な合併症を生じることがあるため、造血細胞移植を熟知した血液内科医への移行が必須と考えられる。いずれにしてもまず詳細な治療サマリーを作成し、それをもとにフォローアップガイドから晩期合併症を予測する。フォローアップ計画は患者と共有し、移行準備期間から小児科内の他領域専門医とともに晩期合併症の評価をしながら進むと、それぞれの領域の成人診療科への移行が円滑になる。

非悪性の血液疾患については、慢性に経過しつつも小児期とは別の問題がライフイベントに絡んで成人期以降に生じることがある。血液内科医には馴染みの少ない先天性疾患も含まれるが、病態的には血液内科医に協力を仰ぐのが自然であり、十分な情報提供により理解が得られることが多い。

### プレコンセプションケア

妊娠・出産への備えは移行期医療において非常に重要な案件にもかかわらず、この視点からの支援は十分ではない。小児期に診断された血液疾患やその治療、晩期合併症がどのように妊娠の成立・継続に影響を及ぼしたり、周産期に母児の生命を脅かしたりするかを検討し、その情報を移行準備期間に患者と共有したり、小児科と産婦人科を中心とした成人診療科が連携して十分に備える必要がある。

血液腫瘍性疾患経験者の中には、過去の治療の影響で卵巣機能不全に陥り、妊娠そのものが成立しない場合もあるが、可能性が残されている場合には、流産・早産、出産時のトラブルに備えて、移行準備中はもちろんのこと移行後も治療に関わった診療科と産婦人科を中心とした成人診療科が連携することが重要である。患者のパートナーへの情報伝達の支援も忘れてはならない。また近年では、将来に備えて治療前に卵巣組織を保存する症例も増えてきており、保存卵巣組織を戻すことの可否やそのタイミングについても、移行前に卵巣組織保存をおこなった施設の担当医と十分に協議しておく必要がある。

非悪性の血液疾患においては、とくに先天性凝固

Table 1. 小児期の血液腫瘍性疾患治療（造血細胞移植含む）後に生じる主な晩期合併症

臓器別・症状別	主な症状や所見
神経系（認知機能を除く）	末梢神経障害、白質脳症、脳血管障害
認知機能	注意・集中力の低下、書字や作業速度の低下、マルチタスクや見通しをもった計画が苦手、情報保持困難
内分泌系	成長ホルモン分泌不全性低身長、成人成長ホルモン分泌不全症、性腺機能低下症、思春期早発症、早期閉経、甲状腺機能低下症、副腎機能低下症、中枢性尿崩症、肥満、糖脂質代謝異常、高血圧、骨塩量低下
骨・筋・軟部組織	骨壊死、病的骨折、発育不全
皮膚	脱毛、爪の異常、血管拡張、線維化、潰瘍、汗腺分泌機能障害
口腔・歯	歯の欠如・形成異常、顎骨成長抑制、顎骨壊死、口腔乾燥・味覚異常
眼・視覚	視力低下、視野異常、眼球運動障害・複視、ドライアイ、白内障、緑内障
心臓	心筋症、不整脈、虚血性心疾患
肺・呼吸器	肺線維化、肺機能異常、胸膜炎、肺容量の低下、胸郭異常
消化管・肝臓	肝中心静脈閉塞症/類洞閉塞症候群、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変・肝線維化、慢性腸炎、腸閉塞
腎・泌尿器	血尿、頻尿、腎機能障害、反復性尿路感染、慢性膀胱炎、膀胱線維症
生殖機能	二次性徴の欠如、性欲減退、勃起不全、無・乏精子症、無月経、性交痛、不妊
免疫異常	
易疲労に関する問題	
二次がん	甲状腺がん、乳がん
心理社会的問題	復学・就学・就労困難、対人関係の問題、自立（自律）の遅れ、性・生殖機能低下からくる恋愛・結婚観の変化、自尊心の低下、PTSD、抑うつ、不安、自殺念慮

（小児がん治療後の長期フォローアップガイド2021 [4] より筆者作成）

異常症のいくつかで妊娠の成立そのものに凝固因子の補充を要するなど、妊娠の極めて早期からの医療介入が必要<sup>5)</sup> な場合があることを認識し、移行前に患者に情報提供すべきである。妊娠が安定したのちも、周産期の母児の安全を確保するため、分娩様式や出生した児の管理など、産婦人科医や新生児科医とよく相談するよう患者を促すことも必要であろう。

さらに遺伝性の血液疾患、遺伝性腫瘍の場合には、あらかじめ遺伝専門医や遺伝カウンセラーとの密な連携が必要であることは言うまでもない。疾患の背景にある遺伝的な素因を知り、患者自身の将来や次世代に関する正確な医学的情報を得ることは自己決定において極めて重要である。

## 文 献

- 1) 日本小児科学会「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」(2014年) [https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki\\_2013\\_12.pdf](https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki_2013_12.pdf) (2025年11月28日閲覧)
- 2) 日本小児科学会「小児期発症慢性疾患を有する患者の成人移行支援を推進するための提言」(2023年) [https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20230130\\_iko\\_teigen.pdf](https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20230130_iko_teigen.pdf) (2025年11月28日 閲覧)
- 3) 「小児慢性特定疾病の対象疾病リスト 令和6年4月1日版」 [https://www.shouman.jp/pdf/contents/disease\\_list\\_w\\_kokuji\\_2024\\_0401.pdf](https://www.shouman.jp/pdf/contents/disease_list_w_kokuji_2024_0401.pdf) (2025年11月28日閲覧)
- 4) 小児がん治療後の長期フォローアップガイド 初版, 前田尚子/JCCG長期フォローアップ委員会長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ編集, クリニコ出版, 東京, 2021.
- 5) 産婦人科・新生児領域の血液疾患診療の手引き第1版, 日本産婦人科・新生児血液学会編集, メディカルビュー社, 東京, 2017.



第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

教育講演 5

# 新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症 Up to date — 第6回全国調査に向けて

Up to date: Vitamin K deficiency bleeding in infancy  
— Forward to the 6th nationwide surveillance

落合正行

Masayuki OCHIAI

## 要 旨

日本小児科学会および日本産婦人科・新生児血液学会を始めとした関連学会は、新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症（VKDB）の予防法として、胆道系疾患の早期発見に留意しつつ、生後3か月まで週1回のビタミンK<sub>2</sub>シロップ経口投与（経口13回法）を推奨する合同提言を2021年に発出した。本法の継続的な実施には、ビタミンK<sub>2</sub>シロップの安定供給、VKDB評価法の適正化が課題である。現在、日本小児科学会新生児委員会は、経口13回法が広く普及したと推測される本邦における、本法の有効性を検証するための全国調査を計画している。本調査の目的は、胆道閉鎖症や肝炎等に伴う二次性VKDBに対する予防効果を検証するとともに、VKDB診療における課題を抽出することにある。今回の講演ではVKDB診療の課題と全国調査の概要を提示する。

*Key words; menatetrenone, thrombotest, hepaplastin test, protein induced by vitamin K absence or antagonist, intramuscular injection*

九州大学 環境発達医学研究センター：Research Center for Environmental and Developmental Medical Sciences, Kyushu University  
著者連絡先：〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1 九州大学 環境発達医学研究センター 落合正行  
TEL: 092-642-5421 FAX: 092-642-5435 e-mail: ochiai.masayuki.855@m.kyushu-u.ac.jp

## 1. はじめに

日本産婦人科・新生児血液学会は、1976年に開催された産婦人科血液研究会を起源に、1991年に設立された。周産期医療に携わるメディカルスタッフが、血液学を基盤として活動しており、とりわけ新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症（VKDB）では、その治療管理に貢献してきた。今回の講演では、日本小児科学会新生児委員会が企画している第6回全国調査に向けて、本症における課題と調査で明らかにしたい、あるいは解決を目指したい項目を概説した。

## 2. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症

### の疫学と予防法の改訂

本症の全国調査は、1978-80年出生児を対象とした第1回調査より、継続して実施されてきた。1981-85年出生児を対象とした第2回調査より、出生時、生後1週間（産科退院時）、1か月健診時にビタミンK<sub>2</sub>シロップを服用する予防法（経口3回法）を啓発してきた。啓発に伴い報告数は順調に減少しており、1999-2004年出生児を対象とした第5回全国調査では、10万出生当たり推計1.9件まで低下した<sup>1)</sup>。しかしながら、本学会のテーマである「出血と血栓-死亡ゼロを目指して-」には到達しなかった。

第5回全国調査では71名のVKDB患者が報告された。経口3回法を受けていた11名のうち、7名が胆道閉鎖症、もしくは肝炎等に伴う二次性VKDBと診断された<sup>1)</sup>。そこで、二次性VKDBにも有効であると推測される哺乳確立時、生後1週または産科退院時のいずれかの早い時期、その後は3か月まで週1回ビタミンK<sub>2</sub>シロップを服用させる予防法（経口13回法）が提案された<sup>2)</sup>。

産科退院後も、養育者が新生児・乳児にビタミンK<sub>2</sub>シロップを服用させる予防法には、提案当初より運用方法や費用等に懸念が示されていた。2018年の日本産婦人科医会施設を対象とした調査では、全例で経口13回法を採用している施設は22.3%に留まっていた<sup>3)</sup>。しかしながら2015-17年出生時を対象とした調査では、VKDBが原因と推測される頭蓋内出血例に、経口13回法を受けた児は報告されず、経口13回法が二次性VKDBにも有効である可能性が

示された<sup>3)</sup>。そこで2021年11月に、日本小児科学会、日本産婦人科・新生児血液学会を始めとした関連学会より、胆道系疾患の早期発見に留意しつつ、経口13回法を推奨する合同提言が発信されるに至った（新生児と乳児のビタミンK欠乏性出血症発症予防に関する提言. 日本小児科学会, 2021: [https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content\\_id=134](https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=134) (2025年9月29日))。

## 3. 第6回全国調査に向けた課題

第5回全国調査は1999-2004年出生児を対象としており<sup>1)</sup>、以降のVKDBの疫学は調査されていない。予防法だけでなく、診断法や医薬品などにおいてVKDBの診療は変革期を迎えている。第6回全国調査に向けた課題を以下に提示する。

### 3-1. 経口13回法は全国に普及したのか

本学会員を対象とした調査では、2021年4月、経口13回法の合同提言前の時点で、原則経口13回法を採用している会員は59.9%であった<sup>4)</sup>。2018年に日本産婦人科医会施設を対象とした調査結果22.3%より増加していたが<sup>3)</sup>、提言により経口13回法が普及しているか確認する必要がある。

### 3-2. 経口13回法は家庭で守られているのか？

本学会員を対象とした調査では、経口13回法に伴う有害事象として「嘔吐」を3.6%が経験していた。またアドヒアランス状況として「飲み忘れがありそう」と35.0%が回答していた<sup>4)</sup>。海外より養育者の経口VK製剤の服薬拒否によるVKDB発症例が報告された<sup>5)</sup>。米国ではVK製剤を1回筋注する方法が採用されているが、筋注拒否例は3.2%弱と推定されている。その養育者因子として、非喫煙、完全母乳栄養、抗菌剤点眼・ワクチン拒否、大学卒業以上の高学歴、母体年齢30歳以上等が挙げられている<sup>6)</sup>。経口13回法においても服薬拒否例・アドヒアランス不良例、およびこれらの要因によるVKDB発症例に注視する必要がある。

### 3-3. 経口13回法で二次性VKDBが予防できるのか？

オランダでは経口VK製剤を連日服用させる予防

法が採用されてきたが、胆道閉鎖症かつ母乳栄養児ではVKDBは予防できなかった<sup>7)</sup>。肝胆道系疾患を有する小児へのVKDB予防法に関する文献的検証では、症例報告・シリーズに基づいた統合データ解析により、経口法は非経口法と比較してVKDBリスクが増加する傾向（オッズ比1.89、95%信頼区間0.38–9.24）が示された<sup>8)</sup>。経口13回法の疫学調査は世界初の取り組みであり、二次性VKDBへの有効性に対する関心は高いであろう。

### 3-4. 筋注1回法のニーズがあるのか？

RSウイルス感染症の重症化抑制に対して、抗体医薬品であるパリビズマブとニルセビマブが、特定の新生児で保険適用を受けている。いずれの医薬品も大腿前外側部に筋肉内投与し、注射部位の局所反応は0.1–1%未満と低い（ベイフォータス<sup>®</sup>の投与方法。サノフィ公式ホームページ, 2025: <https://www.jp.beyfortus.com/about-beyfortus/dosing> (2025年9月29日))。服薬拒否例・アドヒアランス不良例に対して、筋注1回法が代替となりうるが、本邦では筋肉内投与できるVK製剤は販売されていない。

### 3-5. その他

本邦で製造販売されているビタミンK<sub>2</sub>シロップは、原材料単価高騰、エネルギー費上昇等による経費増等が続いており、採算割れとの情報を受けている。VK欠乏症の診断にはトロンボテスト、ヘパプラスチン、ならびにPIVKA-II（凝固）が用いられてきたが、いずれも検査受託は終了している。医薬品の安定確保、ならびに診断方法の適正化がVKDB診療の課題となる。

## 4. おわりに

日本小児科学会新生児委員会では、新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の調査研究のための小委員会を立ち上げ、第6回全国調査に向けてこれらの課題を協議し、調査票を作成している。調査担当者は小児・周産期診療施設（20床以上の病床を有する病院）の小児科代表者、あるいは代表者より指名された本症の診療に関わる医師を予定している。調査対象は研究期間内（2022年1月1日～2024年12月31

日）に、VK欠乏症が原因と思われる出血性疾患（頭蓋内出血、消化管出血など）を発症した、在胎36週0日以降に出生した新生児・乳児とした。一次調査票では施設における予防法、調査対象の有無、ならびにVKDB診療に関する課題を、二次調査表では調査対象の臨床情報を問うものとした。倫理審査等の手続きを終了次第、調査を開始する予定である。

## 謝 辞

第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会にて、本講演の開催をご支援頂きました、真部淳会長、長和俊副会長、ならびに座長の労を賜りました白幡聡先生に深謝申し上げます。第6回全国調査に向けて課題協議、調査票策定、倫理審査手続き等にご尽力頂いている日本小児科学会／新生児委員会／新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の調査研究のための小委員会委員である、日下隆先生、森岡一朗先生（担当理事）、飛驒麻里子先生（委員長）、久保井徹先生、佐藤義朗先生、東海林宏道先生、豊奈々絵先生に深謝申し上げます。

## 利益相反

演者には、本講演に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

## 文 献

- 1) Takahashi D, Shirahata A, Itoh S, Takahashi Y, Nishiguchi T, Matsuda Y. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: fifth nationwide survey in Japan. *Pediatr Int.* 2011; 53(6): 897-901.
- 2) Araki S, Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. *Nutrients.* 2020; 12(3).
- 3) 早川昌弘, 森岡一朗, 東海林宏道, 日下隆. 日本小児科学会新生児委員会報告 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与の現状調査. *日本小児科学会雑誌= The journal of the Japan Pediatric Society.* 2021; 125(1): 99-101.
- 4) 川口千晴, 高橋幸博, 西口富三, 白幡聡. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症予防のための経口ビタミンK製剤週1回投与方法の有害事象、ア

トヒアランス状況を含めた我が国の現状調査.  
日本産婦人科・新生児血液学会誌. 2022; 31(2):  
167-74.

- 5) Sellers A, Lew A, Tudyk M, Nakagawa TA, Sochet AA. Hemorrhagic Disease of the Newborn: A Case Series Illustrating Preventable Harm. *J Pediatr Health Care.* 2023; 37(1): 67-73.
- 6) Loyal J, Shapiro ED. Refusal of Intramuscular Vitamin K by Parents of Newborns: A Review. *Hosp Pediatr.* 2020; 10(3): 286-94.
- 7) Witt M, Kvist N, Jørgensen MH, Hulscher JB, Verkade HJ. Prophylactic Dosing of Vitamin K to Prevent Bleeding. *Pediatrics.* 2016; 137(5).
- 8) Sakwit A, Pongphitcha P, Komvilaisak P, Ochiai M, Takahashi D, Suga S, et al. Vitamin K deficiency bleeding in children with cholestatic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2025; 9(3): 102847.

## 第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

## 学術委員会企画シンポジウム

von Willebrand病の診断・治療の向上を目指して－疾患啓蒙と今後の取り組みを考える

## 日本ではvon Willebrand病はまれな疾患なのか？

Is von Willebrand disease rare in Japan?

安本篤史

Atsushi YASUMOTO

## 要 旨

先天性出血性疾患であるvon Willebrand病（VWD）は日本での診断率が低く、多くが見逃されている。von Willebrand因子（VWF）は炎症や血液型など多くの要因で変動し、1回の検査では診断困難なケースが多い。また、VWDを疑うきっかけとなるAPTTは臨床現場では必ずしも延長しないため、APTTだけでVWDを否定することは厳に慎むべきである。VWDの診断基準はVWFレベル30%未満、低VWF血症は30-50%であるが数値だけに固執せず出血傾向の詳細な聴取が重要である。北海道大学病院の解析では、APTT延長と過多月経を主訴に紹介された産婦人科からの患者だけで約28%がVWDまたは低VWF血症と診断されており、潜在患者が多いことがわかる。診断率向上には婦人科や健診での積極的な患者ピックアップが必要である。

*Key words*; von Willebrand病、診断率、APTT

医療法人社団唯円会 円山公園内科：Maruyama Park Clinic, Yuienkai Medical Corporation

著者連絡先：〒064-0820 北海道札幌市中央区大通西28丁目3番22号 医療法人社団唯円会 円山公園内科 安本篤史

TEL: 011-633-0123 FAX: 011-644-7117 e-mail: yasuatsu0219@yahoo.co.jp

## はじめに

先天性出血性疾患には血友病や von Willebrand 病 (von Willebrand disease, VWD) などが知られており、世界血友病連盟レポート 2022年次グローバル調査では世界人口80億人に対して45万人 (0.0056%) とまれな疾患ではあるが診断率の向上により年々報告数は増加している<sup>1)</sup>。この当時の日本の血友病患者数は7,070人、VWD患者数は1,576人と報告されている一方、人口が日本の半分の英国では血友病患者数9,387人、VWD患者数11,759人と報告され、人種差ではなく日本の診断率の低さを表している。

私見ではあるがVWDが見逃されている要因は、患者要因として「鼻出血や過多月経などで病院に受診しない」以外に、医療者要因として「鼻出血や過多月経で受診してもVWDを疑わない」、「von Willebrand因子 (von Willebrand factor, VWF) と血液型との関連を知らない」、「VWDの診断基準を知らない」、「VWFの検査特性を知らない」、「VWFの変動要因を知らない」と考えている。本稿ではVWDの押さえておきたい病態と当院での試み (本研究は北海道大学病院倫理審査委員会の承認を得ている [生024-0048:凝固異常症外来に初診した患者の最終診断に関する後方視的解析]) を参考に実臨床で抱える問題について提起する。なお、本稿では後天性VWDについては扱わないので、VWDはすべて先天性を意味するものとする。

## VWDの基本

### 1) VWDの病態

VWDは、VWFの量的・質的異常により血小板の粘着能が障害されて出血傾向をきたす先天性凝固異常症であり、鼻出血、紫斑・皮下血腫、口腔粘膜出血、月経過多などの粘膜出血をきたす。VWFの完全欠損タイプでは関節・筋肉内出血、頭蓋内出血などの血友病類似の出血をきたすこともある。

### 2) VWFの特徴

VWFの遺伝子は12番染色体短腕 (12p13.3) にあり52エクソンを含む全長178 kbで、その血漿タンパク質は多くの凝固因子が合成される肝細胞ではなく、約80%が血管内皮細胞で合成され、残りは骨

髄巨核球で合成される。血管内皮細胞由来のVWFは血管内皮細胞内にコンパクトに折りたたまれてWeibel-Palade body (WPB) 内に格納されており、血管内皮傷害によりWPBからexocytosisされて血中に放出される<sup>2)</sup>。ここで押さえておきたいポイントは、血管内皮傷害があると血中にVWFが放出されてVWFレベルは高値となるため、炎症反応が高いときなどにVWFを測定すると一過性に高値になっている可能性があることに留意する。

VWFの生理的作用は血小板粘着であり、VWDでは血小板粘着障害により粘膜出血を主体とした一次止血異常が生じる。また、血中ではVWFは第VIII因子 (factor VIII, FVIII) と結合してFVIIIの安定化因子として働き、血管損傷部位でVWFが粘着するとFVIIIが局所的に遊離され、血小板膜のリン脂質上で活性化され凝固系を加速する。VWDではFVIIIが安定して存在できないためにFVIIIレベルが低下する<sup>2)</sup>。

### 3) VWFと血液型

VWFには血液型糖鎖が存在しているため血中濃度がABO血液型に相関することは临床上、非常に重要であり、血液型O型では他の血液型よりも血中VWFレベルが約25%低い傾向にあり<sup>3)</sup>、O抗原を有するAOやBOも10%程度は低い<sup>4)</sup>。そのため、個人によってVWFレベルはVWDに極めて近いレベルで低く、出血傾向を生じる場合がある。同様にFVIIIにも血液型糖鎖が存在するためO型では約10-20%低い<sup>4)</sup>。

### 4) VWDの診断

VWF活性またはVWF抗原量が30%未満でVWDと診断する (Figure 1)<sup>2)</sup>。以前は50%未満で診断されていたため、現在の基準に合わせるとVWDではない症例も含まれている。また、前述の世界血友病連盟レポート 2022年次グローバル調査では各国の基準に基づいて報告されているため、50%未満で診断している国もある。

現在、本邦で行っているVWF活性およびVWF抗原量の測定法は感度が悪く、変動も大きいいため、1回の測定でVWDを否定せず繰り返し測定する必要がある。

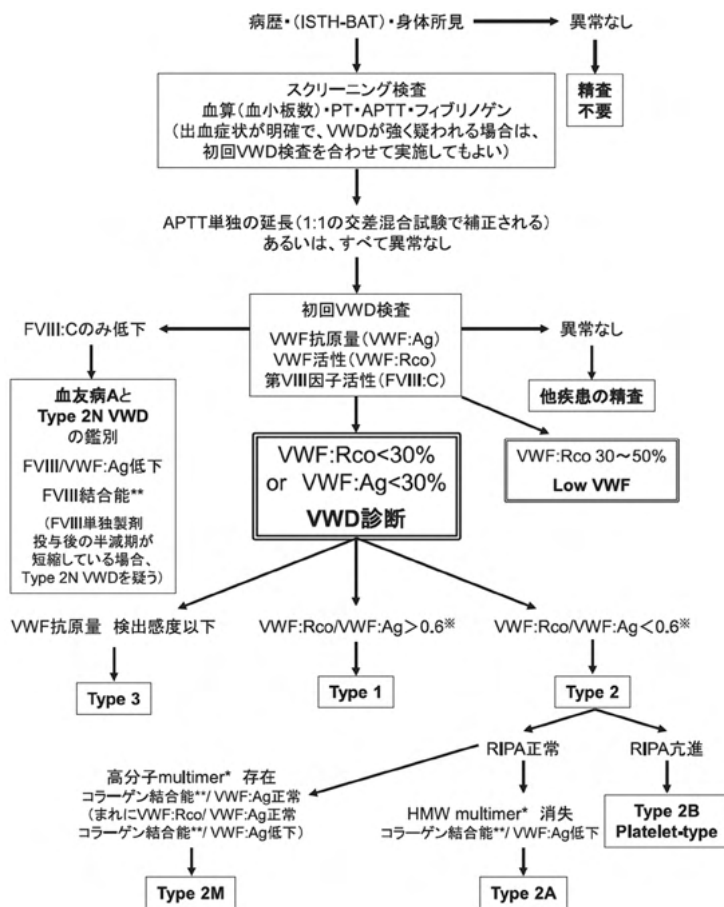


Figure 1. VWDの診断アルゴリズム

(文献 2 より引用)

### 5) VWDの病型診断

VWDはType 1、2、3の3つに分類され、Type 1（頻度70%）は質的に正常なVWFの量的減少症、Type 2（10～20%）はVWFの質的な異常、Type 3（10%）は完全欠乏症である。Type 2は質的異常の内容によってさらに2A、2B、2M、2Nの4つに分類される。

臨床現場ではVWF活性とVWF抗原量を測定することでType 1、2、3を分類可能であるが、Type 1か2の判断に迷う症例も少なくない。そしてType 2の亜型の診断にはリストセチン惹起性血小板凝集、VWFマルチマー解析（保険適用外）、コラーゲン結合能、FVIII結合能（研究室レベルでの測定）が必要となり、一部の施設でしか診断できない<sup>2)</sup>。そして遺伝子検査となるとさらに施設は限られてくる。しかし、臨床現場において重要なことは詳細な

病型診断ではなく、VWDかどうかを診断することであるため、VWF活性とVWF抗原量を測定して専門家に紹介してほしい。

### VWD診断で知っておきたいポイント

#### 1) VWDとAPTTの関係性

活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time, APTT）は内因系凝固反応を反映する凝固検査である。VWDではFVIIIレベルが低下するためAPTTが延長するが、軽症Type 1と多くのType 2ではFVIIIレベルの低下はみられないことも多くAPTTは延長しない。当院に通院中のVWD患者の解析では初診時のAPTT（基準範囲：25.4-36.4秒）が延長していたのは23例中8例のみで、FVIII活性は50%未満でAPTT延長が多くみられ

た (Figure 2)。

医学教育の現場ではVWDではAPTTは延長すると教わり、医師国家試験で出題されるVWDに関連する問題では必ずAPTTは延長しているため、普段からVWDを診療していない医師にとっては「VWD = APTT延長」と刷り込まれておりスクリーニング

検査で行ったAPTTで延長していなければ、その時点でVWDが除外されてしまうことも少なくない。

## 2) VWFレベルの変動要因

Table 1 に示すようにVWF値に影響を与える要因は多いが、O型以外は上昇へと働く。これらの要因

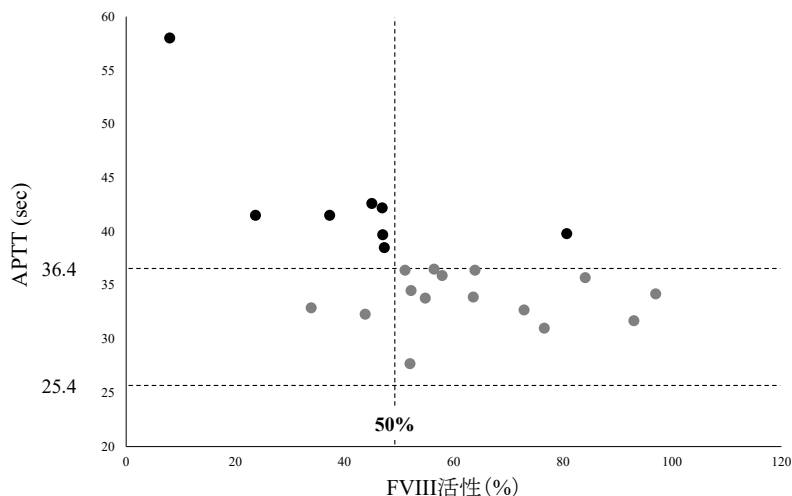


Figure 2. VWD患者におけるAPTTとFVIII活性の相関

Table 1. VWF値の変動要因

要因	内容
遺伝子変異のタイプ	
血液型	O型は非O型に比してVWFレベルは約25%低いとされる。この理由としてVWF分子の安定性や構造維持に有用とされるVWFサブユニット上の糖鎖に血液型糖鎖抗原が存在していることと関連があると考えられている。
人種	黒人女性は非黒人系に比して高値を示すとの一部報告がある。
年齢	新生児期はVWFレベルの増加を伴うが、月齢6ヶ月頃には正常範囲内を示すと言われている。したがって、新生児期で測定されたVWF値は月齢6ヶ月頃以降に再評価すべきである。
妊娠	妊娠中の血漿VWFレベルは非妊娠時の3 - 5倍の上昇を示す。
経口避妊薬	エストロゲンのVWF産生作用により、VWFレベルの上昇を示す。
運動	中等度から強度の運動はVWFレベルの急激かつ重度な増加を伴う。
ストレス	ストレスによりVWFレベルが増加する。
採血手技	
炎症、腫瘍など	VWFは急性反応タンパクであるため、多くの炎症性疾患、悪性腫瘍、血管炎では血漿VWFレベルは増加する。

(文献2より引用)

を問診にて排除できていない状態で採血を行うと、一時的な上昇のせいでVWDを否定することにつながる。特に炎症や腫瘍の影響は強く、問診だけではなく、白血球分画を含む血算やCRP、フィブリノゲンなどの炎症評価も合わせて行うことで見逃しを防ぐことができる。

### 3) VWDと低VWF血症

以前はVWFレベルが50%未満でVWDと診断していたが、遺伝子解析のデータが集積されてきたことで、現在ではVWFレベルが30%未満の場合、VWDと診断している<sup>2)</sup>。一方で、30-50%であっても明確な出血傾向がある場合、低VWF血症 (low VWF) と診断することが提唱されている。低VWF血症のうち、VWFの遺伝子変異がある症例は約40%で、VWFレベルが軽度低下した健常者 (血液型O型など) と、Type 1 にはオーバーラップが認められる。また、前述したようにVWF活性、抗原量はともに変動が大きいため、50%以上であったとしても出血傾向があれば、再検査にて50%未満になることも考えられるため、安易に30%や50%という数値だけでVWDや低VWF血症を否定することは避けるべきで

ある。

当院でVWDおよび低VWF血症と診断されている患者を後方視的に観察し、初診時のVWF活性とその後のフォローアップのVWF活性の中央値を比較した (Figure 3)。実線で示した5症例は初診時VWF活性が50%であったがその後のフォローアップで30%未満となりVWDと診断している患者群である。すべての患者で複数回採血を行うわけではないが、明らかな出血傾向を聴取できた場合、フォローアップを進めていくべきである。

#### 当院での試み

2021年2月1日から2024年4月30日の期間に当院凝固異常症外来に札幌近郊の産婦人科から紹介のあった患者64名を後方視的に解析した。紹介目的が「APTT延長42例」、「出血傾向12例」の2つの病態で評価する (10名を除外) と、VWDと診断されたのは6例、低VWF血症と診断されたのは9例、その他の先天性出血性疾患と診断されたのは16例であった。限定的なデータではあるが産婦人科から紹介された新患の約28%がVWDと低VWF血症であり、潜在的にこれだけの患者が隠れていることが判

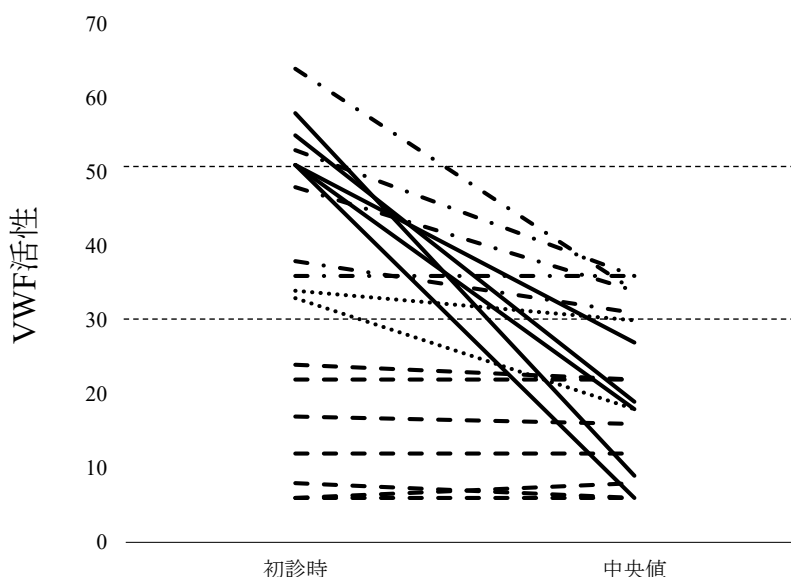


Figure 3. VWF活性の変動 (初診時と中央値)

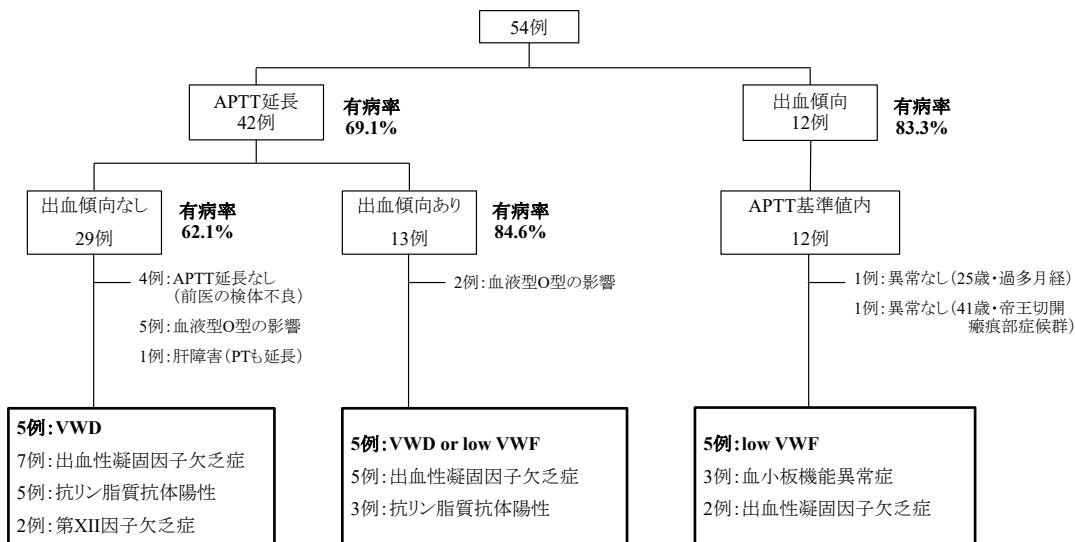


Figure 4. 凝固異常症外来に紹介された患者の有病率

明した (Figure 4)。

札幌近郊の産婦人科を中心に軽度の検査値異常、出血傾向であってもためらわずに凝固異常症外来に紹介してもらうように促し、現在では週5人程度の新患が受診し、新規VWDや低VWF血症と診断されるケースは増えている。

### まとめ

VWDは決してまれな疾患ではなく、治療が必要な低VWF血症を含めると本邦の患者数は相当数になる。診断率の向上のために一番の近道は過多月経で受診した婦人科からのアプローチである。ただし、この方法だけでは女性しか診断率が向上しないため、健康診断にオプションで組み込むなど社会全体での取り組みも必要になってきている。

### 文献

- 1) 世界血友病連盟レポート - 2022年次. World Federation of Hemophilia : <https://wfh.org/wp-content/uploads/2024/03/WFH-AGS2022-Report-JA.pdf> (2025年11月23日閲覧)
- 2) 日笠聡, 渥美達也, 石黒精, 他. von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021年版. 血栓止血誌 2021; 32: 413-81.

- 3) Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, et al. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood 1987; 69: 1691-5.
- 4) O'Donnell J, Laffan MA. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. Transfus Med. 2001; 11: 1691-5.

第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

学術委員会企画シンポジウム

von Willebrand病の診断・治療の向上を目指して－疾患啓蒙と今後の取り組みを考える

## 産婦人科臨床における出血症状の観点から

From the Perspective of Bleeding Symptoms in Obstetrics and Gynecology

小田智昭

Tomoaki ODA

### 要 旨

von Willebrand病（VWD）は最も頻度の高い遺伝性出血性疾患であるが、産婦人科領域、特に過多月経や分娩後異常出血の原因としての認知度は低く、診断に至っていない症例が少なくない。本稿では、当院ならびに関連施設で経験したVWD合併妊娠および婦人科出血症例に基づき、産婦人科臨床における診断・管理の要点を概説する。周産期管理においては、妊娠経過に伴うvon Willebrand因子（VWF）活性の変動と、分娩時の目標活性維持が重要である。また、婦人科における過多月経や異常子宮出血（AUB）の診療において、器質的疾患の除外にとどまらず、通常の凝固検査（PT/APTT）では異常を検知できないVWDや低VWF血症、さらには第XIII因子欠乏症、先天性PAI-1欠乏症などの凝固線溶異常症を鑑別するためのスクリーニング戦略を概説した。産婦人科医が出血症状を呈する潜在的な患者を拾い上げ、適切な診断と血液専門医との連携を行うことが、周産期および婦人科診療の安全性向上に寄与する。

*Key words; abnormal uterine bleeding, bleeding diathesis, hypermenorrhea, postpartum hemorrhage, von Willebrand disease*

浜松医科大学医学部 産婦人科地域医療学講座：School of Medicine Departments by Donation Obstetrics & Gynecology and Community Health, Hamamatsu University School of Medicine

著者連絡先：〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山一丁目20番1号 浜松医科大学医学部 産婦人科地域医療学講座 小田智昭

TEL: 053-435-2309 FAX: 053-435-2308 e-mail: txoda@hama-med.ac.jp

## 1. はじめに

von Willebrand病（以下、VWD）は、von Willebrand因子（以下、VWF）の量的または質的異常に起因する遺伝性出血性疾患であり、その有病率は約100人に1人（1%）と推定されている<sup>1)</sup>。VWDは最も頻度の高い先天性出血性疾患であるにもかかわらず、その診断率は低く、特に産婦人科領域においては見過ごされている現状がある。過多月経を呈する女性の5～20%にVWDを認めるとの報告<sup>2)</sup>がある一方で、過多月経患者に対するVWDスクリーニング実施率は、他科（小児科12%・内科7～10%等）に比べて産婦人科では約6%と極めて低い<sup>3)</sup>。これは、産婦人科医の間でVWDの疾患認知度が低く、どのような症例を疑い、どのように診断・管理すべきかが十分に浸透していないことが一因と考えられる。

本稿では、VWDの病態生理を再整理し、当院で経験したVWD合併妊娠の症例および婦人科出血症例を通じて、産婦人科臨床において遭遇する「出血症状」からVWDを鑑別し、適切に診断・管理するための要点を概説する。

## 2. VWDの病態と妊娠中の生理的变化

### 2.1 VWFの生理機能における二重の役割

VWDの病態を理解する上で最も重要な点は、VWFが「一次止血（血小板粘着）」と「二次止血（凝固因子安定化）」という二つの異なる止血機構にまたがって関与していることである。VWDは血小板機能異常症に分類されるが、同時に凝固因子である第VIII因子（FVIII）の活性低下も伴うことが多く、これが臨床家にとって病態理解を難しくしている要因の一つである。Table 1にVWFの役割を整理した。

VWFは単なる血小板の糊ではなく、FVIIIの「保護者（キャリア蛋白）」でもある。FVIIIは単独では血中で非常に不安定であり、すぐに分解されてしまうが、VWFと結合することでその分解を防ぎ、出血部位までFVIIIを運搬する役割を担っている。そのため、VWDではVWFが欠乏・機能不全に陥ることで、二次的にFVIIIの血中濃度も低下する。これが、血小板機能異常症でありながら、凝固因子（APTT）の異常や血友病様の出血症状を呈しうる理由である。

### 2.2 病型分類と妊娠中の変化

VWDは病型により、量的減少であるType 1（約

Table 1. VWFの生理機能における二重の役割

	一次止血 (Primary Hemostasis)	二次止血 (Secondary Hemostasis)
主役	血小板	凝固因子
VWFの役割	粘着に貢献 「血小板ののり」としての役割	第VIII因子（FVIII）のキャリア蛋白 「FVIIIの保護者」としての役割
メカニズム	血管内皮の損傷部位（コラーゲン）と血小板（GPIb受容体）を架橋し、血小板を損傷部位に粘着させる。	血中で不安定なFVIIIと結合して安定化させ、分解を防ぐ（半減期を延長させる）。
VWF欠乏時の病態	血小板が傷口に付着できない → 出血時間の延長	FVIIIが血中で急速に分解・消失する → FVIII活性の低下（APTT延長）
臨床症状の特徴	粘膜・皮膚出血 (鼻出血、過多月経、紫斑、歯肉出血)	深部出血 (関節内出血、筋肉内出血) ※重症例（Type 3、Type 2N）でみられる血友病様症状

70%)、質的異常であるType 2 (10-20%)、完全欠損であるType 3 (稀) に分類される。通常、健常妊婦では妊娠週数の進行に伴いエストロゲン作用等によりVWF産生が亢進し、それに伴いFVIIIも著明に上昇するため、分娩時には非妊時の2~3倍に達する。VWD合併妊娠においても、Type 1 や一部のType 2 では妊娠中にVWF活性の上昇が期待でき、健常者レベルまで改善することもある。しかし、VWFとFVIIIの結合能が障害されているType 2Nなどでは、VWF抗原量が増えてもFVIIIが十分に上昇しない乖離現象が起こりうる。また、非妊時の基礎値が著しく低い症例やType 2B、Type 3などでは、分娩時の止血に必要なレベルまで上昇しないことがあり、分娩時および産褥期の出血リスクに対する厳重な管理が必要となる。

### 3. 当院におけるVWD合併妊娠の経験

当院で経験したVWD Type 1 合併妊娠 4 症例 8 分娩の概要をTable 2 に示す。4 症例はいずれも、家族歴や過去の出血エピソード (鼻出血、紫斑、抜歯後出血など) を契機に、妊娠前または妊娠初期にVWDと診断されていた。特に症例 1 (20歳代後半) は、非妊時VWF活性が30%であった。第1子、第3子分娩時は止血に問題なかったが、第2子分娩

時 (妊娠37週 VWF活性60%) には、経膈分娩後に弛緩出血を認め、総出血量1,600mLに至った。輸血は回避できたものの、トラネキサム酸投与や子宮腔内バルーンタンポナーデによる止血操作を要した。一方、症例 2~4 は、妊娠経過に伴いVWF活性が100%超まで上昇し、帝王切開や経膈分娩において輸血を要するような異常出血は認めなかった。

症例 1 のように、妊娠中にVWF活性が上昇したとしても、その値が60%程度にとどまる場合、分娩後異常出血のリスクが残存することが示唆された。また、症例 1 第3子は低置胎盤を合併し、分娩方法が帝王切開であったため、現在のガイドライン<sup>1)</sup>に照らし合わせるとFVIII活性も評価し80~120%以上を確認すべき症例であった。また、ガイドライン<sup>1)</sup>では、分娩時の止血管理に必要なVWF活性・FVIII活性は最低50%とされているが、健常妊婦の分娩時活性 (120-260%) と比較すれば低値である。したがって、分娩前にVWF活性が50%を超えていても、80~100%未満の症例については、弛緩出血等の産科的要因が加わった際の止血困難を想定し、VWF含有製剤やトラネキサム酸の準備等の止血戦略を立てておくことが重要である。

一方、反復して妊娠した症例 (症例 1、2、4) では、各妊娠における分娩直前のVWF活性上昇レ

Table 2. 当院におけるVWD合併妊娠まとめ

症例	Type	家族歴	出血エピソード	非妊時VWF活性	分娩前VWF活性	分娩転機	分娩時出血量 (mL)
1	1	+	+	30%	64% (38週)	40週 自然経膈分娩	700
					60% (37週)	40週 自然経膈分娩	1600
					64% (37週)	37週 選択的帝王切開 (低置胎盤)	940
2	1	-	+	32%	115% (37週)	40週 計画分娩 → 緊急帝王切開	1306
					107% (34週)	34週 緊急帝王切開	490
3	1	-	+	32%	112% (39週)	39週 自然経膈分娩	545
4	1	-	+	51%	137% (36週)	36週分娩促進 → 経膈分娩	680
					149% (38週)	38週HDPのため分娩誘発	505

ベルは同程度であり、前回妊娠時のデータは次回妊娠の管理方針決定において有用な参考指標となり得ると考えられた。

#### 4. 婦人科診療における

##### スクリーニングと診断アプローチ

#### 4.1 AUBの鑑別診断と「見過ごされる凝固異常」

異常子宮出血（AUB）の鑑別診断には、国際産婦人科連合（FIGO）が提唱するPALM-COEIN分類が広く用いられている。この分類は、器質的疾患（PALM：ポリープ、腺筋症、平滑筋腫、悪性腫瘍・増殖症）と、非器質的疾患（COEIN：血液凝固異常、排卵障害、子宮内膜、医原性、分類不能）に大別される。VWDはこの中の「AUB-C（Coagulopathy：血液凝固異常）」に含まれる代表的な疾患である。しかし、日常の婦人科診療においては、器質的疾患（PALM）の除外に重点が置かれがちである。器質的疾患が認められない過多月経や不正性器出血に対し、その背景にある凝固異常の精査が行われないうまま、「機能的出血」や「ホルモンバランスの乱れ」として片付けられ、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP）や止血剤による対症療法が行われているケースが散見される。LEP等は月経血量を減少させるため、出血症状自体はコントロールされ、患者のQOLは改善するかもしれない。しかし、根本的な原因であるVWDやその他の凝固異常が診

断されないまま放置されれば、将来の妊娠・分娩時や手術時、外傷時などに予期せぬ大量出血や輸血を要する事態を招くリスクが潜んでいることになる。

#### 4.2 問診の重要性

産婦人科医がVWDを疑う第一歩は「問診」である。過多月経や原因不明の不正出血を主訴とする患者に対し、以下の項目を聴取することがスクリーニングとして有効である。

- ・家族歴：血縁者に「血が止まりにくい」人がいるか。
- ・出血エピソード：
  - 1) 鼻出血や口腔内出血が10分以上続くか。
  - 2) 原因不明のあざ（紫斑）がしやすいか。
  - 3) 抜歯後や小手術後の出血が止まりにくかったか。
  - 4) 月経における1 cm以上の凝血塊（レバー状）の排出、ナプキンを2時間以内に交換する必要性があるか。

#### 4.3 産婦人科一般診療用診断フローと「Low VWF」

病歴、身体所見によって過多月経・異常子宮出血、分娩後異常出血を認め、輸血を行ったあるいは考慮した患者に対し、産婦人科一般診療用に以下のフローに沿った診断フロー（Figure 1）を提案する。

1. 器質的疾患の除外：超音波やMRI、細胞診等で

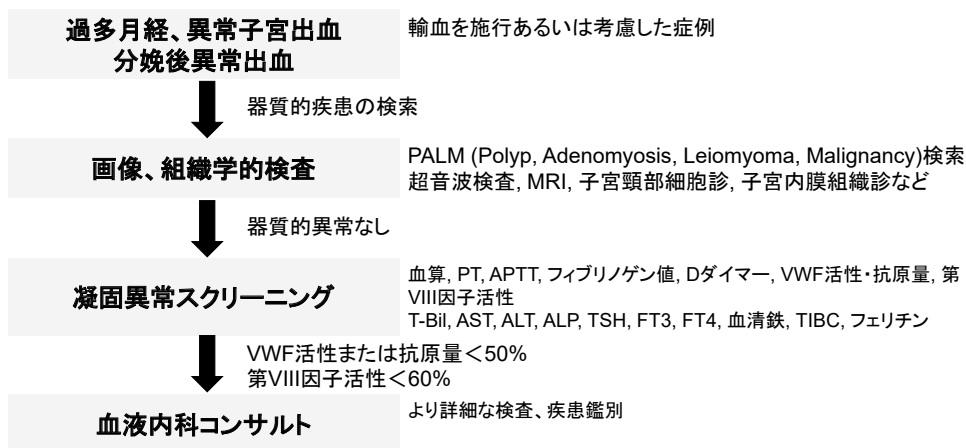


Figure 1. 産婦人科一般診療用VWDスクリーニングフローの提案

(磐田市立総合病院産婦人科方式を一部改変)

ポリープ、筋腫、悪性腫瘍等を除外する。

2. **凝固スクリーニング**：器質的異常がない場合、血算、PT、APTT、フィブリノゲンに加え、VWF活性、VWF抗原量、FVIII活性、肝酵素、甲状腺機能などを測定する。
3. **専門医コンサルト**：VWF活性またはVWF抗原量が50%未満に低下、あるいはFVIII活性が60%未満と低値を示した場合や、APTT延長が見られる場合は、血液内科へコンサルトする。

ここで注意すべきは、VWDの診断基準（VWF活性または抗原量が30%未満）は満たさないものの、基準値下限（50%）を下回る「30～50%」の境界領域の存在である。ガイドライン<sup>1)</sup>ではこれを「Low VWF（低VWF血症）」として扱い、出血症状がある場合はVWDに準じた出血予防・止血治療を行うことが推奨されている。実際に関連病院の婦人科症例でも、過多月経と貧血を呈し、VWF抗原量39%・活性53%と診断基準（<30%）には至らないものの、出血リスクが高い「Low VWF」と考えられた症例を経験している。このような症例を「異常なし」として見逃さず、出血リスクを認識した上でホルモン療法やトラネキサム酸による管理を行うことが重要である。

#### 4.4 さらに詳細な包括的スクリーニング戦略

当科では、AUB-Cの鑑別、特にVWDや稀な凝固線溶異常症の見逃しを防ぐため、積極的なスクリーニングを行っている。特に当科独自の経験として、通常の凝固検査では異常を認めないものの重篤な過多月経を呈した症例において、先天性プラスミノゲンアクチベータータイプ1（PAI-1）欠乏症と診断し得た経験がある<sup>4)</sup>。同様に、第XIII因子欠乏症なども一般的なスクリーニングでは検知できない。こうした経験を踏まえ、当科では日常診療において、出血傾向に関わる血液凝固障害の原因鑑別診断のために、以下の項目を含めた広範な血液検査を実施している。

#### 【専門的なスクリーニング検査項目】

- ・凝固因子活性：第IX因子活性（FIX）、第XIII因子活性（FXIII）

- ・線溶系検査：アンチプラスミン（ $\alpha 2$ -PI）、プラスミノゲン、トータルPAI-1
- ・その他関連項目：血液型（ABO式）

#### 〈各検査項目の意義〉

本スクリーニングでは、VWD診断に必須であるVWF・FVIIIに加え、以下の観点から検査項目を選定している。

1. **甲状腺機能**：甲状腺機能低下症はVWFの産生低下を招き、後天性von Willebrand症候群（aVWS）の原因となることが知られている。また、それ自体が月経異常（AUB-O）の原因ともなるため、鑑別および病態評価に重要である。
2. **FXIII**：FXIII欠乏症は、PT・APTTが正常であるにもかかわらず、過多月経や創傷治癒遅延などの重篤な出血症状を呈する疾患である。PAI-1欠乏症と同様に通常の検査では見逃されるため、原因不明の出血例では項目として加えている。
3. **血液型（ABO式）**：O型血液の患者は、非O型に比べてVWF抗原量・活性が健常時でも25-30%程度低い傾向がある。検査値が境界域（Low VWF）にある場合の解釈において、血液型情報は重要な参考所見となる。

このように網羅的な評価を行うことで、隠れた止血異常症を拾い上げ、適切な診断と管理につなげることが可能となる。

#### 5. 産婦人科医への提言と今後の展望

産婦人科は、月経、妊娠、分娩という女性のライフサイクルにおける主要な出血イベントを管理する診療科であり、潜在的なVWD患者を発見する機会に最も恵まれている。しかし、日常診療における多忙さや知識不足から、過多月経の原因を単なる「ホルモンバランスの乱れ」や「体質」として片付けてしまっている可能性がある。分娩後異常出血の原因（4Ts）においても、凝固異常（Thrombin）としてDICなどは想起されるが、先天性凝固線溶異常症は看過されがちである。

#### 【明日からの診療で実践すべきこと】

1. 対象の認識：輸血を要した（あるいは考慮した）

分娩後異常出血、器質的疾患のない重症過多月経症例は、VWD精査の対象と心得る。

2. **スクリーニング検査**：疑わしい症例には、通常の凝固検査（PT、APTT）に加え、VWF活性、VWF抗原量、FVIII活性の測定を行う。APTTが正常範囲内であってもVWDを否定できないことに留意する。
3. **連携**：診断がついた場合や疑わしい場合は、血液専門医と連携し、妊娠・分娩や手術の方針を決定する。

## 6. 結語

産婦人科臨床において、出血症状の背景にVWDなどの先天性出血性疾患が潜んでいる可能性を常に念頭に置くことが重要である。詳細な問診と適切なスクリーニング検査により、診断未確定の患者を拾い上げ、適切な止血管理につなげることで、周産期および婦人科診療の安全性を高め、女性のQOL向上に寄与できると考える。

## 謝 辞

磐田市立総合病院産婦人科でのVWDスクリーニング法について詳細な資料を提供していただいた甲木哲也先生にこの場をお借りして深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 日笠聡, 他. von Willebrand病の診療ガイドライン 2021年版. 血栓止血誌 2021; 32: 413-81.
- 2) James AH. Women and bleeding disorders. Haemophilia. 2010; 16 Suppl 5: 160-7.
- 3) Jacobson AE, et al. Patterns of von Willebrand Disease Screening in Girls and Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding. Obstet Gynecol. 2018; 131: 1121-9.
- 4) Iwaki T, Nagahashi K, Kobayashi T, Umemura K, Terao T, Kanayama N. The first report of uncontrollable subchorionic and retroplacental haemorrhage inducing preterm labour in complete PAI-1 deficiency in a human. Thromb Res. 2012 Apr; 129(4): e161-3.

第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

学術委員会企画シンポジウム

von Willebrand病の診断・治療の向上を目指して－疾患啓蒙と今後の取り組みを考える

## 診断関連検査 (VWF活性、マルチマー解析、遺伝子検査) の観点から

From the perspective of diagnosis-related tests  
(VWF activity, multimer analysis, genetic testing)

野上恵嗣

Keiji NOGAMI

### 要 旨

von Willebrand病（VWD）はvon Willebrand因子（VWF）の量的・質的異常により生じる遺伝性出血性凝固症である。本疾患は量的低下のタイプ1、質的異常のタイプ2（2A、2B、2M、2Nの4亜型）、完全欠損のタイプ3に分類され、病態の把握や治療法の選択には病型分類に基づいて一般的に行われる。世界のVWDの発生頻度からみると、本邦の発生頻度は実際より少ないとされている。それには、VWDの確定診断や病型分類の正確かつ迅速な診断に多くの課題があることも事実であり、中でも本疾患の低い認知度やVWFマルチマー解析などの検査の制限なども挙げられる。近年では、明確な易出血性を呈し、VWFレベルが30～50%に低下した患者を低VWF血症と定義され、必要に応じて出血予防や止血治療が臨床現場に取り入れられるようになってきた。今後、日本血栓止血学会が策定したVWD診療ガイドライン2021年版をもとに診断の向上を目指すことが求められるであろう。

*Key words*; VWD, VWF, マルチマー, 遺伝子検査

奈良県立医科大学 小児科：Department of Pediatrics, Nara Medical University

著者連絡先：〒634-8522 奈良県橿原市四条町840 奈良県立医科大学 小児科 野上恵嗣

TEL: 0744-22-3051 FAX: 0744-24-9222 e-mail: roc-noga@naramed-u.ac.jp

## 緒言

Von Willebrand因子（VWF）は巨大かつmultimericな糖蛋白であり、生体では血漿、血小板 $\alpha$ 顆粒、内皮細胞のweibel-palade小体、内皮下結合組織内に存在する。止血機構におけるVWFの役割は、血小板の内皮下結合組織への粘着を介する一次止血機能と、第VIII因子（FVIII）に結合してFVIIIを保護と安定化させ、内因系凝固反応に最終的に貢献させる。Von Willebrand病（VWD）の病態と症状はこの両者の機能低下による<sup>1)</sup>。本疾患の診断はVWFレベルから診断されるが、本邦での現在の患者報告数は実際よりかなり少ないと推測されている。これにはVWDの確定診断や病型分類の正確かつ迅速な診断に多くの課題があり、特に本疾患の低い認知度<sup>2)</sup>やVWFマルチマーなどの特殊検査の制限も挙げられる。近年、低VWF血症の概念も臨床現場に取り入れられるようになってきた。今後、いかに診断の向上を目指すかについて、VWDの診断の現状と課題について概説する。

## VWDの疾患の概念

Von Willebrand因子（VWF）は血管内皮細胞および骨髄巨核球で産生される高分子量の糖蛋白で、血小板膜糖蛋白glycoprotein Ibを介して血小板と結合し、血小板凝集に参与する。そのため、傷害された血管内皮下組織への血小板粘着および血小板血栓形成を促し、一次止血に重要な役割を果たす。VWFは様々な分子サイズのマルチマー構造をとり、高分子量マルチマーほど止血活性が高い。このためVWF量の減少や高分子マルチマーの減少～欠損があると、結果的に一次止血障害をきたす。また、VWFは血中循環中では第VIII因子（FVIII）とD'D3ドメインへの非共有結合を介して複合体を形成してFVIIIを安定化させる（キャリア蛋白）ため、VWFの減少ではFVIII活性も二次的に低下する<sup>1)</sup>。本因子の量的または質的異常をきたす先天性凝固障害症をVon Willebrand病（VWD）とよぶ。VWDでは二次的にFVIIIが低下するため、軽症血友病Aとの鑑別が重要である。

VWDはVWFが量的に低下するタイプ1、VWF構造異常から機能低下を来すタイプ2、VWFが全

く欠損するタイプ3に分類される。類縁疾患に血小板型pseudo-VWDがある。タイプ2はさらに病態により2A、2B、2M、2Nの亜型に分類される<sup>1)</sup>。タイプ1、2A、2B、2Mは常染色体顕性遺伝、タイプ2N、3は常染色体潜性遺伝であり、男女共に発症する。VWDの推定頻度は1万人当たり100人と報告されているが、症状をほとんど示さない症例も多く、易出血性を示す症例はその中の約1%（1万人に1人）程度と推察される。令和6年度血液凝固異常症全国調査によるとVWD患者数は1,744名（男性745名、女性999名）と報告されている<sup>3)</sup>。

## VWDの臨床症状

VWDは主に血小板粘着能が障害されることにより（一次止血異常）、鼻出血、口腔内出血、皮下出血、卵巣出血、過多月経、抜歯後や外傷後の止血困難などの粘膜や皮膚出血を特徴とする。病型により症状の程度が大きく異なり、1型、2型は概して出血症状が比較的軽度であるが、3型はFVIIIも低下するため、上記出血以外に血友病Aに類似した関節内や筋肉内出血もみられ、出血の程度も重い。本疾患では慢性的な貧血状態を呈する症例も見られる。一般的には幼少期から出血症状を認めるが、軽症の場合は年長になってから外傷や手術、分娩時に止血困難をきたして診断されることも多い。また、VWFは血管新生抑制作用も併せて有するため、血管異形成や血管異常の発症頻度が高いことが知られている<sup>4)</sup>。VWD患者における消化管出血の約1/3が血管異形成と報告されている<sup>5)</sup>。

## VWDの診断

VWDは幼少期から反復する皮膚粘膜を主とした出血症状、家族歴、薬剤内服歴などの聴取とVWF関連止血機能検査異常から診断される。易出血症状の初期スクリーニングとしてISTH-SCC Bleeding Assessment Tool（BAT）の出血評価ツールが臨床によく用いられる<sup>6)</sup>。なお、BATはVWDの可能性が低い患者に対して血液検査を必要な患者をスクリーニングするための検査としては有用であるが、VWDの可能性が高い患者には止血機能検査と併用する<sup>7)</sup>。

スクリーニング検査としての全血球数、PT、フィブリノゲンは正常で、APTT延長の場合にVWDを鑑別診断として考える。出血時間延長も特徴であるが、本検査の再現性が低いとされる。APTTの基準範囲値は試薬や測定機器により幅があり、FVIII活性がある程度低下していないと延長しないことがあり、APTTが基準範囲内であってもVWDを除外できないことに留意する。そこで疑われた場合、VWF抗原量 (VWF:Ag)、VWF活性 (VWF:RCo)、FVIII活性を測定する。VWFレベル (VWF:AgまたはVWF:RCo) が30%未満の場合にVWDと診断する<sup>8,9)</sup>。

VWFレベルは運動、ストレス、感染などの炎症性疾患などで増加する<sup>8,9)</sup>。妊娠時は非妊娠時の3～5倍のVWFレベルの増加を認めるが、タイプ2ではあまり増加しない場合もある。血液型のO型はnon-O型に比してVWFレベルが25-30%程度低いことを知っておく必要がある。VWF蛋白のサブユニット上の糖鎖領域に血液型糖鎖抗原が存在する関連性が示されている。経口避妊薬もエストロゲン保有のVWF産生作用を介してVWFレベルを増加させる。新生児期にはVWFレベルが高く、生後6ヶ月頃には正常レベルに戻り、月齢による変動を示す。ゆえに、VWFレベル測定を最低2～3回は実施して最終的な診断は行うべきである。

VWFレベルが30%未満では出血症状と相関して遺伝子変異との関連性も高いとされるが、30～50%の場合は関連性が低いとされる。日本血栓止血学会 (JSTH) ガイドライン (2021年)<sup>8)</sup> では、易出血性であり、VWFレベルが30～50%に低下するも、VWFの質的異常は呈さず、遺伝子解析での確定診断が得られない場合はVWDと診断できないが、VWF低下に伴う出血リスクを有する“低VWF血症”として扱い、必要に応じて出血予防や止血治療を行うことが述べられている。ASH/ISTH/NHF/WFHの海外ガイドライン (2021)<sup>9)</sup> も同様、異常出血を有する患者でVWFレベルが50%未満をVWDと診断することが推奨されている。最近、タイプ1患者の一部にVWFレベルが加齢に伴い増加することがある。また、低VWF血症患者もVWFレベルが

加齢とともに増加し、一部の患者では正常範囲内にまで回復することが示された<sup>10,11)</sup>。ゆえにタイプ1患者では定期的なVWF値の測定が必要である。

### VWDの病型分類における検査

病型分類のための検査として、VWF:RCo/VWF:Ag比、リストセチン惹起性血小板凝集能 (RIPA) 検査やVWFマルチマー解析が実施されている<sup>8,9)</sup>。JSTHガイドラインでは、病型分類に有用なVWF:RCo/Ag比のカットオフ値は0.6を基準としているが、実際には各検査機関で異なっており、0.5～0.7の範囲となると表現されているが<sup>8)</sup>、海外ガイドラインでは、血小板依存性のVWF活性/VWF:Ag比のカットオフ値を0.7に設定することが推奨されている<sup>9)</sup>。

マルチマー解析やRIPAから、タイプ1はマルチマーが正常パターンを示すのに対し、タイプ2Aでは高分子量マルチマーが欠損する。タイプ2Bは低濃度RIPAで血小板凝集が惹起される。VWFコラーゲン結合能 (VWF:CB) やFVIII結合能 (VWF-FVIII:B) や、VWFプロペプチド (VWF:PP) の測定も重要であるが、いずれも研究室レベルの検査であり容易ではない。海外ガイドラインでは、タイプ2A、2B、2Mを疑う場合は、VWFマルチマーまたはVWF:CB/VWF:Ag比を使用することが推奨され、タイプ2Bは低濃度RIPAよりも遺伝子変異のhot spotをターゲットとした遺伝子検査が推奨されている。タイプ2Nは、VWF-FVIII:Bまたはターゲット遺伝子検査が推奨されている。VWFクリアランス亢進する病態であるタイプ1Cは、デスマプレシン試験による確認することが推奨されている<sup>9)</sup>。

### VWD診断のための検査の課題と今後の展望

#### 1) VWFの機能評価

VWF活性値測定にはリストセチンコファクター活性 (VWF:RCo) が主に用いられる<sup>8)</sup>。VWF:RCoはホルマリン固定化血小板を用いてリストセチン存在下で血漿中VWFによる血小板凝集能を測定する原理であり自動分析装置での測定は可能であるが、値のばらつきが大きく、検出感度が低いため、VWF活性が極めて低い場合やリストセチン感受性

低下を示す変異VWF患者では正確に測定できない欠点もある。欧米では、遺伝子組換えGP1bフラグメント固定microparticleを用いてリストセチン存在下でVWF結合を評価するVWF:GP1bR、また血小板型VWDに存在する複数変異導入型遺伝子組換えGP1bのmicroparticle固相化後、リストセチン非存在下でVWF結合を評価するVWF:GP1bMなど、共に自動化測定する方法が一般的に実施されている<sup>9)</sup>。しかし、両検査が本邦が実施するとなれば、保険未収載の上に専門的な技術と知識を要する。さらに国際的な測定性能の臨床研究が必要になるだろう。さらに、上述したVWF機能を評価に重要なVWF:CB、VWF-FVIII:BやVWF:PPはいずれも保険未収載であり、かつごく一部の専門施設でしか検査ができないことも課題である。いかに精度高く、簡易的に行うことができるか今後の検討に期待したい。

## 2) VWFマルチマー解析

マルチマー解析はタイプ分類に重要なポジショニングになるものの、残念ながら現在本邦では保険未収載である。一部の受託検査機関では実施可能であるものの高コストである。また本検査はマルチマーでのバンド検出の高い精度が求められるために、精錬された技術が必要となり、現在ではごく一部の専門施設の研究室レベルの検査でしかできないことも大きな課題となっている。ゆえに今後は保険収載を目指したマルチマー解析がより簡便で多施設でも実施できる検査キット開発およびその体制構築が喫緊の課題であろう。

## 3) 遺伝子検査の有用性と課題

VWDの遺伝子検査と診断は海外では積極的に実施されている。従来のサンガー法や次世代シーケンサーを用いた解析が主流で行われてきた。問題点としては、VWF遺伝子があまりにも巨大であること、非常に相同性の高い遺伝子 (pseudogene) が22番染色体に存在すること、さらに多数の一塩基多型 (SNP) などから、遺伝子解析や結果の解釈を困難にさせる<sup>8)</sup>。近年では遺伝子パネル解析によりその解析効率が向上してきた。一方、タイプ1 VWDにおける病的変異 (pathogenic) の同定率が低いのが課題で、欧米の報告ではVWD gene解析で

病的遺伝子未同定のタイプ1患者はタイプ1患者全体の35%程度であった。また、VWD患者のVWF変異体 (147種類の異なる変異体) が同定され、遺伝子変異陰性患者のVWF:Agレベルが30～50%のタイプ1で血液型O型が多いこと、VWFレベルが正常下限の検体もVWF変異を認めたことも報告されている<sup>12)</sup>。タイプ1 VWDにおいては多くの症例蓄積が必要であろう。一方、タイプ2 VWDの同定には遺伝子解析は有効である<sup>12)</sup>。海外ガイドラインでもタイプ2Bや2Nの患者では特に遺伝子検査の有用性が高いと推奨されている<sup>9)</sup>。今後、遺伝子検査も加味した診断フローチャートが臨床現場で実施されていくことを期待したい (なお、本邦では保険未収載)。

## 結 語

上述したように、VWDの確定診断や病型分類の正確かつ迅速な検査・診断に多くの課題があり、さらに本疾患の低い認知度も合わさり、診断率の低さの原因となっている。今後、これらの課題を一つ一つ克服していくことを目指し、将来的にVWD診療の向上を期待したい。

## 文 献

- 1) 野上恵嗣. フォン・ヴィレブランド因子 (VWF) とフォン・ヴィレブランド病 (VWD), *Thromb Med.* 2015; 5: 240-5.
- 2) Nagao A, Takeyama M, Ogiwara K, Sawada A, Maruyama Y, Matsuno R, Kobayashi E, Ishida N, Higasa S, Amano K, Nogami K, Nishida Y. Development of Awareness Materials to Promote Early Diagnosis of Undiagnosed von Willebrand Disease: Integration of Multidisciplinary Perspectives Based on a Literature Review. *Haemophilia.* 2025; 31: 1332-5.
- 3) 公益財団法人エイズ予防財団. 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 令和6年度報告書 ([https://api-net.jfap.or.jp/image/data/blood/r06\\_research/r06\\_gaiyou.pdf](https://api-net.jfap.or.jp/image/data/blood/r06_research/r06_gaiyou.pdf)) Accessed 2025 July 22.
- 4) Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, Dryden

- NH, McKinnon TA, Sutton RE, Payne EM, Haskard DO, Hughes AD, Cutler DF, Laffan MA, Randi AM. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011; 117: 1071-80.
- 5) Makris M, Federici AB, Mannucci PM, Bolton-Maggs PHB, Yee TT, Abshire T, Berntorp E. The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2015; 21: 338-42.
- 6) Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, Neunert C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 2063-5.
- 7) Kalot MA, Husainat N, Tayiem S, El Alayli A, Dimassi AB, Diab O, Abughanimeh O, Madoukh B, Qureini A, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom JCJ, Jacobs-Pratt V, McLintock C, Montgomery R, O'Donnell JS, Sidonio R, Brignardello-Petersen R, Flood V, Connell NT, James PD, Mustafa RA. Bleeding assessment tools in the diagnosis of VWD in adults and children: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv*. 2021; 5: 5023-31.
- 8) 日本血栓止血学会 von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会. Von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版. *日血栓止血誌*. 2021; 32: 413-81.
- 9) James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McLintock C, McRae S, R Montgomery R, O'Donnell JS, Scappe N, Sidonio R, Flood VH, Husainat N, Kalot MA, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021; 5: 280-300.
- 10) Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, Dalton N, Jones KL, O'Sullivan JM, O'Connell NM, Ryan K, White B, Byrne M, Rafferty M, Doyle MM, Nolan M, Preston RJS, Budde U, James P, Di Paola J, O'Donnell JS. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. *Blood*. 2017; 130: 2344-53.
- 11) Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BA, Meijer K, van der Bom JG, Cnossen MH, Nijziel MR, Ypma PF, Fijnvandraat K, Eikenboom J, Mauser-Bunschoten EP, Leebeek FW; WiN study group. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 1066-75.
- 12) Krahforst A, Yadegari H, Pavlova A, Pezeshkpoor B, Müller J, Pötzsch B, Scholz U, Richter H, Trobisch H, Liebscher K, Olivieri M, Trautmann-Grill K, Knöfler R, Halimeh S, Oldenburg J. Unravelling the spectrum of von Willebrand factor variants in quantitative von Willebrand disease: results from a German cohort study. *J Thromb Haemost*. 2024; 22: 3010-34.



## 第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

## 学術委員会企画シンポジウム

von Willebrand病の診断・治療の向上を目指して－疾患啓蒙と今後の取り組みを考える

## von Willebrand 病の止血治療と出血予防

Hemostatic treatment and Prophylactic management  
in patients with von Willebrand disease

長江千愛

Chiai NAGAE

## 要 旨

von Willebrand病（VWD）は病型によって出血症状が異なるものの、重症のVWD患者は関節や筋肉、消化管からの出血に難渋することも多い。近年VWDでも小児、成人ともに健康関連の生活の質が一般集団と比較して低く、身体的な面だけでなく、感情的、社会的な面でも影響を受け、その程度は病型や出血表現型と強く関連しているとの報告も散見される<sup>1,2)</sup>。遺伝性出血性疾患で最も頻度が高いにも関わらず、出血予防に関するエビデンスが少ないのが現状であったが、2021年に海外ではアメリカ血液学会（ASH）/国際血栓止血学会（ISTH）/米国血友病財団（NHF）/世界血友病連盟（WFH）が合同でVWDの管理に関するガイドライン<sup>3)</sup>を発表し、国内では日本血栓止血学会（JSTH）によりVWDの診療ガイドライン2021年版<sup>4)</sup>が策定された。低von Willebrand因子（VWF）血症という新しい定義も発表され、VWFレベルが30～50%に低下した患者で明らかな出血傾向がある場合には、必要に応じて出血予防・止血治療を行うことが推奨された<sup>4)</sup>。VWDの治療の基本は低下したVWFおよび第VIII因子（FVIII）を補正し、出血時の止血治療や観血的処置時の出血予防を行うことであるが、2021年のJSTHのガイドラインには生命や将来のactivity of daily living（ADL）に影響を及ぼす可能性のある出血を繰り返す症例に対して、予後並びに患者のQOLの改善を目的に、症状に応じてVWF含有濃縮製剤の投与量、投与頻度を調節しながら定期補充療法を実施することが推奨された<sup>4)</sup>。さらに、わが国で使用できるVWF含有濃縮製剤は長らくpdVWF/FVIII製剤のみであったが、2020年6月にrVWF製剤が上市され、18歳以上で使用できるようになった。pdVWF/FVIII製剤とrVWF製剤の最大の違いは、製剤中にFVIIIを含有するか否かであるが、現時点でVWF含有濃縮製剤の選択について、エビデンスに基づく推奨を提示することはできない<sup>4)</sup>。今後もVWDの継続的な啓蒙活動が重要であるが、国内外でVWDのガイドラインが策定されたことや、低VWF血症という新しい概念によりVWDの認知度が上がり、月経過多などの出血症状で悩む未診断の患者の止血治療・出血予防の適応が拡大することが期待される。

*Key words; von Willebrand disease (VWD), von Willebrand factor (VWF), low von Willebrand factor levels, hemostatic treatment, prophylaxis*

聖マリアンナ医科大学 小児科学：Departments of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine

著者連絡先：〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1 聖マリアンナ医科大学 小児科学 長江千愛

TEL: 044-977-8111 FAX: 044-976-8603 e-mail: chiai-Oi@marianna-u.ac.jp

## 1. はじめに

von Willebrand病（VWD）は遺伝性出血性疾患で最も頻度が高いにも関わらず、出血予防に関するエビデンスが少ないのが現状である。しかし、VWDは病型によって出血症状が異なり、重症のVWD患者は関節や筋肉、消化管からの出血に難渋することも多い。近年VWDでも小児、成人ともに健康関連の生活の質が一般集団と比較して低く、身体的な面だけでなく、感情的、社会的な面でも影響を受け、その程度は病型や出血表現型と強く関連しているとの報告も散見される<sup>1,2)</sup>。近年、明らかな出血傾向があり、VWFレベルが30～50%に低下した患者は低von Willebrand因子（VWF）血症と定義され、必要に応じて出血予防・止血治療を行うことが推奨されている<sup>4)</sup>。本稿ではアメリカ血液学会/国際血栓止血学会/米国血友病財団/世界血友病連盟が2021年に合同で発表したVWDの管理に関するガイドライン<sup>3)</sup>や日本血栓止血学会が策定したVWDの診療ガイドライン2021年版<sup>4)</sup>の内容をもとに、低VWF血症の概念、VWDの止血治療、出血予防、過多月経や妊娠・分娩の管理について概説する。

## 2. VWD患者のQOLに関する報告

近年VWDでも小児、成人ともに健康関連の生活の質が一般集団と比較して低いことが報告され、身体的な面だけでなく、感情的、社会的な面でも影響を受け、その程度は病型や出血表現型と強く関連しているとの報告が散見されるようになった。2010年に報告された中等度または重度のVWDの成人患者の健康関連QOL（HR-QOL）に関してSF-36を用いて評価した多施設横断研究では、VWD患者のHR-QOLは一般集団と比較して低く、HR-QOLは出血性表現型と強く関連していること、年齢、性別、併存疾患、雇用/教育状況で調整後、より重度の出血表現型は、身体機能、身体機能による役割の制限、身体的疼痛、全般的健康状態、社会的機能、および身体的要素の領域で低いスコアと関連していることが報告された<sup>1)</sup>。また、小児においても中等度または重度のVWD患児のHR-QOLを横断的に評価し対照集団のスコアと比較した結果、小児のVWDのHR-QOLは対象集団と比較して低く、特に学童においてその傾向が顕著であり、VWDの影響はVWDのタ

イプと出血表現型に関連し、身体的な影響のみならず、感情のおよび社会的にも影響を受けていることが報告された<sup>2)</sup>。具体的にはVWDの未就学児（0～5歳、n = 46）は対象集団と比較して、全般的な健康状態と親との時間に関するHR-QOLスコアが低かったこと、VWDの学童（6～15歳、n = 87）は身体機能、役割機能、全般的な健康状態、身体的概要のスコアが低かったこと、VWDのtypeは学童における身体的痛み、全般的な健康状態、親の感情、家族活動、身体的概要に関するHR-QOLと関連していたこと、タイプ3のVWDのスコアは上記の尺度において対象集団の平均スコアより低く、出血表現型がより重度であることは、身体的、感情的、社会的尺度の15項目中11項目のスコアの低下と関連していた<sup>2)</sup>。他にも、VWDのうつ病や不安の割合は一般の米国人口と比較してはるかに高く<sup>5)</sup>、VWDの治療がHR-QOLの改善に関連すること<sup>6)</sup>や、VWD患者の月経期間が日常生活の活動性を制限し、ライフスタイルに影響を及ぼしていることも報告されている<sup>7)</sup>。

## 3. 低VWF血症の概念

今まで臨床の場で、鼻出血や過多月経を認める患者でVWFレベル（VWF活性またはVWF抗原量）が30～50%の境界領域の場合に、出血予防や止血治療を行うべきかどうか悩むことが多かったが、2021年に策定されたJSTHのVWDの診療ガイドラインでは、明確な出血傾向を持ち、VWFレベルが30-50%に低下しているが、VWFの質的異常はなく、遺伝子解析による確定診断が得られていない場合は、VWDではなく、VWFの低下による出血リスクを持つ“低VWF血症”として扱うこととし、必要に応じて出血予防・止血治療を行うことが明記された<sup>4)</sup>。2021年にASH/ISTH/NHF/WFHの4団体から提唱された海外のガイドラインではType1では出血に関係なくVWFレベルが30%未満であれば診断し、異常出血がある患者には50%未満をVWDと診断することが推奨されている<sup>3)</sup>。病的な出血症状の診断にはISTH/SCCの出血評価ツール（BAT：Bleeding Assessment Tool）<sup>8)</sup>が有用である。

#### 4. VWDの治療の原則

VWDはVWFの先天的な量的低下・欠損あるいは質的異常により出血傾向を来たす遺伝性出血性疾患であるが、出血症状は病型によって異なり、重症のVWD患者は関節や筋肉、消化管からの出血に難渋することも多い。治療が必要なVWDの患者を病型まで正しく診断し、適切な医療を提供する必要がある。

VWDの治療の基本は低下したVWFおよびFVIIIを補正し、出血時の止血治療や観血的処置時の出血予防を行うことである。現在、わが国において使用可能な薬剤は、血管内皮細胞から内在性のVWFを放出させるデスモプレシン (l-deamino-8-D-arginine vasopressin : DDAVP) と、経静脈的にVWFおよびFVIIIを補充するヒト血漿由来VWF含有第VIII因子濃縮製剤 (pdVWF/FVIII製剤)、またはVWFを補充する遺伝子組換えVWF製剤 (rVWF製剤) の3種類である。pdVWF/FVIII製剤とrVWF製剤の最大の違いは、製剤中にFVIIIを含有するか否かであるが、現時点でVWF含有濃縮製剤の選択について、エビデンスに基づく推奨を提示することはできない<sup>4)</sup>。重症の出血や大手術、関節出血などFVIIIが重要と考えられる出血、あるいはFVIII活性 $\leq$ 40%の症例に対しては各出血の治療開始時にVWFとFVIIIの補充が必要であるため、pdVWF/FVIII製剤単独投与あるいはrVWF製剤とFVIII製剤の併用投与を選択する。その後連続的にVWFを補充する場合は、FVIIIの補充は必須ではない。pdVWF/FVIII製剤で行う場合には、FVIIIの蓄積に注意して使用する。医療費が高額となるため、「小児慢性特定疾患治療研究事業」あるいは「先天性血液凝固因子障害等治療研究事業」等の公的医療補助制度を利用することが望ましい。

##### ①DDAVP

我が国では注射用のDDAVPがType1・Type2AのVWDの自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理に保険適応が認められている。デスモプレシン酢酸塩水和物 (デスモプレシン注) 0.4 $\mu$ g/kgを生理食塩液約20mLに希釈し、10-20分かけて緩徐に静脈内投与する。欧米では0.3 $\mu$ g/kgを生理食塩液50mLで希釈し、

30分かけて点滴投与する方法が標準的である<sup>4)</sup>。DDAVPの効果は用量に依存するが、0.4 $\mu$ g/kgを超えて投与してもそれ以上の効果は期待できない。効果はVWF・FVIIIの基礎値に依存し、一般的にはDDAVP投与30-60分後にVWF抗原量、VWF活性、FVIII活性が基礎値の2-5倍に達する。その後6-8時間は高値を維持するが、12-24時間後に投与前値に戻る<sup>9)</sup>。DDAVPはVWF活性、FVIII活性が10%以上のType1に効果が期待できる<sup>10)</sup>。わが国でのVWDに対する保険適応は注射用製剤の静脈内投与のみであり、皮下注射用のDDAVPは販売されておらず、点鼻薬やスプレーは保険適応外である。

VWF含有濃縮製剤は全ての病型に有効であるのに対し、DDAVPはType3には無効、Type2Bでは血小板凝集による血小板の減少をきたし、出血あるいは血栓症のリスクが想定されるために禁忌とされており、Type2NではFVIII活性の半減期が非常に短縮しているため止血効果が不十分となる場合がある。DDAVPは患者ごとに反応性が異なるため、診断後早期に非出血時の投与試験 (投与前値、投与1時間後、4時間後、24時間後のFVIII活性、VWF活性、VWF抗原量を測定) を実施する。また、DDAVPは反復投与により効果が減弱するため、72時間以上の止血管理にはVWF含有濃縮製剤を使用する<sup>11)</sup>。DDAVPの利点は血液媒介感染症のリスクがなく、安価なことであるが、その適応は比較的軽度な出血症状あるいは軽微な観血的処置に限定される。投与試験の結果、出血や観血的処置の侵襲の程度、止血治療の期間、副作用などを総合的に考慮した上でDDAVPの適応を決定する。顔面紅潮、嘔気、頭痛、頻脈、全身倦怠感、高血圧などの副作用があるため、投与中は心拍数や血圧のモニタリングを行い、反復投与時や、2歳以下の小児や高齢者、腎機能の低下患者などでは水中毒や低Na血症による痙攣を生じる場合もあるため水分摂取の制限を行う。動脈硬化を合併した高齢者では脳卒中や心筋梗塞の発症が報告されている<sup>12)</sup>。

##### ②VWF含有濃縮製剤：

1. ヒト血漿由来VWF含有第VIII因子濃縮製剤

(pdVWF/FVIII製剤)  
 2. 遺伝子組換えVWF製剤 (rVWF製剤)  
 わが国で使用できるVWF含有濃縮製剤は長らくpdVWF/FVIII製剤のみであったが、2020年6月にrVWF製剤が上市され、18歳以上で使用でき

るようになった。pdVWF/FVIII製剤とrVWF製剤の差異をTable 1に、目標因子活性を達成するために必要な投与量の計算式をTable 2に、それぞれの出血・観血的処置の目標とするVWFレベルや第VIII因子活性値 (FVIII:C)、投与量、投与間

Table 1. 我が国で販売されているVWF含有濃縮製剤

	コンファクトF®			ボンベンディ®
製造法	血漿分画			遺伝子組換え
ウイルス不活化	イオン交換クロマトグラフィー ウイルス除去膜 加熱処理 (乾燥加熱)			Solvent/Detergent処理
規格 (単位)	250	500	1000	1300
薬価 (円)	19,302	34,938	65,228	146,288
溶解液量 (mL)	10	20	40	10
単位数/V (FVIII活性)	250	500	1000	0
単位数/V (VWF:RCo)	600	1200	2400	1300
VWF:RCo/FVIII:C	約2.4			FVIIIなし
VWF:RCo/VWF:Ag	約0.8			1.16
高分子分画 (% of NHP*)	データなし			>100
超高分子分画	なし			あり
ABO血液型 glycans	あり			なし
VWF:RCo 半減期 (時間)	17.0 (29.8 ~ 89.0kg 16例)			22.6 (50IU/kg 14例) 19.1 (80IU/kg 15例)

コンコエイトHT®もあるが、限定された患者のみに対して使用されており、実質的にはコンファクトF®がほとんどの症例に使用されているため掲載していない。

※NHP:正常ヒト血漿

(日笠 聡, 他. von Willebrand病の診療ガイドラインから引用抜粋)

Table 2. 目標因子活性を達成するために必要な投与量

pdVWF/FVIII製剤、rVWF製剤ともに下記の式で計算

$$\text{VWF必要量 (IU)} = \frac{(\text{VWF活性の目標血漿レベル (\%)} - \text{VWF活性のベースライン血漿レベル (\%)}) \times \text{体重}}{\text{上昇回収率 (IR)}}$$

$$\text{FVIII必要量 (IU)} = \frac{(\text{FVIII活性の目標血漿レベル (\%)} - \text{FVIII活性のベースライン血漿レベル (\%)}) \times \text{体重}}{\text{上昇回収率 (IR)}}$$

上昇回収率 (IR) は患者の既存の薬物動態データより算出するが、薬物動態データが不明な場合や、緊急の場合はVWF、FVIIIとも2.0(IU/dL)/(IU/kg)として算出。  
 (日笠 聡, 他. von Willebrand病の診療ガイドラインから引用)

隔、投与期間をTable 3に示す。

小手術時はVWF活性およびFVIII活性を30-50%以上に1-5日間維持する。頭蓋内出血などの重症出血や大手術における出血予防においては、初回投与後のVWF活性およびFVIII活性の目標値を最低100%とする。その後は、VWF活性およびFVIII活性を50%以上に、7-10日間維持するよう投与する。

臨床の場でpdVWF/FVIII製剤とrVWF製剤のど

ちらを使用すべきか判断に悩むこともあるが、JSTHのガイドラインでは現時点でVWF含有濃縮製剤の選択について、エビデンスに基づく推奨を提示することはできないと結論している<sup>4)</sup>。

pdVWF/FVIII製剤とrVWF製剤の最大の違いは、製剤中にFVIIIを含有するか否かである。pdVWF/FVIII製剤は、輸注後速やかにVWFとFVIIIが同時に補正されるため、FVIII活性が低い症例の急性出血の止血には有利と考えられる

Table 3. 出血・観血的処置の投与量

pdVWF/FVIII製剤				
	目標因子活性	初回投与量	維持投与量	投与期間
小手術	>50 ~ 80% day1 >30% ~ 50% day2 ~	30 ~ 60IU/kg	20 ~ 40IU/kg 12 ~ 48時間毎	3 ~ 5日
大手術	>100% day1 >50% day2 ~	50 ~ 60IU/kg	20 ~ 40IU/kg 8 ~ 24時間毎	7 ~ 14日
抜歯 侵襲処置	>50%	20 ~ 40IU/kg	単回投与	1日
分娩・産褥	>100% day1 >50% day2 ~	40 ~ 50IU/kg	20 ~ 40IU/kg 12 ~ 48時間毎	3 ~ 5日
自然出血 (軽症~中等症)	>50 ~ 80% day1 >30% day2 ~	20 ~ 40IU/kg	20 ~ 40IU/kg 12 ~ 48時間毎	1 ~ 3日
自然出血 (重症)	>100% day1 >50% day2 ~	50IU/kg	20 ~ 40IU/kg 8 ~ 24時間毎	7 ~ 10日
rVWF製剤				
出血の種類	初回投与量	初回以降の投与量 (または臨床的に必要とされる期間)		
軽度出血 (鼻出血、口腔出血、月経過多など)	40 ~ 50IU/kg	40 ~ 50IU/kgを8 ~ 24時間ごと		
大出血 (重度または難治性の鼻出血、月経過多、消化管出血、中枢神経系の外傷、関節出血、外傷性出血など)	50 ~ 80IU/kg	40 ~ 60IU/kgを約2 ~ 3日間、 8 ~ 24時間ごと		
手術の種類	血漿中目標ピーク値			
	VWF:Rco (%)	FVIII:C(%)		
小手術	50 ~ 60	40 ~ 50		
大手術	100	80 ~ 100		

(日笠 聡, 他. von Willebrand病の診療ガイドラインから引用)

が、短期間に複数回投与すると、内在性のFVIIIが次第に増加してFVIIIが過剰に蓄積することにより、リスクは低いながら血栓症誘発の要因となると考えられている。一方、rVWF製剤を単独で投与した場合は、FVIII活性はすくなく上昇せず、内在性のFVIIIがrVWFと結合して安定化することにより数時間かけて徐々に上昇する。そのため、FVIII活性が40%未満あるいは不明の場合は、本剤を初回投与後10分以内にFVIII製剤を併用投与する。FVIII活性が上昇した後は、rVWF製剤の単独投与を継続するだけでFVIII活性も維持される。待機手術の場合は手術を開始する12-24時間前にrVWF製剤を投与し、FVIII活性が目標まで上昇した場合は手術直前のFVIII製剤の投与は不要となる。

pdVWF/FVIII製剤にはFVIIIの2.4倍のVWFが含有されている上、標準的なVWFの半減期（20-24時間程度）は、FVIIIの半減期（8-10時間程度）よりも長いので、VWFを基準に投与量を決定した場合、投与後のFVIII活性上昇が不十分となる可能性が考えられる。しかしVWF量が増加すれば内在性のFVIIIが安定化されて、数時間後にはFVIII活性も上昇する上、元々VWDにはFVIII活性がそれほど低下していない症例が少なくない。一方、FVIIIを基準にしてpdVWF/FVIII製剤を投与した場合は、血中VWF量が過剰となる上、短期間に反復投与を行った場合はFVIIIが次第に蓄積して、血栓症のリスクとなり得る<sup>13)</sup>。したがって、他の血栓性素因を持つ高齢者などにpdVWF/FVIII製剤を反復投与する場合は、定期的にFVIII活性を測定し、150%以下に調節するとともに、血栓症の発現に注意し、深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症のリスクに応じて血栓予防対策を施行する必要がある<sup>14)</sup>。ASH/ISTH/WFH/NHFのガイドラインは、血栓症のリスクが高いVWD患者において、高FVIII/VWFレベル（>150%）とトラスネキサム酸の長期使用の組み合わせを避けることを推奨している<sup>3)</sup>。

rVWF製剤は製造工程においてADAMTS13に接触することがないため、血漿中あるいはpdVWF/FVIII製剤には通常認められない超高分子マルチマーを含有しており<sup>15)</sup>、製剤中のVWF

抗原量に対する活性値が高い。rVWF製剤のVWF活性の半減期は16.3時間で、pdVWF/FVIII製剤の14.4時間と比較して約1.1倍長い<sup>16)</sup>。VWF活性<20%の成人VWDに対する第3相臨床試験で実施された薬物動態検査では、rVWF製剤を単独で50 IU/kg投与した場合、FVIII活性は6時間後で40%以上となり、24時間後に最高値（86.0%）に至った後に低下していき、FVIII活性が40%以上に維持できるのは投与後最大72時間程度までであることが示されている<sup>17)</sup>。一方VWF活性は投与直後から徐々に減少するため、rVWF製剤の投与6時間後には、VWF活性とFVIII活性がほぼ同等となり、投与12時間以降はVWF活性よりもFVIII活性の方が高値に維持されることが報告された<sup>18)</sup>。

pdVWF/FVIII製剤にはヒトパルボウイルスB19や、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病などの血液を媒介する感染症の伝播リスクがあり、そのリスクは理論的には完全には排除できないが、核酸増幅検査によるスクリーニングが実施されており、実際には感染の可能性は極めて低い。

rVWF製剤の臨床試験での有害事象は、全身の掻痒感、嘔気・嘔吐など軽症の輸注反応がほとんどで、投与後72時間以内に消失した<sup>19)</sup>。関連性が考えられる重篤な有害事象は、人工股関節置換術で深部静脈血栓症が1例報告されている<sup>18)</sup>。rVWF製剤の臨床試験ではインヒビターやアナフィラキシーの発生は認められていない<sup>16-18)</sup>が、rVWF製剤によって初めてVWFの補充療法を行う症例でのインヒビター発生率は不明である。

両製剤の薬価は2025年5月現在、コンファクトF® 1000単位が65,228円、ボンペンディ®1300単位が146,288円である。pdVWF/FVIII製剤とrVWF製剤を直接比較した報告は第1相臨床試験において実施された薬物動態試験の結果<sup>16)</sup>のみであるが、その比較対照のために用いられたpdVWF/FVIII製剤はわが国では販売されていない。止血治療中はVWF活性とFVIII活性の両方を定期的に測定する必要があるが、基本的なモニタリングにはFVIII活性を用い、VWF活性を随時参照することが推奨されている<sup>4)</sup>。

Type3では5-10%の患者にVWF含有濃縮製剤の輸注によりVWFに対する同種抗体（インヒビ

ター)が発症し<sup>20)</sup>、力価の高い症例においてはVWFの投与によりアナフィラキシー反応を起こす場合がある。最近、Type 2Bでもインヒビター発生例が報告されている<sup>21)</sup>。VWF含有製剤の止血効果が減弱し、回収率の低下や、半減期の短縮が認められた場合にはVWFに対するインヒビターを疑う。VWFに対するインヒビター測定は、Bethesda法に準じてVWFの血小板関連の機能(VWF活性など)の抑制作用を正常血漿との混合試験によって評価する方法や、ELISAによるVWF結合抗体の検出などが用いられるが、標準的な方法は確立していない。

血管異形成による消化管出血の治療はVWF含有濃縮製剤による補充療法で止血可能な場合が多い。VWF含有濃縮製剤を週に2-3回投与する定期補充療法の報告も散見されるが、消化管出血の再発予防効果は十分とは言えない。再発する消化管出血の治療として血管の塞栓術や消化管の手術が行われることもある。

### ③トラネキサム酸

線溶活性の高い粘膜からの出血症状の治療や再出血の予防に有効である。鼻出血、歯科処置、あるいは過多月経などに対し、単独で使用したり、種々の手術治療の出血予防目的にDDAVPやVWF含有濃縮製剤と併用される。腎尿路出血では尿路閉塞のおそれがあり禁忌である。

## 5. 予防治療

VWDの出血予防は出血症状が明らかとなってから開始する二次定期補充療法に分類される。VWDは乳幼児期に自然出血を発症する機会は少ないため、長期間の出血予防を目的とした定期補充療法の実施頻度は少なく、その適応、製剤の選択、投与量、投与間隔が確立しているとは言えないが、数は少ないものの少しずつエビデンスが蓄積されており、ランダム化臨床試験や前向き試験でも予防治療が出血リスクを減少させ、血栓症などの有害事象は観察されなかったと報告されている<sup>22)</sup>。19人の患者が含まれ、12人が研究を完了したランダム化臨床試験のPRO.WILL研究では、予防治療として60 IU VWF/kgの用量で2-3日に1回VWF濃縮物が投与され

た結果、必要時に治療した患者では1年間に出血した患者の割合が100%であったのに対し、予防治療の患者では60%であり、予防治療は出血リスクを減少させ、初回出血までの時間を延長させ、鼻出血の数を有意に減少させたこと、予防治療中に有害事象や血栓性事象はなかったと報告した<sup>23)</sup>。他の観察研究においても、予防治療により出血、入院、過多月経のリスクが有意に減少し、血栓症などの有害事象は報告されなかった。2022年、Rugeriらは関節出血、鼻出血または口腔出血、筋肉内血腫などに対し、pdFVIII/VWF濃縮物中央値45IU VWF/kg週2回の予防治療をした23人のVWD(16人がType3、12人が女性、中央値年齢16歳、フォローアップ期間の中央値19か月)の前向き研究で、予防治療患者の中央値の年間出血率は0.5であり、有害事象、血栓症、アレルギー反応、またはVWFに対するインヒビターは観察されなかったと報告した<sup>24)</sup>。2022年には長期の出血予防治療としてrVWFの第3相試験の結果が報告され<sup>25)</sup>、追加のFVIIIなしで、23人のVWD(17人が研究完了、18人がType3、48%が女性、平均年齢40.6歳)に対し、以前に必要時に治療を受けていた患者には50 IU rVWF/kgを週2回、rVWFに切り替えた患者は研究に参加する前のpdVWFと同じレジメンでそれぞれ12か月間rVWFで治療した結果、予防治療前の6か月間の必要に応じた治療と比較して、出血率はrVWF予防治療開始後に91.5%減少し、平均年間出血率は6.5から0.3に低下した。13人中11人の患者(84.6%)は、予防治療中に出血エピソードがなかった。pdVWFから切り替えたグループでは、平均年間出血率が0.51から0.28に減少したが、統計的な有意差はなかったと報告された。

2021年のJSTHのガイドラインにはVWF含有濃縮製剤の定期補充療法の適応は、生命や将来のactivity of daily living (ADL)に影響を及ぼす可能性のある出血を繰り返す症例に対して、予後並びに患者のQOLの改善を目的に、症状に応じてVWF含有濃縮製剤の投与量、投与頻度を調節しながら定期補充療法を実施することが推奨されている<sup>4)</sup>。適応は幼小児期の鼻出血、思春期~成人の関節出血、過多月経、頻回の消化管出血である。FVIII:Cとして12~50単位/kgで週に1回~3回と様々であり、反復性の関節内出血には比較的确实であるが、鼻出

血、消化管出血や過多月経などに対する効果は確実性が劣る。

ASH/ISTH/NHF/WFHのガイドラインでは利用可能な文献の広範な系統的レビューに基づき、予防治療は長期の出血予防により、鼻血、場合によっては自然出血や関節血症などの再発性出血エピソードの発生リスクが減少し、出血リスクの減少と生活の質の改善の可能性を認めたことから、条件付き推奨として、重度で頻繁な出血歴があるVWD患者には、予防を行わないよりも長期予防を行うことを推奨している<sup>3)</sup>。出血予防には高額な費用が伴うが、予防の費用対効果に関する研究は報告されていない。

今後の課題として、予防治療と必要時治療を比較する大規模なランダム化試験、過多月経や消化管出血の予防治療効果、HR-QOLへの影響、pdVWFとrVWF製剤の予防治療の比較、抗線溶療法を含む追加治療、再発性消化管出血（特に血管異形成）、予防治療の費用対効果に関する研究などが望まれる。

## 6. 過多月経の管理

VWD女性において、過多月経は初発症状となる場合もある最も一般的な症状であり、しばしばVWD女性のQOLを低下させる。VWDにおける過多月経の頻度は5～24%<sup>26)</sup>から78～92%<sup>27-29)</sup>まで様々であり、過多月経におけるVWDの頻度は13%<sup>26)</sup>、5～20%<sup>30)</sup>と報告されている。2011年から2014年のアメリカのヘモフィリア治療センターの調査ではVWDの女性の60%以上が過多月経を経験し、鉄欠乏症と関連している可能性が報告されており<sup>31)</sup>、過多月経は痛みや認知の領域においてHR-QOLの低下と関連しているとの報告もある<sup>32)</sup>。過多月経の薬物治療にはトラネキサム酸、エストロゲン・プロゲステロン配合薬、レボノルゲストレル放出子宮内システムおよびDDAVP、VWF含有濃縮製剤などが用いられる。過多月経の治療選択は、将来の妊娠の希望により選択肢を決定し、各選択肢の効果、利便性、リスクおよび患者の希望をもとに、患者ごとに判断する。妊娠を希望するがホルモン療法を希望しない場合は、まずトラネキサム酸の内服を開始し、効果が不十分な際にはVWF含有濃縮製剤の在宅自己注射療法を考慮する<sup>4)</sup>。トラネキサム酸の出血量抑制効果は約50%と報告されている

が<sup>33,34)</sup>、海外では2.5–4g/日と国内の投与量0.75g–2g/日よりも多い点に留意する。VWF含有濃縮製剤の効果は95～100%と報告されている<sup>35)</sup>が、現状ではどれが最も効果的を示すエビデンスはない。ASH/ISTH/NHF/WFHのガイドライン<sup>3)</sup>ではホルモン療法またはトラネキサム酸のいずれかの使用が条件付きで推奨されており、過多月経の軽減を目的として鉄欠乏や貧血の定期的な評価と治療が推奨されている。

## 7. 妊娠・分娩の管理

健常女性では妊娠第1期からVWFおよびFVIII活性の増加を認め、出産時には非妊娠時の約2～3倍に上昇する<sup>36)</sup>。特にType1VWD女性の一部においては、VWF活性やVWF抗原量、FVIII活性が正常範囲内となる場合もある<sup>36)</sup>が、個人差があるため、妊娠時のVWF活性やVWF抗原量、FVIII活性モニタリングが重要である。基礎値のVWF活性が15%以下のType1の女性では、妊娠後期でもVWF抗原量・活性、FVIII活性が50%以上に増加しない場合がある。Type2ではVWF抗原量とFVIII活性が増加しても、質的異常が存在するため、VWF活性の増加が不十分な場合がある。Type3では妊娠に伴うVWF抗原量・活性、FVIII活性の上昇はごくわずかのため止血管理が必要である。初診時、妊娠28週時および34～36週時に、VWF活性、VWF抗原量、FVIII活性を測定する<sup>4)</sup>。妊娠を計画しているVWD女性、特に3型VWDには、産科医・止血管理に詳しい内科医/小児科医・麻酔科医が連携して、VWDの妊娠・出産管理についての説明や遺伝カウンセリングを提供する必要がある<sup>37)</sup>。VWF活性およびFVIII活性>50%の場合には経膈分娩も帝王切開も可能であるが、分娩第2期（娩出期）の1時間以上の遷延や児の頭蓋内出血の原因となる吸引・鉗子分娩は避ける<sup>4)</sup>。脊椎麻酔や硬膜外麻酔は、VWF活性およびFVIII活性が50%以上あれば施行可能で、熟練した麻酔科医が行う場合は禁忌とはならない<sup>4)</sup>が、これらの値は健常女性の出産時と比較するとかなり低値であることに注意すべきである。2020年のPunt MCらの報告によるとVWD女性における分娩後出血の頻度は、出血予防対策の有無に関わらず34%と高率であったとの報告<sup>38)</sup>もあり、分娩時～分娩後

のVWF活性やFVIII活性の設定や、治療期間に関しては引き続き議論が必要である。分娩時の止血管理は、DDAVPは水分貯留や低Na血症に伴う痙攣発作などのリスクなどの安全性が確立していないため、VWF含有濃縮製剤を用いる<sup>4)</sup>。rVWF製剤を用いた妊娠中～出産時の止血管理に関してはまだ報告が少ない。分娩前のVWF活性・FVIII活性が50%未満の場合にはVWF含有濃縮製剤を使用し、経膈分娩では分娩当日及び分娩後最低3日以上、VWF活性、FVIII活性のトラフ値を50%以上に維持するように、帝王切開では術中のFVIII活性を80～120%に維持し、手術当日および術後最低5日間以上、VWF活性、FVIII活性のトラフ値を50%以上に維持するようにする<sup>4)</sup>。分娩時のpdVWF/FVIII製剤の投与量は初回に40～50IU/kgを投与し、VWF活性、FVIII活性を100%以上へと上昇させ、20～40IU/kgを12～48時間毎に3～5日間投与し、VWF活性、FVIII活性を50%以上に維持するようにする<sup>37)</sup>。投与量は、分娩時の体重を基準に決定する<sup>4)</sup>。トラネキサム酸は、分娩時、分娩後の止血管理の補助療法として使用可能である<sup>4)</sup>。分娩後は48時間後からVWF活性、FVIII活性が徐々に減少し始め、1～3週間以内に基礎値へと復帰する<sup>39)</sup>。VWD女性は、分娩後24時間以降からの後期の出血のリスクも増大するため、経膈分娩の場合は最低3日以上、帝王切開の場合は最低5日間、VWF活性、FVIII活性を50%以上に維持する<sup>37)</sup>。タイプ3の母親は、新生児出血のリスクが高く、新生児期に生後数週間で出血症状が現れることがある<sup>40)</sup>。出産前貧血は産後出血と関連しており、ヘモグロビン値が9g/dL未満は輸血を必要とする重度の産後出血のリスクが2倍以上増加、ヘモグロビン値が7g/dL未満と定義される重度の産前貧血は、産後出血のリスクを10倍に増加させる<sup>41)</sup>。妊娠初期の初回妊婦健診時と、妊娠24週0日から28週6日までの間に貧血スクリーニングを行い、スクリーニングで貧血と診断された場合には血清鉄やフェリチン値などを確認し、鉄欠乏性貧血と診断されれば、鉄剤の補給による治療が推奨される。ASH/ISTH/NHF/WFHの2021年ガイドラインによると、出産後のトラネキサム酸の使用（海外用量で1,000～1,300mgを1日3回、10～14日間の継続投与）が条件付きで推奨されており<sup>3)</sup>、第VIII因

子値の上昇により、産褥期の血栓症のリスクが高くなる（発生率は低く、重症度は軽度から中等度）ため、妊娠中および産後、特に凝固因子の補充療法を受けている場合は、第VIII因子活性値を注意深くモニタリングして管理することが、出血と血栓症を予防するために不可欠である。

## 8. おわりに

我が国でもいまだに月経過多などの出血症状で悩む未診断のVWDの患者が多く存在すると推察される。今後もVWDの継続的な啓蒙活動が重要であり、国内外でのVWDのガイドラインの策定や低VWF血症という新しい概念により、我が国でのVWDの認知度が上がり、確実な病型診断のもと、適切な止血治療・出血予防を受けられる患者が増えることを期待する。

## 文 献

- 1) de Wee EM, Mauser-Bunschoten EP, Van Der Bom JG, Degenaar-Dujardin ME, Eikenboom HC, Fijnvandraat K, de Goede-Bolder A, Laros-van Gorkom BA, Meijer K, Raat H, Leebeek FW; Win Study Group. Health-related quality of life among adult patients with moderate and severe von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(7): 1492-9.
- 2) de Wee EM, Fijnvandraat K, de Goede-Bolder A, E P Mauser-Bunschoten, J C J Eikenboom, P P Brons, F J Smiers, R Tamminga, R Oostenbrink, H Raat, J G van der Bom, F W G Leebeek; WiN Study Group. Impact of von Willebrand disease on health-related quality of life in a pediatric population. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(3): 502-9.
- 3) Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021; 5(1): 301-

- 25.
- 4) 日笠聡, 渥美達也, 石黒精, 金子誠, 高橋芳右, 野上恵嗣, 藤井輝久, 堀内久徳, 松井太衛, 毛利博, 森下英理子, 松下正. von Willebrand病の診療ガイドライン 2021年版. 血栓止血誌. 2021; 32: 413-81.
- 5) Roberts JC, Kulkarni R, Kouides PA, Sidonio RF Jr, Carpenter SL, Konkle BA, Wu J, Ullman MM, Curtis R, Baker JR, Crook N, Nichol MB. Depression and anxiety in persons with Von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2023; 29(2): 545-54.
- 6) Castaman G, Katsarou O, Jansen N, Santos S, Escolar G, Berntorp E. Clinical, economic, and health-related quality of life burden associated with von Willebrand disease in adults and children: Systematic and targeted literature reviews. *Haemophilia*. 2023; 29(2): 411-22.
- 7) Kirtava A, Drews C, Lally C, Dilley A, Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia*. 2003 May; 9(3): 292-7.
- 8) Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, Neunert C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: A standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(9): 2063-5.
- 9) Castaman G, Linari S: Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease and Rare Bleeding Disorders. *J Clin Med*. 2017; 6(4): 45.
- 10) Castaman G, Lethagen S, Federici AB, Tosetto A, Goodeve A, Budde U, Batlle J, Meyer D, Mazurier C, Fressinaud E, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Pasi J, Hill F, Peake I, Rodeghiero F. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 vonWillebrand disease (VWD): Results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood*. 2008; 111(7): 3531-9.
- 11) Curnow J, Pasalic L, Favalaro EJ: Treatment of von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(2): 133-46.
- 12) Mannucci PM, Lusher JM: Desmopressin and thrombosis. *Lancet*. 1989; 2(8664): 675-6.
- 13) Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, Weltermann A, Speiser W, Lechner K, Eichinger S. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl JMed*. 2000; 343(7): 457-62.
- 14) Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci PM; HAEMATE P Surgical Study Group. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics:A prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(7): 1420-30.
- 15) Turecek PL, Mitterer A, Matthiessen HP, Gritsch H, Varadi K, Siekmann J, Schneckner K, Plaimauer B, Kaliwoda M, Purtscher M, Woehrer W, Mundt W, Muchitsch EM, Suiter T, Ewenstein B, Ehrlich HJ, Schwarz HP. Development of a plasma- and albumin-free recombinant von Willebrand factor. *Hamostaseologie*. 2009 Oct;29 Suppl 1(Suppl 1): S32-8.
- 16) Mannucci PM, Kempton C, Millar C, Romond E, Shapiro A, Birschmann I, Ragni MV, Gill JC, Yee TT, Klamroth R, Wong WY, Chapman M, Engl W, Turecek PL, Suiter TM, Ewenstein BM; rVWF Ad Hoc Study Group. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. *Blood*. 2013; 122(5): 648-57.
- 17) Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FW, Obermann-Slupetzky

- O, Chapman M, Fritsch S, Pavlova BG, Presch I, Ewenstein B. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood*. 2015; 126(17): 2038-46.
- 18) Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, Cid AR, Yee TT, Kavakli K, Castaman G, Sytkowski A. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(1): 52-62.
- 19) Tran T, Arnall J, Moore DC, Ward L, Palkimas S, Man L. Voncog alfa for the management of von Willebrand disease: a comprehensive review and single-center experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 49(3): 431-40.
- 20) Franchini M, Mannucci PM: Alloantibodies in von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2018; 44(6): 590-4.
- 21) Baaij M, van Galen KP, Urbanus RT, Nigten J, Eikenboom JH, Schutgens RE. First report of inhibitory von Willebrand factor alloantibodies in type 2B von Willebrand disease. *Br J Haematol*. 2015; 171(3): 424-7.
- 22) van Kwawegen CB, Leebeek FWG. Prophylaxis in von Willebrand disease with von Willebrand factor concentrate and nonfactor therapies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024; 8(8): 102599.
- 23) Peyvandi F, Castaman G, Gresele P, De Cristofaro R, Schinco P, Bertomoro A, Morfini M, Gamba G, Barillari G, Jiménez-Yuste V, Königs C, Iorio A, Federici AB. A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease. *Blood Transfus*. 2019; 17(5): 391-8.
- 24) Rugeri L, Harroche A, Repessé Y, Desprez D, Petesch BP, Chamouni P, Biron C, Frotscher B, Catovic H, Bracquart D, Martin C, Trossaert M, Meunier S, d'Oiron R. Effectiveness of long-term prophylaxis using pdFVIII/VWF concentrate in patients with inherited von Willebrand disease. *Eur J Haematol*. 2022; 109(1): 109-17.
- 25) Leebeek FWG, Peyvandi F, Escobar M, Tiede A, Castaman G, Wang M, Wynn T, Baptista J, Wang Y, Zhang J, Mellgård B, Özen G. Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease: phase 3 study results. *Blood*. 2022; 140(2): 89-98.
- 26) Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004; 111(7): 734-40.
- 27) Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45(3): 320-51.
- 28) Lukes AS, Kadir RA, Peyvandi F, Kouides PA. Disorders of hemostasis and excessive menstrual bleeding: prevalence and clinical impact. *Fertil Steril* 2005; 84(5): 1338-44.
- 29) Committee on Adolescent Health Care; Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No.580: von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol* 2013; 122(6): 1368-73.
- 30) Jacobson-Kelly AE, Vesely SK, Koch T, Campbell J, O'Brien SH. Von Willebrand disease screening in women undergoing hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2019; 25(3): e188-e191.
- 31) Ragni MV, Machin N, Malec LM, James AH, Kessler CM, Konkle BA, Kouides PA, Neff AT, Philipp CS, Brambilla DJ. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. *Haemophilia*. 2016; 22(3): 397-402.
- 32) Castaman G, Katsarou O, Jansen N, Santos S, Escolar G, Berntorp E. Clinical, economic, and

- health-related quality of life burden associated with von Willebrand disease in adults and children: systematic and targeted literature reviews. *Haemophilia*. 2023; 29(2): 411-22.
- 33) Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, Fernandez H, Goudemand J. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril*. 2005; 84(5): 1352-9.
- 34) Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, Stein SF, Heit JA, Lukes AS, Skerrette NI, Dowling NF, Evatt BL, Miller CH, Owens S, Kulkarni R. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol*. 2009; 145(2): 212-20.
- 35) Holm E, Abshire TC, Bowen J, Álvarez MT, Bolton-Maggs P, Carcao M, Federici AB, Gill JC, Halimeh S, Kempton C, Key NS, Kouides P, Lail A, Landorph A, Leebeek F, Makris M, Mannucci P, Mauser-Bunschoten EP, Nugent D, Valentino LA, Winikoff R, Berntorp E. Changes in bleeding patterns in von Willebrand disease after institution of long-term replacement therapy: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015; 26(4): 383-8.
- 36) Castaman G. Changes of von Willebrand Factor during Pregnancy in Women with and without von Willebrand Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013 Jul 16; 5(1): e2013052.
- 37) 日笠聡, 徳川多津子, 澤田暁宏. von Willebrand病の診断と治療. *臨床血液*. 2018; 59(10): 2222-32.
- 38) Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, Kruip MJHA, Eikenboom J, Nieuwenhuizen L, Makelburg ABU, Driessens MHE, Duvekot JJ, Peters M, Middeldorp JM, Bloemenkamp KWM, Schutgens REG, Lely AT, Van Galen KPM. Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in women with Von Willebrand disease: A systematic review. *Blood Rev*. 2020 Jan; 39: 100633.
- 39) Huq FY, Kulkarni A, Agbim EC, Riddell A, Tuddenham E, Kadir RA. Changes in the levels of factor VIII and von Willebrand factor in the puerperium. *Haemophilia*. 2012; 18(2): 241-5.
- 40) Soleimani Samarkhazan H, Khaksari MN, Rahmati A, Esfahani ML, Solouki A, Aghaei M. Soleimani Samarkhazan H, Von Willebrand disease (VWD) and pregnancy: a comprehensive overview. *Thromb J*. 2025; 23(1): 41.
- 41) Nair M, Choudhury MK, Choudhury SS, Kakoty SD, Sarma UC, Webster P, et al. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India. *BMJ Global Health*. 2016; 1(1): e000026.

第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会  
シンポジウム1 新生児の骨髄性白血病/骨髄増殖性疾患

## Down症候群と一過性骨髄異常増殖症 (TAM)

Down syndrome and transient abnormal myelopoiesis (TAM)

長谷川大輔

Daisuke HASEGAWA

### 要 旨

Down症候群 (DS) でみられる多彩な症状のうち、血液学的には新生児期の一時的な血球数異常から急性白血病まで幅広い合併症が生じうる。中でも一過性骨髄異常増殖症 (TAM) と急性骨髄性白血病 (ML-DS) は造血に関連する転写因子であるGATA1の異常に起因し、時間的に連続する。TAMの臨床像はGATA1遺伝子変異を有する異常クローンのサイズに相関する。この異常クローンは生後早期に急激に減少しうるためTAMの多くは自然寛解するが、一部の症例では生後数ヶ月以内に致死的経過をたどる。白血球著増例など早期死亡のリスク因子を有する症例に対して、低用量シタラビンの有効性が示されており重症TAMの予後は改善しつつある。寛解後に微小な異常クローンが残存すると、付加的遺伝子異常を獲得してML-DSに進展する。

*Key words; Down syndrome, transient abnormal myelopoiesis, GATA1*

聖路加国際病院 小児科 : Department of Pediatrics, St. Luke's International Hospital  
著者連絡先 : 〒104-8560 東京都中央区明石町9-1 聖路加国際病院 小児科 長谷川大輔  
TEL: 03-3541-5151 (代表) FAX: 03-3547-3330 e-mail: hasedai1313@gmail.com

## はじめに

Down症候群（DS）は21番染色体のトリソミーによって生じる染色体異常であり、特徴的顔貌や精神運動発達遅滞をはじめとした多彩な症状を呈する。本稿ではDSの新生児において認められる一過性骨髄異常増殖症（transient abnormal myelopoiesis, TAM）について概説する。

## Down症候群における血液学的異常

DSで合併症を呈することが多い臓器として循環器や消化器が挙げられ、血液・造血器に関する合併症は10～20%で認められる<sup>1)</sup>。血液学的異常は肝臓での胎児造血の時点から始まっているとされ、出生

後にはほぼ全例で何らかの血球数異常を呈する<sup>2-4)</sup>（Table 1）。本稿で主に取り上げるTAMは、後述するように新生児期に芽球が末梢血中で一過性に増加する病態であるが、TAMを発症していないDS児でも高頻度に好中球増加、血小板減少、多血症、3系統の形態学的異常や末梢血中芽球を認める<sup>2-4)</sup>ことより、これらの血液学的異常はトリソミー21そのものによって生じるものと考えられている。

DS児は一般集団と比較して10～20倍の頻度で急性白血病を発症し<sup>5)</sup>、特に急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia, AML）の頻度が高い（Table 2）。DSに生じるAMLの多くは、TAMの既往歴、4歳未満、急性巨核芽球性白血病（acute

Table 1. Down症候群（DS）に生じる血液学的異常

	頻度	発症時期	経過・予後
一過性血液異常			
好中球増加	80%	出生時	約1週間で自然に改善しうる
血小板減少	66%		
多血症	33%		
一過性大赤血球症と血小板増加	多い	出生時の一過性血液異常に続発	数ヶ月で自然に改善
T/Bリンパ球減少	60-80%	小児期	Bリンパ球減少が遷延する易感染の一因
一過性異常骨髄増殖症	約10%	新生児期	多くは自然寛解 10-20%が早期死亡 10-20%が4年以内にAMLを発症する
DS関連骨髄性白血病	1-2%	数ヶ月～4歳	無イベント生存率80%台、全生存率90%台
急性リンパ性白血病（ALL）	～0.3%	1-10歳 （非DS児と同様）	非DS児のALLと比べ治療関連死と再発が多く、無イベント生存率は60%前後

(文献3より改変)

Table 2. Down症候群における急性白血病の頻度

病態	一般集団	Down症候群	頻度比
白血病	2,800例に1例	100-200例に1例	10-20倍
急性リンパ性白血病	3,500例に1例	300例に1例	12倍
急性骨髄性白血病	14,000例に1例	300例に1例	46倍
急性巨核芽球性白血病	233,000例に1例	500例に1例	466倍

(文献5より改変)

megakaryoblastic leukemia, AMKL) などの特徴があり、化学療法に対する反応性が良いなど独特の病態を呈するためDS関連骨髄性白血病 (myeloid leukemia associated with Down syndrome, ML-DS) と称される<sup>6)</sup>。TAMとML-DSはともに巨核球造血と赤血球造血に不可欠な転写因子であるGATA1遺伝子の短縮型体細胞変異 (GATA1s) を有し、時間的に連続したスペクトルを形成している (Figure 1)。DS児における白血病の発症頻度は、4歳まではML-DSが大半を占め、その後はML-DS以外のAMLと急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)<sup>7)</sup> がほぼ同等となり、29歳を過ぎると激減する<sup>8)</sup>。DSでは小児期から成人期を通して固形腫瘍の発症頻度が低いことから、トリソミー21は易発がんではなく白血病を含む血液学的異常をきたす基盤であると推測される<sup>8)</sup>。

### ■ TAMの病態

#### - 臨床的無症候例 (silent TAM) の最新知見 -

TAMでは白血病で見られるような芽球が新生児期に末梢血で一過性に増加した後、生後3ヶ月以内にほとんどの症例において自然寛解に至る<sup>9-12)</sup>。TAMはモザイク型トリソミー21でも発症し、発生頻度は全DS新生児の約10%と報告されてきた。一方で、現在まで診断基準が確立されておらず、無症候例も存在するなどTAMの臨床症状および血液学的所見は極めて多彩である。このため、見落とされている例も含めると実際の発症頻度は10%よりも高い可能性が指摘されてきた。英国の研究グループが次世代シーケンサーを用いてDS新生児200例について検討したところ、症状や異常所見を認めなかった18例を含む35例 (18%) でGATA1sが同定された<sup>4)</sup>。このような臨床的には無症候で次世代シーケンサーでのみ検出される微小なGATA1sクローンを有する“silent TAM”からもML-DSが発

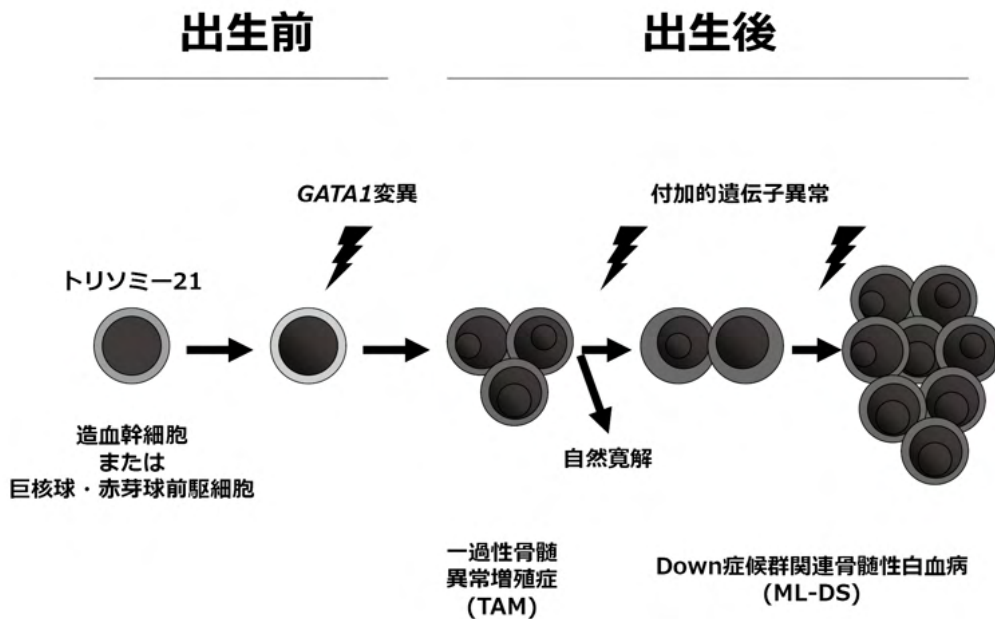


Figure 1. Down症候群関連骨髄性腫瘍の発生モデル

トリソミー21とGATA1変異が相乗的に働きTAMが生じる。寛解到達後に残存した微小クローンを付加的遺伝子異常を獲得するとML-DSを発症する。

症しうることを示され、さらなる検討が待たれていた。最近、症例数を450例まで増やし、観察期間を延長した大規模な追試が公表され、silent TAM 59例を含む113例（25%）でGATA1sが検出された<sup>13)</sup>。肝脾腫や白血球増加などの臨床像はGATA1sを有する異常クローンのサイズを示す変異アリル頻度（variant allele frequency, VAF）と相関していた。このGATA1sを有する異常クローンは妊娠中期にはほとんど観察されず妊娠後期に増大することが示され、胎内環境においてGATA1sを獲得することでトリソミー21を有する造血細胞の生存に有利な状態が生じ、クローン拡大につながるものと推測された。また、TAMはまれではあるが非DS児にも発症することがあり、その場合も後天的トリソミー21を有する造血細胞がGATA1sを獲得することでTAM芽球が生じると考えられる<sup>14)</sup>。

### TAMの臨床像

TAMは胎児期から発症すると考えられ、胎児エコーにて肝脾腫や胎児水腫、心嚢液貯留、胸腹水などが指摘されることがあり、重症例では死産となる。古典的には生後1週間までに白血球増加や肝脾腫、呼吸障害などで診断されることが多い<sup>9-12)</sup>。約半数で肝脾腫を認め、約10%は体液貯留（腹水、胸水、心嚢液、胎児水腫など）を呈するが、これらはsilent TAMやGATA1s陰性例でも少数ながら認めうる<sup>13)</sup>。採血で偶然発見される症例や検査所見にも異常がないsilent TAMが存在する一方で、胆汁うっ滞、体液貯留、出血傾向、過粘稠症候群などから多臓器不全や進行性肝線維症で致命的経過をたどる症例まで、臨床像は極めて多彩である。

古典的TAMでは白血球増加と軽度の血小板減少を呈するが、これらの血液学的異常所見は生後数週で改善することが多い<sup>13)</sup>。末梢血で増加する芽球はAMKLと同様の形態学的特徴を呈する。免疫表現型所見もAMLで認められる表面マーカーに加えてCD41、CD42、CD61などの巨核球系マーカーやCD7、CD56などを発現しAMKLで認められる所見と類似する。骨髄での芽球比率は高くないため、TAMの診断に骨髄検査は必須でない。

臨床症状および血液学的異常の程度にかかわらず、白血球数のピークから遅れてビリルビンが上昇

することが多い<sup>15)</sup>。TAM発症時の芽球割合が低値であっても肝線維化マーカーの上昇を認めるため、経過中はビリルビン値の変動に注意を払う必要がある<sup>16)</sup>。肝生検の組織像では線維化、胆汁うっ滞、髄外造血、巨核芽球の類洞内浸潤などを呈しうるが、芽球を認めないことも多い。

### TAMの治療

多くは治療介入せずに自然寛解を待つことが可能であるが、一部の症例では致命的経過を辿りうる。早期死亡のリスク因子として白血球数著増（10万以上）や体液貯留などが挙げられる。TAMの芽球はシタラビン（Ara-C）に対する感受性が高いため、早期死亡のリスク因子を有する症例の予後が低用量Ara-C（low-dose cytarabine, LD-AraC）によって改善することが示されている<sup>10,12)</sup>。ドイツとオランダで実施されたTMD07研究では白血球数10万以上、腹水、肝機能障害（肝腫大、肝酵素上昇、胆汁うっ滞）、胎児水腫などTAM関連症状を有する例に対して前方視的にLD-AraC（1.5mg/kg/日を7日間投与）を投与したところ、過去の有症例と比較して早期死亡率が有意に低下した（12% vs. 33%）<sup>17)</sup>。本邦でも日本小児がん研究グループ（Japan Children's Cancer Group, JCCG）のTAM-10研究に登録された白血球数10万/ $\mu$ L以上の36例において、LD-AraCが施行された23例の1年生存率は施行されなかった13例よりも有意に良好であった（73.9% vs. 38.5%）<sup>18)</sup>。一方、体液貯留を有する症例の予後はLD-AraCでも改善されておらず、今後解決すべき課題である。また、白血球数がピークを超えた後で胆汁うっ滞や播種性血管内凝固、多臓器不全が進行する症例に対してはLD-AraCの効果期待できないため、機を逸せず介入を行う必要がある。LD-AraCは低用量であるがDS新生児に高度の骨髄抑制をもたらしうるため、その実施に際しては経験のある小児血液・腫瘍専門医との連携がのぞましい。早期死亡例ではIL-1などのサイトカインが高値となることが示されており<sup>19)</sup>、リスク層別化因子や治療標的への応用が期待される。なお、ステロイドや交換輸血を重症TAMの治療に用いることがあるが、これらによる生存率の改善は示されていない<sup>18,20)</sup>。

### TAMの予後

重症TAMは多臓器不全や出血によって生後数ヶ月以内に死亡する<sup>9-12, 17, 18)</sup>。この早期死亡割合はこれまで15-20%と報告されてきたが、前方視的にGATA1sと血液学的所見を評価することで診断されたTAMを分母とするとわずか1.9%であった<sup>13)</sup>。TAMの管理が向上していることに加え、この研究におけるTAM群は既報と比較すると白血球数が低く、肝脾腫や体液貯留を呈する症例も少ないなど、軽症例も含めて抽出されていたことが影響した可能性がある。残りの約80-90%の症例は3ヶ月までに自然寛解に至る(中央値49日)が、TAMが改善した後に約20%の症例が4歳までにML-DSを発症する<sup>9-12, 17, 18)</sup>。このML-DS発生割合も前方視的に診断されたTAM例を対象とした研究では6.4%であった<sup>13)</sup>。今後は診断精度の向上により軽症例が多く捕捉されることで早期死亡割合やML-DS発生割合が変化する可能性がある。silent TAM例からもML-DSは発生するがその頻度は低い<sup>4, 13)</sup>。出生時にGATA1sが検出されなかった児では、生後にGATA1sを新たに獲得することはなく、ML-DSも発生しない。ML-DS発生の予測因子として出生時の末梢血芽球割合とGATA1sのVAFが抽出され、多変量解析では末梢血芽球割合のみが有意な関連を示した<sup>13)</sup>。ML-DSの芽球はTAM寛解後に残存した微小クローンが付加の変異を獲得して生じたもので、形態も表面マーカー所見もTAM芽球と類似し、多くはTAMとML-DSで共通したGATA1sを有するが<sup>21)</sup>、異なるGATA1sを有する複数のクローンが存在する例では、TAM診断時にVAFが低値だったマイナークローンからML-DSが発生することがある<sup>22)</sup>。TAM診断後3ヶ月時に微小残存病変を認める症例では、その後のML-DS発生が有意に高率で<sup>17, 18)</sup>、生後6ヶ月時点でGATA1sが検出された全例がML-DSを発症していた<sup>13)</sup>。一方で、GATA1sが消失した症例からもML-DSが発生していた。ML-DS発生直前に血小板が減少することが多いため、TAM既往例では血球数の慎重な観察が重要である。なお、TAMに対するLD-AraCが微小残存病変を消失させML-DS発症を予防するというエビデンスはない<sup>13, 17, 18)</sup>。

### 今後の展望

前述の通り、重症例の早期死亡はLD-AraCの導入により減少したが、体液貯留や臓器不全を合併した超高リスク症例の救命が課題として残されている。高サイトカイン血症を標的とした治療など新たなアプローチを用いた臨床研究が必要であろう。silent TAMは本邦でも前方視的に解析され、無症候DSの約60%でGATA1sが検出された<sup>23)</sup>。GATA1s検出頻度の差が解析精度によるものか、人種差を反映しているかについては明らかではないが、南アジア人種でGATA1sを有する頻度が高いという報告もあり<sup>13, 24)</sup>、複数コホートでの追試が待たれる。TAMからML-DSへの進展予防も世界中の研究者が注目する課題であり、JCCGでは微小なTAMクローンが残存している症例を対象とした介入研究を計画している。

### おわりに

DS児に生じるTAMについて概説した。解析技術の進歩によりTAMの発生機序が徐々に明らかになりつつあるが、全貌の解明には至っていない。なぜトリソミー21にGATA1変異が生じやすいのか、どのようにしてTAMは自然寛解に至るのか、付加的遺伝子異常がどのようにML-DSへの進展に関わるのかなどについて、今後のさらなる研究によって説明されることを期待したい。

### 文献

- 1) Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, et al. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2022; 149(5): e2022057010.
- 2) Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A: 42-50.
- 3) Bruwier A, Chantrain CF. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 1301-7.
- 4) Roberts I, Alford K, Hall G, et al. GATA1-

- mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood*. 2013; 122: 3908-17.
- 5) Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol*. 2000; 110: 512-24.
  - 6) Boucher AC, Caldwell KJ, Crispino JD, Flerlage JE. Clinical and biological aspects of myeloid leukemia in Down syndrome. *Leukemia*. 2021; 35: 3352-60.
  - 7) Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, Whitlock J. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. *Blood*. 2014; 123: 35-40.
  - 8) Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet*. 2000; 355: 165-9.
  - 9) Massey GV, Zipursky A, Chang MN, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*. 2006; 107: 4606-13.
  - 10) Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood*. 2008; 111: 2991-8.
  - 11) Muramatsu H, Kato K, Watanabe N, et al. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia. *Br J Haematol*. 2008; 142: 610-5.
  - 12) Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood*. 2011; 118: 6752-9.
  - 13) Elliott N, Bhatnagar N, Buck G, et al. Clinical significance of preleukemic somatic GATA1 mutations in children with Down syndrome. *Blood*. 2025; 146(13): 1561-74.
  - 14) Ono R, Hasegawa D, Hirabayashi S, et al. Acute megakaryoblastic leukemia with acquired trisomy 21 and GATA1 mutations in phenotypically normal children. *Eur J Pediatr*. 2015; 174: 525-31.
  - 15) Park MJ, Sotomatsu M, Ohki K, et al. Liver disease is frequently observed in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. *Int J Hematol*. 2014; 99: 154-61.
  - 16) Yamato G, Park MJ, Sotomatsu M, et al. Clinical features of 35 Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis at a single institution. *Int J Hematol*. 2021; 113: 662-7.
  - 17) Flasiński M, Scheibke K, Zimmermann M, et al. Low-dose cytarabine to prevent myeloid leukemia in children with Down syndrome: TMD Prevention 2007 study. *Blood Adv* 2018; 2: 1532-40.
  - 18) Yamato G, Deguchi T, Terui K, et al. Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome. *Leukemia*. 2021; 35: 1480-4.
  - 19) Yamato G, Tsumura Y, Muramatsu H, et al. Cytokine profiling in 128 patients with transient abnormal myelopoiesis: a report from the JPLSG TAM-10 trial. *Blood Adv*. 2024; 8: 3120-9.
  - 20) Suzuki K, Hasegawa D, Ueda T, et al. Clinical utility of exchange transfusion and corticosteroid in patients with transient abnormal myelopoiesis: a report from the JPLSG TAM-10 study (abstract). *小児血がん誌*. 2024; 52 suppl; 273.
  - 21) Yoshida K, Toki T, Okuno Y, et al. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet*. 2013; 45: 1293-9.
  - 22) Kohso A, Iwamoto S, Niwa K, et al. Detection of clonal selection by multicolor flow

cytometry in TAM with multiple GATA1 mutations. *Int J Hematol.* Published online November 7, 2025.

- 23) Kawaguchi K, Toki T, Deguchi T, et al. Clinical relevance of detecting minimal GATA1 mutant clones using next-generation sequencing and flow cytometry in newborns with Down syndrome (abstract). *小児血がん誌.* 2024; 52 suppl; 273.
- 24) Li Y, Elliott N, Lein P, Vyas P, Roberts I, de Smith AJ. Genome-wide association study of somatic GATA1s mutations in newborns with Down syndrome. *Blood Adv.* 2025; 9(16): 4235-43.



第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

シンポジウム2 産科緊急輸血

# 産科出血に備えた自己血貯血の有用性と臨床的課題

The Efficacy and Clinical Issues  
of Autologous Blood Transfusion for Obstetric Hemorrhage

神谷亮雄

Akio KAMIYA

森川 守

Mamoru MORIKAWA

## 要 旨

産科危機的出血は母体死亡の主要因であり、同種血輸血のリスクを低減する手段として自己血貯血が広く用いられている。しかし、実臨床では自己血は一定の同種血輸血回避効果を持つ一方で、使用されず廃棄される割合も高く、医療資源の観点から課題が残る。特に前置胎盤など高リスク疾患では自己血の有用性は高いが、低置胎盤や希少血液型では過剰貯血に伴う廃棄の増加が指摘されている。また、自己血の在庫の存在が輸血判断の閾値を下げ、真の輸血必要性を捉えにくくする点も問題である。したがって、個別化された自己血戦略により、安全性と資源効率の両立を図る必要がある。本稿では国内外のエビデンスと自施設データを統合し、疾患ごとのリスクと同種血確保の容易性を踏まえた貯血量最適化の方針を提案する。

*Key words*; 自己血貯血、前置胎盤、低置胎盤

関西医科大学 産科学・婦人科学講座：Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Medical University  
著者連絡先：〒573-1010 大阪府枚方市新町2丁目5番1号 関西医科大学 産科学・婦人科学講座 神谷亮雄  
TEL: 072-804-0101 FAX: 072-804-0122 e-mail: kamiyaaki@kmu.ac.jp

## はじめに

産科危機的出血はわが国における母体死亡の主要原因の一つである。全妊婦の約1/300が産科危機的出血となり、その対応には迅速かつ適切な輸血療法が不可欠である。同種血輸血は、輸血反応、感染症の伝播、抗体産生、輸血後移植片対宿主病（GvHD）などの重大なリスクを伴う。これらのリスクを最小限に抑えるため、特に予定手術が可能な患者において自己血貯血が広く実施されている。しかし、その有効性が認識される一方、貯血された自己血のうち実際に使用されることなく廃棄される血液の割合が非常に高く、医療資源の適正利用という観点から問題となっている。同種血輸血の回避効果と自己血の廃棄率という二つの側面のバランスを評価し、リスクに基づいた最適な自己血貯血量を策定する必要がある。本稿では国内外のエビデンスと自施設データを踏まえ、疾患ごとの最適化戦略を提案する。

## 自己血貯血の有用性

自己血輸血の最大の利点は、同種血輸血の回避または削減にあり、これにより同種血輸血に内在する感染症や免疫性副作用のリスクを完全に排除できる点にある。当院の過去6年間（2019年～2024年）に当施設で輸血（自己血、同種血）をして分娩した女性のデータをTable 1に示す。2,969件の経腔分娩、2,201件の帝王切開術を含む5,170件の分娩において、82例（2.8%）の経腔分娩、236件（10.7%）の帝王切開術に対して輸血が実施された。同じ出血量帯であっても、帝王切開術に比して経腔分娩は全体的に輸血実施率が低い。一方、経腔分娩であっても出血量が2,000mL以上の群における全輸血率と同種血輸血率はともに20%台であり、同種血輸血の使用頻度が高い。計画的に行われることが多い帝王切開術の出血量1,500mL以上群、2,000mL以上群における全輸血率（20.3%、42.1%）と同種血輸血率（2.9%、17.6%）を比較すると、自己血が同種血輸

Table 1. 当院における過去6年（2019年～2024年）の輸血状況

	全分娩数	全輸血数 (%)	自己血のみ (%)	同種血 (%)	
経腔分娩					
出血量 (mL)	0-499	877	7 (0.8)	6 (99.9)	1 (0.1)
	500-999	1,335	22 (1.6)	18 (99.7)	4 (0.3)
	1,000-1,499	473	16 (3.4)	16 (100)	0 (0)
	1,500-1,999	173	8 (4.6)	4 (97.7)	4 (2.3)
	2,000-	111	29 (26.1)	6 (79.3)	23 (20.7)
計	2,969	82 (2.8)	50 (98.9)	32 (1.1)	
帝王切開術					
出血量 (mL)	0-499	344	12 (3.5)	10 (99.4)	2 (0.6)
	500-999	977	52 (5.3)	32	20 (2.0)
	1,000-1,499	514	63 (12.3)	51	12 (2.3)
	1,500-1,999	207	42 (20.3)	36	6 (2.9)
	2,000-	159	67 (42.1)	39	28 (17.6)
計	2,201	236 (10.7)	168	68 (3.1)	

血の回避において重要な役割を果たしていることが分かる。以上から、自己血は帝王切開において同種血回避に実利をもたらすことは疑いないが、経膈分娩の2,000mL以上は依然として同種血依存とならざるを得ず、予定外出血に備えた同種血輸血開始体制の整備はいずれにせよ必要不可欠である。

日本自己血輸血・周術期輸血学会の「産科領域の貯血式自己血輸血実施基準（2020）」に準拠した主な適応疾患を表に示す（Table 2）<sup>1)</sup>。中でも前置胎盤は輸血率の高い高リスク疾患であり、自己血貯血が貢献度は高まる<sup>2)</sup>。当施設において、前置胎盤168例中151件（89.9%）で自己血貯血が実施されており、返血率は100%であったにも関わらず同種血輸血使用率は11例（6.5%）と全疾患内で最多であった。厳格な返血基準を設けているわけではないが、前置胎盤群は自己血を最も有効に活用しながらも、同種血にも依存せざるを得ない高リスク疾患であることは疑いない。

#### 自己血貯血の臨床的課題

わが国において自己血貯血は産科領域の標準的な対策の一つとして推奨されているが、英国王立産科婦人科学会や米国産科婦人科学会は妊娠中の自己血貯血を積極的に推奨しておらず国際的なコンセンサスは確立されていない。これは、自己血貯血の真の臨床的有用性、特にコスト効率に関する懸念が明らかになっていないことに起因する。特に貯蔵された自己血が使用されずに廃棄される割合が高いことは、大きな課題のひとつである。例えば、複数の低置胎盤の患者を対象とした研究で、高い廃棄率が報告されている。廣渡らの研究によると、58例の低置

胎盤症例における自己血廃棄率は、血液量ベースで88%と極めて高い水準であったが、同種血輸血は1例も実施されなかった<sup>3)</sup>。自己血貯血による同種血回避は、出血リスクに対して過剰な貯血が行われている可能性と表裏一体である。前置胎盤および低置胎盤患者（癒着胎盤を除く）を対象とした後方視的研究では、貯血量を300mL、600mL、900mL、1,200mLの4群に分けて比較した結果、600mL貯血群は300mL群と比較して同種血輸血利用率が有意に低かった（1.7% vs 17.2%）が、600mLを超える貯血量（900mL、1,200mL）では600mL群との間に有意差は認められず、前置胎盤・低置胎盤に対する目標貯血量として600mLが適切である可能性を示された<sup>4)</sup>。稀な血液型や不規則抗体陽性症例では、廃棄率が95%以上となる施設データも示されている<sup>5)</sup>。この高い廃棄率は医療資源の浪費につながるため、廃棄を最小限とするような最適な貯血量の設定が試みられている。稀な血液型・不規則抗体陽性に対しては、同種血の確保に時間を要するという理由で自己血貯血が実施される。これらの症例では、出血リスク自体は必ずしも高くないため、自己血の廃棄率が極めて高いことが報告されているが<sup>6)</sup>、わが国の場合、血液センターの偏在に起因する地理的・物流的な課題が存在しており、地域や施設によっては同種血輸血製剤を迅速に使用できないという制約がある。このため、高廃棄率を理由として全国的に画一的な制限をすることは困難である。したがって、廃棄率の低減は地域事情を踏まえた施設ごとの最適化として進める必要がある。

大量出血を伴う産科危機的出血では、凝固因子の急速な消費により凝固障害（DIC）を来すリスクが

Table 2. 自己血貯血の主な適応疾患

- 前置・低置胎盤
- 既往帝王切開
- 多胎妊娠
- 子宮筋腫合併妊娠
- その他、母体合併症などにより輸血が必要と予想される予定手術

高い。特に癒着胎盤は大量出血とDICのリスクを増大させる。全血貯血された自己血は凝固因子を一部保持しているものの、大量出血による凝固因子の消費を補うには不十分である可能性があり、凝固因子（特に新鮮凍結血漿（FFP）やフィブリノゲン製剤）の同種血輸血が必要となる。癒着胎盤合併例では、自己血輸血が有効に利用された（利用率81.3%）にもかかわらず、同種血輸血率が40.6%と圧倒的に高かったことが報告されており、FFPによる凝固因子補充の必要性が示されている<sup>4)</sup>。このことから、癒着胎盤の可能性のある症例に対しては、大量の自己血を貯血するよりも、FFPを含む同種血輸血製剤の準備を優先すべきという見解もある。

臨床適応と貯血量は、自己血廃棄率を左右する二大要因である。特に、同種血輸血の回避効果が頭打ちになる600mLを超える過剰な貯血や、出血リスクが比較的低い症例への画一的な適用が、高い廃棄率の主因となるといえるだろう。

#### 「真の輸血必要性」の評価の難しさ

自己血の在庫が存在する場合、医療従事者がより寛容な輸血方針を採用する可能性があり、その結果、輸血を受けるリスクが増加する。非産科領域を含む予定手術全般を対象としたメタアナリシスでは、術前自己血貯血は同種血輸血のリスクを減少させるものの、患者が何らかの輸血（自己血または同種血）を受けるリスクを増加させるという報告があ

る（リスク比1.24; 95%信頼区間 1.02 ~ 1.51）。輸血の決定には主観的な判断が含まれやすいことが指摘されている<sup>7)</sup>。日本産科婦人科学会などが定める「産科危機的出血への対応指針」では客観的指標を用いて輸血の必要性を判断することを推奨している。しかし、急激に大量の出血をきたす産科出血においては、客観的指標を満たさずとも躊躇なく輸血開始の判断を迫られる場面も少なくない。Kohらの報告では、産科危機的出血ガイドラインに準拠した厳格な基準（ショックインデックス、DICスコア、フィブリノゲン値、または術後ヘモグロビン値）を用いて「真に輸血が必要」とされた症例を評価した結果、自己血によって同種血輸血を回避できたのは対象のわずか9.6%に留まった<sup>8)</sup>。この乖離は、自己血の在庫があることにより、同種血輸血基準よりも低い閾値で自己血が返血されていることによるものと考えられる。「真の輸血必要性」の予測困難性は、医療資源の非効率性という運用上の重大な課題である。

#### 産科領域における貯血式自己血輸血の

##### 適応別貯血目標量

以上のエビデンスと自施設データを踏まえ、産科領域における貯血式自己血輸血の疾患別推奨貯血目標量（私案）をTable 3に示す。貯血量は、①出血リスクの高さ、②同種血製剤の確保容易性、③既報における同種血回避効果と廃棄率のバランスを考慮

Table 3. 産科領域における貯血式自己血輸血の適応別貯血目標量（私案）

適応	推奨貯血目標量	備考（臨床的・運用的留意点）
低置胎盤	600mL	追加的な出血リスク因子がある症例のみに限定する
前置胎盤	600mL	追加同種血（特に新鮮凍結血漿）の準備を考慮する
前置胎盤＋癒着胎盤疑い	800mL	
稀な血液型 不規則抗体陽性	400mL	輸血製剤確保の困難性が低い場合は推奨される
その他の高リスク （多胎妊娠、子宮筋腫合併妊娠、既往帝王切開など）	0～400mL	

して設定した。

### おわりに

エビデンスに基づいた貯血量の最適化は、医療資源の廃棄問題を再考するだけでなく、患者一人ひとりの安全性を最大限に確保しつつ母児への負担を軽減することにつながる。地域や施設の特性を鑑みつつ、適応に応じた画一的な自己血貯血から一歩踏み込んで、個別化による効率的な自己血貯血量を設定する必要がある。

### 文献

- 1) 日本自己血輸血学会：産科領域の貯血式自己血輸血実施基準（2018）（[http://www.jsat.jp/jsat\\_web/download/pdf/sankacyoketsushikijokoketsu\\_kijun2018.pdf](http://www.jsat.jp/jsat_web/download/pdf/sankacyoketsushikijokoketsu_kijun2018.pdf)）
- 2) Watanabe N, Suzuki T, Ogawa K, et al. Five-year study assessing the feasibility and safety of autologous blood transfusion in pregnant Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37(12): 1773-7.
- 3) 廣渡平輔, 戸田繁, 藤倉舞, 他. 低置胎盤症例に対する自己血貯血の検討. *日本農村医学会雑誌* 2021; 70(4): 354-9.
- 4) Sakai A, Matsunaga S, Nakamura E, et al : Optimal pre operative autologous blood storage volume required in surgeries for placenta previas and low-lying placentas. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 1843-50.
- 5) 植木典和, 竹田純. 自己血輸血. *周産期医学* 2021; 51(増刊): 383-5.
- 6) Dubé C, Latour C, Yanez JC, et al. Contemporary use and safety of prepartum autologous blood donation: A retrospective cohort study in Quebec, Canada. *Transfusion.* 2025; 65(7): 1264-72.
- 7) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(2): CD003602, 2002.
- 8) Koh I, Kawasaki K, Moriuchi K, et al.

Autologous Blood Donation and Transfusion in Patients with Placental Malposition: A Single-Institution Pilot Study and Systematic Literature Review. *Healthcare (Basel).* 2024; 12(21): 2138.



第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会  
シンポジウム2 産科緊急輸血

## 稀少血液型妊婦に対する 自己血貯血の効果と緊急輸血対応への寄与

Assessment of Autologous Blood Storage in Pregnant Women  
With Rare Blood Types and Its Contribution to Emergency Transfusion Management

熊谷麻子<sup>1)</sup>  
Asako KUMAGAI

平山雄一郎<sup>1)</sup>  
Yuichiro HIRAYAMA

田中元基<sup>1)</sup>  
Motoki TANAKA

瀬山理恵<sup>1)</sup>  
Rie SEYAMA

正岡 駿<sup>1)</sup>  
Shun MASAOKA

松澤奈々<sup>1)</sup>  
Nana MATSUZAWA

森田恵子<sup>1)</sup>  
Keiko MORITA

竹田 純<sup>1)</sup>  
Jun TAKEDA

山本祐華<sup>1)</sup>  
Yuka YAMAMOTO

板倉敦夫<sup>1,2)</sup>  
Atsuo ITAKURA

### 要 旨

目的：稀少血液型妊婦における自己血貯血の実際と、その臨床的有用性を後方視的に検討する。

方法：2018年1月～2025年5月に当院で自己血貯血を行い、36週以降に分娩した妊婦101例を対象とした。主要評価項目は自己血返血率、副次評価項目は同種血輸血率、出血量、貯血前ヘモグロビン (Hb) 値、産褥3日目 Hb 値とした。

結果：返血率は6.93% (7/101例) であり、同日輸血を要したのは前置胎盤・前置癒着胎盤の3例のみであった。稀少血液型妊婦では返血は産後貧血に対する待機的返血が主体であった。また、貯血前 Hb が低いほど出血量は増加する傾向があった。

結論：稀少血液型妊婦における自己血貯血は、緊急時の輸血リスク軽減に一定程度寄与するが、適応基準は各地域の供給体制を踏まえて最適化すべきである。

*Key words; Autologous blood storage, Rare blood type pregnancy, RhD-negative pregnancy, Emergency transfusion*

1) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 産婦人科：Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University

2) 医療法人葵鐘会：Kishokai Medical Corporation

著者連絡先：〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学医学部附属順天堂医院 産婦人科 熊谷麻子

TEL: 03-5802-1100 e-mail: a-kumagai@juntendo.ac.jp

## 緒言

近年、世界的に分娩後異常出血 (postpartum hemorrhage: PPH) の頻度は上昇傾向にあり、日本においても同様の傾向が報告されている<sup>1,2)</sup>。PPHは妊産婦死亡の主要因の一つであり、確実な輸血体制の整備が求められる。一方で、本邦の献血率は特に若い世代で減少しており、今後も更なる減少が予測される。抗原陰性率が1%以下の稀少血液型では、適合血の確保が困難となる可能性が高い。

当院では、適合血の確保が難しいRhD陰性妊婦や不規則抗体陽性妊婦に対し、計画的に自己血貯血を行ってきた。しかし、妊婦における自己血貯血の実施は、貧血の進行や分娩時出血量増加などの周産期合併症への影響が懸念される。

本研究の目的は、当院における稀少血液型妊婦の自己血貯血の実態を明らかにし、その臨床的有用性を後方視的に検討することである。

## 方法

2018年1月～2025年5月に当院で自己血貯血を施行し、妊娠36週以降に分娩に至った妊婦を診療録から抽出し、後方視的に検討した。対象期間の当院における自己血貯血の条件はRhD抗原陰性 (RhD(-)) もしくは適合率30%未満の不規則抗体が陽性の妊婦と胎盤位置異常を有する妊婦であった。自己血貯血の方法は原則として、当日のヘモグロビン値 (Hb値) が10g/dL以上であることを確認した後にバイタル確認、non-stress-test (NST) モニタリング、晶質液投与を行いながら400mL全血貯血を1回行った。施行時期は分娩予定日の少なくとも2週間以上前かつ5週間以内とし、貯血予定日の2～4週間前から経口鉄剤を処方した。主要評価項目は自己血返血率、副次評価項目は同種血輸血率、分娩時出血量、貯血前Hb値、産褥3日目Hb値とした。統計解析は2群間比較にはFisher's exact testを用いた。貯血前ヘモグロビン値と分娩時出血量の関連については、散布図を作成し、単回帰分析 (線形回帰分析) を用いて評価した。従属変数を分娩時出血量、独立変数を貯血前ヘモグロビン値として一次回帰モデルを構築し、回帰係数と決定係数 ( $R^2$ ) を算出した。変数の分布特性を勘案し、補助的にSpearmanの順位相関係数を算出した。  $p < 0.05$  を有

意とした。

## 結果

対象期間内の総分娩者数は8,648人、自己血貯血を行った妊婦は101人であった。適応別にはRhD(-) 58人 (57.4%)、不規則抗体陽性29人 (28.7%)、胎盤位置異常13人 (12.9%)、希望1人 (1.0%) であった。不規則抗体陽性者の内訳は抗M抗体陽性14人、抗C,e抗体陽性6人、抗jra抗体5人、抗E,c抗体陽性1人、抗e抗体1人、抗Jk-a抗体1人、抗Lea,Leb抗体1人であり、稀少血液型に分類される血液型は抗jra抗体のみであった。自己血貯血を行った妊婦のうち、返血されたのは7例 (6.93%) であった。内訳はRhD(-) 1人、不規則抗体陽性1人 (抗M抗体)、胎盤位置異常5人であった。うち、同日に輸血を要したのは胎盤位置異常の3例で、残りの症例は産後貧血に対する待機的返血であった (Table 1)。返血あり、なし群の母体背景をTable 2に示す。自己血貯血者の中で、返血の有無による分娩時出血量、貯血前・産褥3日目Hb値を比較したところ、返血あり群はなし群と比較して分娩時出血量に有意差を認めた。経膈分娩症例においてのみ、産褥3日目Hb値も有意差を認めた (Table 3)。分娩時出血量と貯血前Hb値の相関は統計的有意差は認めなかったが貯血前Hb値が低い症例ほど分娩時出血量が増加する傾向が認められた ( $p = 0.39$ , Figure 1)。

Table 1. 貯血式自己血輸血を受けた妊婦の内訳

	年齢 (歳)	経産回数	貯血量	貯血適応	貯血前Hb (g/dL)	出血量 (mL)	分娩後3日目 Hb (g/dL)	輸血タイミング	同種輸血	その他
VD	30	0	400	低置胎盤	11.2	1660	6.2	産褥 3 日目	なし	
	36	0	400	抗M抗体	11.1	953	8.5	産褥 3 日目	なし	
	34	0	400	RhD(-)	10.7	1270	7.9	産褥 3 日目	なし	
CD	37	0	400	前置胎盤	12.1	2100	7.6	産褥 3 日目	なし	
	36	0	400	前置胎盤	11.6	1580	11.5	手術中	なし	回収式自己血輸血あり
	36	1	400	前置胎盤	11.1	1520	10	手術中	なし	
	41	0	400	前置癒着胎盤	10.4	8740	10.9	手術中	あり	

貯血式自己血輸血を受けた妊婦の詳細を示す。緊急輸血を要した症例は3例ですべて胎盤位置異常を有する妊婦であった。  
VD:vaginal delivery CD:cesarean delivery RhD(-):RhD抗原陰性

Table 2. 母体背景

	返血なし n=94	返血あり n=7	p
年齢 (歳)	35.0 ± 4.3	35.7 ± 3.3	0.66
平均分娩週数	39週 3 日	38週 2 日	<0.01
適応 (人 (%))			
RhD (-)	57 (60.6)	1 (14.3)	0.04
不規則抗体	28 (29.8)	1 (14.3)	0.67
胎盤位置異常	8 (8.5)	5 (71.4)	<0.01
希望	1 (1.1)	0	
経膣分娩 (件 (%))	66 (70.2)	3 (42.9)	0.2
同種血輸血 (件 (%))	0	1 (14.3)	

貯血式自己血の返血有無で母体背景を比較した。返血あり群は有意に分娩週数が早く、胎盤位置異常の割合が高かった。  
RhD(-):RhD抗原陰性

Table 3. 貯血式自己血輸血の有無と分娩時出血量、Hb値の変化

経膈分娩	返血なし (n=66)	返血あり (n=3)	p
分娩時出血量 (mL)	406.3 ± 248.0	1294.3 ± 354.1	<0.01
貯血前Hb (g/dL)	11.9 ± 1.0	11.0 ± 0.3	0.07
産後3日目Hb (g/dL)	10.4 ± 1.2	7.5 ± 1.2	<0.01

帝王切開	返血なし (n=28)	返血あり (n=4)	p
分娩時出血量 (mL)	872.3 ± 395.0	3485.0 ± 3513.0	<0.01
貯血前Hb (g/dL)	11.7 ± 0.7	11.3 ± 0.7	0.95
産後3日目Hb (g/dL)	10.1 ± 0.9	10.0 ± 1.7	0.93

貯血式自己血輸血を行った群は分娩時出血量が有意に多く、経膈分娩に限っては産後3日目Hb値が有意に低かった。

Hb:ヘモグロビン

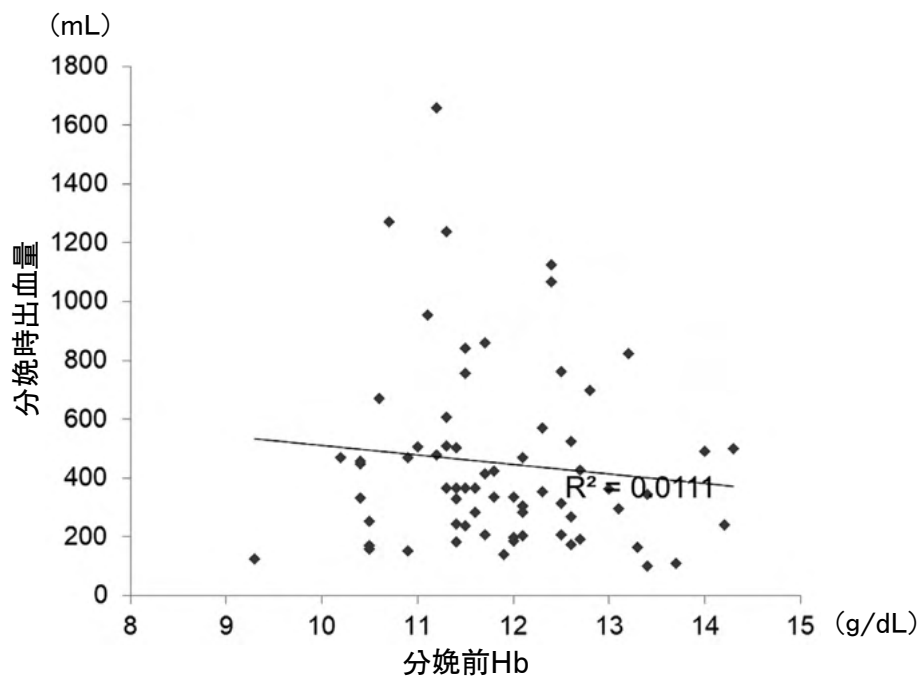


Figure 1. 分娩前ヘモグロビン値と分娩時出血量の関連

分娩前ヘモグロビン値と分娩時出血量との関連を示した。各点はそれぞれ1名の妊婦を表す。Pearsonの相関係数では弱い負の相関がみられたが ( $r = -0.11$ )、統計学的に有意な関連は認められなかった ( $p = 0.392$ )

## 考 察

本研究では、101例に対し自己血貯血を施行したが、返血を要したのはわずか7例であり、かつ血液型の稀少性を適応とした貯血の場合で緊急輸血症例は認めなかった。

RhD(-)や比較的稀な不規則抗体陽性妊婦では、緊急輸血時に非適合同種血の使用を余儀なくされる場合があり、そのリスクを回避するためには、自己血貯血による“同種適合血が準備できるまでの時間稼ぎ”が有効と考える。一方で妊婦に対する自己血貯血は分娩直前に貧血リスクを増悪させ得る。妊娠中の貧血（Hb11g/dL未満）は妊娠高血圧腎症、PPH、輸血、産後うつ発症リスクを増加させる事がメタアナリシスで示され注目されている<sup>3)</sup>。地域差はあるが、人口の多い地域では輸血供給体制の改善により、稀少血液型を除き同種適合血が緊急時にも準備できるケースが増えている。そのような地域ではより稀な血液型に絞るなど自己血貯血対象者を減らしていく取り組みができるかもしれない。また、今回の検討では血液型の稀少性を適応として自己血貯血を行った症例は、産後貧血の適応で自己血返血がなされていた。産後貧血は産後うつや母乳育児獲得率低下のリスク因子であるが<sup>4,5)</sup>、近年はカルボキシマルトース第II鉄やデルイソマルトース第II鉄といった高用量静注鉄剤により早期の貧血改善が得られており、輸血に代わる貧血治療薬として期待されている。さらに、自己血貯血による分娩前貧血助長という負の側面を補完しうる選択肢にもなり得る<sup>6)</sup>。ただし、稀少血液型に属する血液型の場合は、事前の血液確保が難しく、緊急時に必要十分な同種適合血の確保が困難となる可能性が高いため、どの地域でも引き続き自己血貯血は必要と考える。自己血貯血を行う場合は、貯血前に十分な鉄補充を行い、分娩前までにできる限りHb値を立ち上げておくことが重要である。貯血式自己血輸血以外の選択肢として、帝王切開の場合はできる限りセルセーバーを準備し、回収式自己血輸血ができる体制を整えることも重要である。今回の後方視的研究を通して、比較的稀な血液型妊婦における自己血貯血の適応基準（適合率のcut offなど）は、各地域の輸血供給体制に合わせて検討する必要があると考えられた。

## 結 語

RhD(-)や不規則抗体陽性妊婦における自己血貯血は、緊急出血時の輸血リスクを低減する目的で理論的には有用である。しかし緊急時の返血率は低く、分娩前貧血リスクを踏まえ、適応基準は施設・地域の血液供給体制に合わせて最適化すべきである。

## 文 献

- 1) Corbetta-Rastelli, C.M., et al., Postpartum Hemorrhage Trends and Outcomes in the United States, 2000-2019. *Obstet Gynecol*, 2023; 141(1): 152-61.
- 2) Ueda, A., et al., Impact of efforts to prevent maternal deaths due to obstetric hemorrhage on trends in epidemiology and management of severe postpartum hemorrhage in Japan: a nationwide retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022; 22(1): 496.
- 3) Young, M.F., et al., Maternal low and high hemoglobin concentrations and associations with adverse maternal and infant health outcomes: an updated global systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023; 23(1): 264.
- 4) Azami, M., et al., The association between anemia and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*, 2019; 10(2): 115-24.
- 5) Deng, Y., et al., Maternal Risk Factors for Lactation Mastitis: A Meta-analysis. *West J Nurs Res*, 2021; 43(7): 698-708.
- 6) Holm, C., L.L. Thomsen, and J. Langhoff-Roos, Intravenous iron isomaltoside treatment of women suffering from severe fatigue after postpartum hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019; 32(17): 2797-804.



第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

シンポジウム2 産科緊急輸血

# 地方における輸血供給不足が周産期管理に与える影響

## The Impact of Blood Supply Shortages in Rural Areas on Perinatal Care.

松澤聡史

Satoshi MATSUZAWA

桂木真司

Shinji KATSURAGI

### 要 旨

産科緊急輸血において、地方における輸血供給不足が周産期管理へ及ぼす影響を、宮崎県の供給体制を例に検討した。宮崎県では血液センターが中部に1か所設置されており、北部・南部エリアの基幹病院は院内在庫が少ないうえに供給にも時間を要する。このため、同地域で産科緊急輸血を要する事態が発生した場合には、輸血供給の上限を踏まえた管理が必要となり、子宮摘出の早期決断や中部エリアへの早期母体搬送が不可欠となる。供給不足が生じた場合、妊産婦死亡の増加、子宮温存困難症例の増加、搬送中の心停止などが懸念される。今後の課題として、①地方基幹病院に血液保存機能を持たせる体制整備、②病院間での輸血受け渡しを可能とする制度の構築、③産科緊急輸血時に輸血・人員を迅速に集約化する地域ルールの策定、の3点を提案する。これらにより、地方でも安定した輸血供給体制を確保し、母体救命率向上が期待される。

*Key words*; 産科危機的出血、分娩時出血、輸血

宮崎大学医学部 産科婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, Miyazaki University of medicine, Miyazaki, Japan

著者連絡先 : 〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町5200 宮崎大学 産婦人科学講座 松澤聡史

TEL: 0985-85-0988 FAX: 0985-85-6149 e-mail: Satoshi\_matsuzawa@med.miyazaki-u.ac.jp

はじめに

参加危機的出血は妊産婦死亡の重要な要因であり、母体安全への提言2023<sup>1)</sup>によれば、2010年以降減少傾向にあるものの、依然母体死亡原因の18%を占める重大な問題である。前置胎盤や癒着胎盤など事前に出血が予測可能な症例については、あらかじめ輸血準備を行うことでリスクの軽減が可能である。しかし、産科危機的出血の原因で上位を占める(Figure 1)、常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、子宮破裂など、突発的かつ予測困難な病態では、瞬時に多量の血液を確保する必要があり、輸血供給体制の脆弱性が母体救命に直結する。

今回は、宮崎県における輸血供給体制の現状を踏まえ、地方で輸血供給が不足した場合のリスクと周産期医療への影響を整理し、今後の改善策を提案する。

宮崎県における地域特性と

周産期医療・輸血体制

宮崎県は南北120kmと縦に長い地形で、人口約100万人、出生数6,502人(2023年)である。県内は北部・中部・西部・南部に4エリアに区分され、それぞれに地域周産期センターが配置されている。しかし、県全体の基幹病院間の距離は長く、特に中部

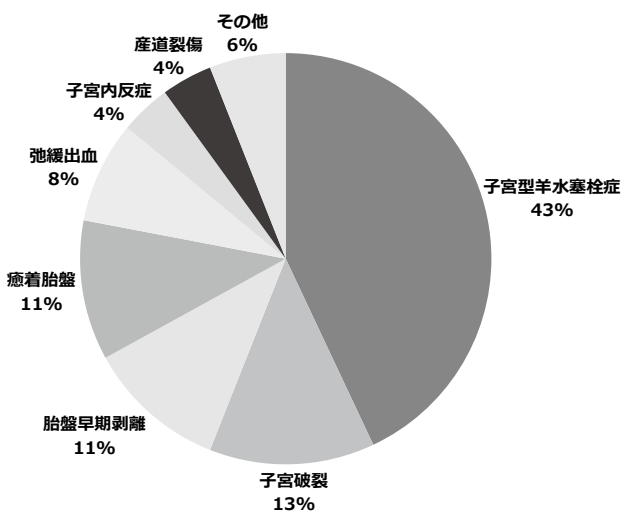


Figure 1. 産科危機的出血の原因別頻度 (2010～2023年)  
(母体安全への提言2023より引用)

以外のエリアは主要医療資源の集中する宮崎市から1～2時間程度の距離を要する(Figure 2)。このような地理的制約から、産科救急で最も重要な時間的ロスの影響が大きい地域であり、同様の地理的特性をもつ地方でも同様のことが発生していることが考えられる。

宮崎県には、中部の宮崎市に血液センターが1カ所、北部に小規模な出張供給所が1カ所配置されている<sup>2)</sup>。これらには日頃の実績から推計された3日分の血液が保管され、1日に3回の頻度で福岡県血液センターから輸血用の血液が配送される。

このような周産期体制や血液センターの配置は地方で一般的と思われるが、産科緊急輸血の立場から見ると、3つの課題が挙げられる。まず、1つ目は中部以外のエリアでは院内在庫が極めて少ないことである。地方の基幹病院は平時の輸血の使用量が少ないため、院内の在庫を最低限としている。そのため、緊急で多量の輸血が必要となった際に、対応が困難となる状況が考えられる。2つ目は中部以外のエリアは血液の到着まで1～2時間程度を要することである。産科危機的出血が生じた際には分単位で輸血が必要な場合が多く、長時間の供給遅延は母体の救命率に直結する。そして3つ目は、子宮動脈塞栓術の実施可能地域が限られることである。中部工



Figure 2. 宮崎県の周産期・輸血体制

リア以外では子宮動脈塞栓術を24時間対応可能としている施設が限られるため、産科危機的出血が生じた際の代替治療の制約となっている。

### 輸血供給不足が周産期管理に及ぼす影響

前述した宮崎県のような体制の地方では、輸血供給の遅延や不足は次の3点で大きな影響を及ぼす。

1つ目は母体死亡のリスク上昇である。母体安全への提言2018において、母体死亡事例で改善の余地があると指摘された事項の割合で、産科危機的出血事例では最も多い事項が輸血の遅れとなっている (Figure 3)<sup>3)</sup>。産科危機的出血では、治療が1分遅れるごとに母体予後が悪化する病態が多い。輸血の供給遅延により、治療に必要な量の輸血ができず、ショックから回復することができない、さらにDICが進行してしまうといったことから、救命困難となる症例が増加すると考えられる。

2つ目は子宮摘出の増加 (妊孕性の喪失) が考えられる。十分な輸血が確保できれば子宮温存が可能な症例でも、輸血不足の状況では母体救命のため早期の子宮摘出を選択せざるを得なくなる。また子宮動脈塞栓が可能な施設が限られることでも、輸血が足りない状況では同様の状況が考えられる。そのため、本来なら子宮摘出を避けられた症例で子宮摘出

が避けられず、将来の妊娠の希望が断たれるという重大な問題が生じる。

そして3つ目にバイタルが不安定なままでの母体搬送が増加することが考えられる。輸血不足のため自施設で対応困難と判断した場合に、バイタルが不安定なまま搬送を試みると、搬送直前や搬送中に心停止となり、結果として救命が困難となる場合も考えられる。

### 他県での取り組み

地方の輸血供給についての課題は全国共通であり、九州内の他県では様々な取り組みがなされている。今回は鹿児島県と沖縄県での取り組みを例として挙げる。

沖縄県では離島地域への供給体制として、1日2回の定期便と患者急変時の臨時便で対応している<sup>4)</sup>。これは、他県の離島を抱える地域よりも航空発着便数が多いことが対応を可能としている。また病院内に血液備蓄所を設置しており、赤血球製剤を24時間体制で供給可能としている。夜間の非常時には自衛隊ヘリコプターも使用する体制もとられている。

また鹿児島県ではActive Transport Refrigerator (ATR) を用いたブラッドローテーションが行われ

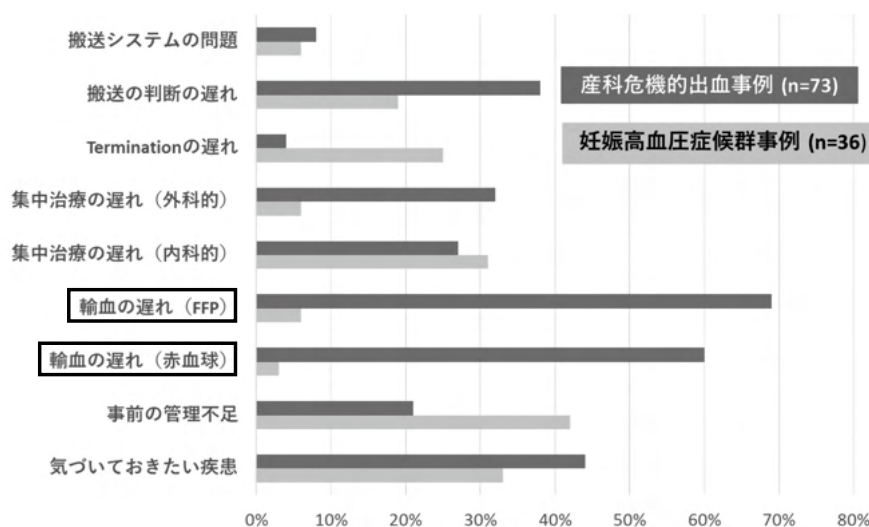


Figure 3. 母体死亡事例で改善の余地があると指摘された事項の割合 (母体安全への提言2018より引用)

ている<sup>5)</sup>。ATRを使用することで、赤血球製剤を4℃±2℃で安定維持したまま輸送することができる。これにより、離島で一時的に在庫血を増やす必要がある際に、本土から離島へ赤血球製剤を臨時で輸送している。利点として未使用製剤を本土の複数医療機関で使用できるため、血液製剤の廃棄が減ることが挙げられる。一方でコストと人的負担が多く、赤血球製剤のみしか輸送できない点が課題である。

### 今後の改善に向けた3つの提案

#### 1. 地方基幹病院に血液センター機能の一部を設置

血液センターを新たに新設することは非現実的であり、血液保存・管理ができる準センター機能を地方基幹病院に持たせることを提案する。これにより、緊急時の輸血準備時間の短縮、各エリアでの迅速な対応が可能となることが期待される。

#### 2. 病院間での輸血受け渡し制度の整備

令和3年度3月31日に各都道府県へ厚生労働省から、緊急時の輸血製剤についての融通についての通達が出ており、緊急時には販売業の許可の有無にかかわらず、医療機関の間で血液製剤を融通することが可能とされている。しかし、現状では病院間での輸血受け渡しに関する制度が整備されていないところが多く、実現されていない地域が多いと思われる。そのため、各地域で緊急時の輸血受け渡しについての制度構築ならびに周知、緊急時の対応方法の確認が必要と考えられる。宮崎県では宮崎市内の地域周産期センターで制度が構築されており、病院内に血液搬送用の容器を準備し、血液輸送する対象を産科開業医として医師と血液を同時に届けることを想定している。

#### 3. 産科危機的出血時に人と輸血を集める地域ルールの策定

地方の産科施設は限られた人員で運営されていることが多い。そのため、産科危機的出血が生じた場合、限られた血液備蓄では患者を動かすことを考えてしまうことが多いことが、予想される。産科危機的出血の際には患者救命のために患者ではなく、人と血液を集めることが重要であり、地

域ごとに緊急時の対応方法を明文化しておくことが必要と考えられる。

### 結語

産科危機的出血における輸血は母体救命の根幹であり、地方では輸血供給の遅延や不足がそのまま予後悪化に直結する。地方における輸血供給体制の充実、母体救命率を高め、将来の妊孕性維持にも寄与することが予想される。この問題は全国的課題であり、周産期医療の安全性向上のため、現在の輸血供給体制の維持ならびにさらなる発展が望まれる。

### 文献

- 1) 妊産婦死亡症例検討評価委員会. 日本産婦人科医会. 母体安全への提言2023 Vol 14. 日本産婦人科医会. 2024; 13-6.
- 2) 宮崎県赤十字血液センター. 血液事業概要 令和5年度 (2023.4 ~ 2024.3). 宮崎. 2024
- 3) 妊産婦死亡症例検討評価委員会. 日本産婦人科医会. 母体安全への提言2018 Vol 9. 日本産婦人科医会. 2019; 24-5.
- 4) 久田友治, 廣末雅幸, 赤嶺廣幸, 他. 沖縄県の離島における血液事業の現状と課題. 血液事業. 2019; 41: 855-9.
- 5) Takayoshi M, et al. Blood rotation to support the use of RBCs on remote island under inclement weather and other adverse weather conditions. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy. 2025; 71(1): 1-8.

第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

ワークショップ

# TRECを用いた新生児マススクリーニングについて

TREC screening for primary immunodeficiency disease

山田雅文<sup>1,2)</sup>

Masafumi YAMADA

## 要 旨

T cell receptor excision circles (TREC) を用いた重症複合免疫不全症 (SCID) の新生児マススクリーニング (TREC NBS) が、実証事業の開始に伴い日本においても広く行われるようになり、早期診断例の報告が散見されるようになった。その一方で、TREC陽性・陰性や偽陽性の解釈やSCIDの診断や分類が統一されていないという問題、TREC低値の早産児の対応が世界的にみても施設によって異なっているという問題などが存在している。共通認識に基づく一定のコンセンサスを得た対応の流れを、新生児科医の意見も踏まえて作成して進めていくことが重要である。本総説は、第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会で開催されたワークショップ「早産児のTREC低値にどう対応するか？」で発表した内容に基づくものである。

*Key words; TREC screening, severe combined immunodeficiency (SCID), preterm neonates*

1) 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類 医学・生理学研究室 : Department of Food and Human Wellness, Rakuno Gakuen University, Ebetsu, Japan

2) 北海道大学 小児科 : Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

著者連絡先 : 〒069-8501 北海道江別市文京台緑町582 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類 医学・生理学研究室 山田雅文  
TEL: 011-386-1111 (代表) e-mail: mas-yamada@rakuno.ac.jp

## 緒言

T cell receptor excision circles (TREC) は、T細胞受容体 (TCR)  $\alpha$  鎖のVDJ遺伝子再構成 (TCR  $\delta$  deletion) の過程で生じる環状DNAである。新生T細胞中に安定して存在し、T細胞の分化・増殖によって複製されないという特性を利用し、重症複合免疫不全症 (SCID) の新生児マススクリーニング (NBS) に広く応用されるようになった。TRECを用いたNBS (TREC NBS) の現状と問題点、特に早産児における問題点について解説する。

## SCIDとTREC NBSについて

重症複合免疫不全症 (SCID) は、主にT細胞の分化異常により、T細胞が欠損または著減し、通常生後数か月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症 (細菌・ウイルス・真菌など) する疾患である。造血細胞移植 (HCT) などの根治的治療を行わなければ、大部分の例では生後1年以内に致死的となる。

T細胞受容体遺伝子再構成断片 (T cell receptor recombination excision circle, TREC) は、T細胞受容体 (TCR)  $\alpha$  鎖のVDJ遺伝子再構成 (TCR  $\delta$  deletion) の過程で生じる環状DNAである。T細胞の増殖により複製されることはなく、安定して存在するため、新生T (naïve T) 細胞のマーカーとして利用可能である。重症複合免疫不全症 (SCID) などの先天性にT細胞が欠損する疾患の新生児マススクリーニング (NBS) に広く応用されている<sup>1)</sup>。米国では2018年には全州でTREC NBSが行なわれるようになり、SCIDは5.8万人に1人の頻度であることが示された<sup>2)</sup>。現在は、さらに多くの国でTRECを用いたNBSが行われるようになってきている。国内においても現在、TREC NBSの実証事業に多くの自治体に参加しており、その結果をもとに公費化されることが期待されている。

SCID症例の移植時の年齢と感染症の状況については、移植の時期が3.5ヶ月を超えた場合や、移植時活動性の感染がある場合には生存率が有意に低いことが報告されている<sup>3)</sup>。日本からも、生後4ヶ月以降のHCT、感染症があると生存率が低く、CMV感染がある状態でのHCTでは、有意に生存率が低いことが報告されている<sup>4)</sup>。

さらに、TREC NBS開始後にSCIDの生存率が改善しているという報告もNBSの普及とともに増加している<sup>5,6)</sup>。Thakerらは1982-2010年の28年間は医学の進歩にも関わらず5年生存率は72-73%と変化はみられなかったが、2010-2018年では87% ( $p=0.005$ ) と有意に上昇がみられている。2008-2018年はTREC NBSが米国全体に拡大していた時期であった。TREC NBSによる診断症例に限ると92.5%とさらに高い生存率であった。TREC NBS開始後に生存率が向上したというイスラエルからの報告<sup>6)</sup>でも、NBS開始後の観察期間は短いですが、NBS開始前の生存率67%から、NBS開始後93%と生存率が大きく向上している。これらのことから、TREC NBSによる早期診断がSCIDの生存率の向上に大きく貢献しているといえる。

## 早産児におけるTREC低値について

SCID以外にもTRECが低値になる疾患や病態は多く存在する (Table 1)。そのうちの 하나가、今回のワークショップで話題の中心になった早産である。早産児でのTREC低値は在胎週数や出生時体重とTREC値の相関が多くの報告でみられている<sup>7-9)</sup>。早産児では週数とともに次第にTREC正常になるという主な報告<sup>7)</sup>、妊娠週数が増加するにつれて、新生児のTRECコピー数が1週間あたり9.8%の一定率で増加したという報告<sup>8)</sup>や、TREC値は在胎28週まで低く、32週以降に正常化し始め、37週以降に確実に増加した<sup>9)</sup>という報告などがある。2024年度に北海道のTREC NBSを受けた16,816人の集計結果でも、在胎28週未満でTREC値の低下傾向がみられた (Figure 1)。TRECが測定感度未満の例も複数存在していたが、いずれもその後TREC値が正常化している。在胎28週未満の超早産児でなぜTRECが低値になるかについては、妊娠週数12~26週の胎児から採取した血液サンプル中のT細胞の新生能を示唆するTRECとB細胞の新生能を示唆するKRECレベルを測定したところ、KRECは妊娠12週までに胎児血液循環中に出現したが、TRECは妊娠15~16週で胎児血液循環中に出現したことが報告されており<sup>10)</sup>、胎児においてT細胞の新生がB細胞よりも遅れるために、早産児でTRECが低値となることが示唆される。実際に、Amatuniらはカリフォ

ルニア州NBS (>320万人)における早産児のCD3、CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>細胞数を評価し、新生 (naïve) T細胞のマーカーであるCD45RA<sup>+</sup>細胞が週数や出生体重が小さい程少ない傾向にあることを示している<sup>11)</sup>。また、ストレスや感染症が出生直後に存在している場合には、それによる白血球や

リンパ球分画の変化を生じ、TRECが低値となったという可能性も考えられる。そのような場合は、ストレスや感染症からの回復過程で精査やTRECの再検をすると正常になっているケースも説明可能と考えられ、この後で説明する“偽陽性”という用語の使用には注意が必要な状況の一つと考える。

Table 1. TRECが低値になるSCID以外の主な疾患や病態

実際に新生 (naïve) T細胞が減少する疾患や病態：

- SCID程重症ではない複合免疫不全症 (CID)
- 胸腺形成異常：22q11.2欠失、FOXN1 遺伝子異常、CHARGE症候群など
- 染色体異常：21-トリソミーなど
- 乳糜胸、乳糜腹水 (T細胞の喪失)
- 母体免疫抑制薬投与
- 特発性T細胞減少症
- 早産

偽陽性と考えられる場合：

- ヘパリン採血 (ヘパリンによるPCR阻害の可能性)

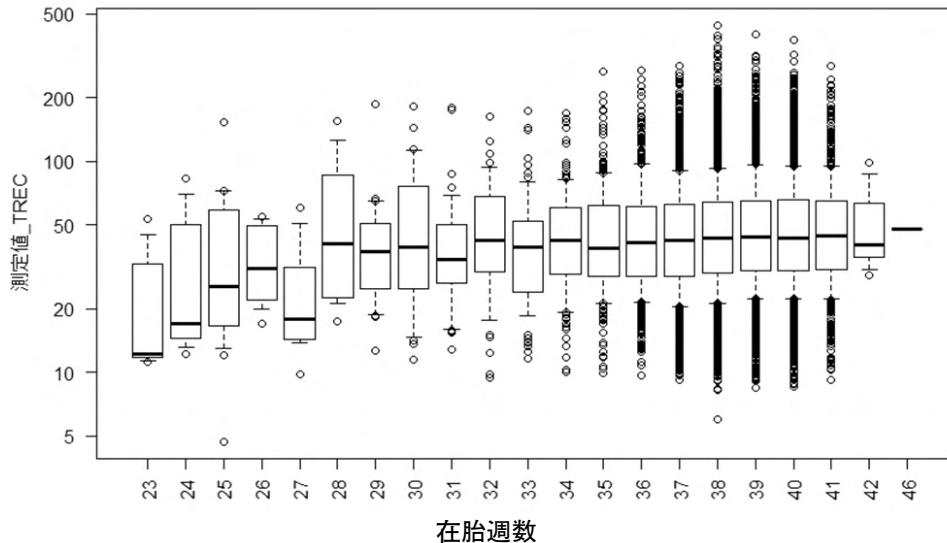


Figure 1. 在胎週数別のTREC値

2024年度に北海道でTREC NBSを受けた16,816人の結果：  
北海道希少疾病早期診断ネットワーク (ほっきネット) による。

## ■ 統一されていない用語や疾患の定義について ■

TREC NBSで使用される用語や疾患の定義が統一されていないため、結果の比較や統一的な症例登録が世界的にも困難になっている。そのため、公衆衛生や免疫学の専門家が協力して定義が見直し、TREC NBSの結果を統一的な用語や定義を用いて登録を行うことを推奨している (Blomら)<sup>12)</sup>。それぞれのNBSプログラムは実際には独自の定義を使用しても良いが、プログラムの成果を国内や世界に向けて公開する際には統一された用語に従うことが推奨される。

### 1. TREC陽性・陰性

TREC陽性は通常設定したTRECのカットオフ値未満だった場合を意味するが、TRECが正常値だった場合に使用されていた報告も存在し、医療現場のスタッフだけでなく家族が理解する上でも混乱を生じている可能性がある。患者家族の理解という点も踏まえ、結果については、“正常(値)”、“異常(値)”という用語で統一することをBlomらは推奨している<sup>12)</sup>。患者支援などを推進している米国のImmune Deficiency Foundationでも正常、異常という用語が使用されている。TREC値の所見としては、カットオフ値未満、検出感度未満、低値などの表現は使用される。

### 2. 偽陽性 (false positive)

現在国内で行われている国の実証事業のように、SCIDのみをNBSの対象とする場合には、上述したようなSCID以外のT細胞減少症が原因でTRECが低値になった場合には“偽陽性”ということになるが、新生 (naive) T細胞の減少がないにも関わらずTRECが低値になる“偽陽性”とは大きく異なる。SCID以外の疾患でもTable 2 にあげたような介入が必要なT細胞減少症 (actionable T cell deficiency)<sup>12)</sup>が存在するため、SCIDに限定せずこのような疾患も検出できるようなTREC NBSを進めていく必要がある。

### 3. SCID の定義

報告によって様々な定義が用いられているが、BlomらはThe Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) による2022年のSCID診断基準<sup>13)</sup>に統一することを推奨している<sup>12)</sup>。この診断基準では、SCIDはtypical (典型的) SCID、leaky/atypical SCID (非典型的)、Omenn syndromeの3つに分類され、typical SCIDにおいては、診断特異度を高めるために、CD3<sup>+</sup>T細胞数が2014年度版における <300/ $\mu$ Lから <50/ $\mu$ L未満に変更になった。また、typical SCIDの診断項目には、TRECが検出感度未満または低値であることも追加された。さらに、typical SCIDとleaky/atypical SCIDの診断項目

Table 2. SCIDやSCID以外のT細胞減少症における主な介入

#### 治療介入

- 造血細胞移植 (HCT)
- 抗菌薬や抗ウイルス薬による感染症の治療や予防
- 免疫グロブリン補充
- CMV陽性輸血の回避

#### その他の介入

- 生ワクチンの回避
- 無菌室管理
- CMV陽性母乳の回避
  - ≫人工乳や凍結母乳?

には反復検査でCD4<sup>+</sup>T細胞の< 20%がnaïve T細胞のマーカーであるCD45RAが陽性であること、Omenn syndromeの方は反復検査でCD4<sup>+</sup>T細胞の>80%がmemory T細胞のマーカーであるCD45ROが陽性であることも含まれている。Naïve CD45RA<sup>+</sup>T細胞が存在しないことはtypicalやleaky/atypical SCIDの良いマーカーであることから、memory CD45RO<sup>+</sup>Tのみが測定されているケースでは100からmemory CD45RO<sup>+</sup>Tの割合を引くことでnaïve CD45RA<sup>+</sup>T細胞を算出していた。しかし、CD45RA<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>細胞も存在するため、naïve CD45RA<sup>+</sup>T細胞を必ずしも正確に評価できず、今後はnaïve T細胞で統一する必要があると記載されている<sup>14)</sup>。

#### 4. その他

##### 【問いについて】

ここからは、早産児のTREC低値にどう対応するかに関する本ワークショップに際して事前にあげられたいくつかの問いの検討を行い、さらに、それをもとに早産児での対応について述べたい。

##### Q1：SCIDを除外するためにリンパ球数を確認するだけで十分か？

超早産児のように採血量が限られている場合を想定した問いである。SCIDではリンパ球減少が生じる場合が多いが、リンパ球数が正常になる場合もあるため、SCIDを除外するためにはリンパ球数を確認するだけでは十分とはいえない。その例としては以下のような場合がある。

- ①BやNK細胞が増加している症例：X連鎖SCIDのようにT細胞が欠損し、B細胞が存在するSCID (T-B+SCID) においては、B、NK細胞が増加した結果、リンパ球数が正常となる場合がある。
- ②母由来のT細胞が拒絶されず生着しているtypical SCID症例
- ③オリゴクローナルな自己反応性T細胞の増殖によってOmenn症候群を呈したSCID症例

②、③においては、リンパ球数だけでなくT細胞数も正常、または増加する例がある<sup>15)</sup>。

そのため、T細胞数に加え、naïve CD45RA<sup>+</sup>T細胞分画、またはmemory CD45RO<sup>+</sup>T細胞分画を評価する必要があり、two color CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>とCD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>の細胞分画検査はいずれも保険収載されている。また、現段階では保険収載はされていないが、より詳細にリンパ球分画を評価することができる免疫不全スクリーニング解析 (BML) もオーダーすることが可能である。これらのリンパ球分画検査を含めることによってSCIDの見逃しを避け、さらにはSCIDほど重症ではないが介入の必要なT細胞減少症の診断にもつながることが期待できる。超早産児のように採血量が限られている場合には、精査によるメリットと採血量が多くなることによるデメリットを考慮し、どこまでの検査を行うかについて検討することになると思われる。

##### Q2：TREC低値児の中で特にサイトメガロウイルス (CMV) 感染の重症化リスクが高いのは？

こちら、超早産児のように採血量が限られているために病態の評価が十分でない場合に、CMV陽性の母乳や輸血をどこまで回避すべきかを念頭に出された問いである。Day-Lewisらは、2009年から2020年までの間にボストン小児病院においてTREC NBSで異常所見を示した児を対象とした後ろ向き研究の結果を報告している<sup>16)</sup>。TREC低値 289人のうち検出感度未満は53人 (18%) で、そのうち19人の血液、髄液、気管支肺胞洗浄液や組織でCMVまたはEBVがPCRで検出され、いずれも母乳栄養であった。その多くは重症化しなかったが、5人はCMVまたはEBV感染が重症化し、主にCMV感染の重症化であった。1人はRAG1-SCID (CMV感染) でHCTと抗ウイルス療法により改善したが、4人はCMVの播種性感染により死亡している。その原因は、IL7R-SCID、Artemis-SCID、CHARGE症候群、1例は原因が特定されなかった。TRECが検出感度未満、naïve CD4<sup>+</sup>細胞分画< 20%、naïve CD8<sup>+</sup>細胞分画< 20% などが重症化リスクになっていることから、それをもとに対応

のフローチャートが作成されている (Figure 2)。採血量が限られる超早産児などではこの通りにいかない場合も多いと考えられるが、TRECが検出感度未満の場合にはCMV陽性の母乳をそのまま与えるのをやめ、少なくともリンパ球数の確認を行うなどの対応を検討する必要があると思われる。现阶段では凍結母乳がどの程度SCID患者でCMV感染のリスクが低減できるかについてのエビデンスには乏しい。

### Q3：TREC低値の早産児についての対応はどうか？

现阶段では国内だけでなく世界的にも施設によって対応は大きく異なっており、以下に主な対応をあげる。

- 32週など一定の在胎週数に達した後にTRECを再検
- 連続NBS検体でTRECを測定し、早産児を監視
- 37週に達するまで2週間ごとまたは毎月のTRECによるスクリーニングを継続し、TREC値が正常化しない場合は37週または

退院時のいずれか早い時点で再検

- 早産児に対してより低いTRECカットオフ値を設定
- 検出感度未満の場合には、在胎週数に関わらず緊急異常値として迅速に対応
- 29週以降の出生では即精査、28週までの出生では易感染性があれば即精査<sup>17)</sup>

最後にあげた対応は、2006-2018年にボストン小児病院NICUに入院した児の後ろ向き研究結果に基づくものである<sup>17)</sup>。その研究では、計87人がTREC低値で精査を受けており、そのうち29週以降に出生した30人ではほとんどがT細胞減少を生じる基礎疾患があった (*RAC2*、*BCL11B*、*IKBKG*遺伝子の異常、22q11.2欠失症候群、21トリソミーなど)。それに対して28週までに出生した29人については、TREC低値に加えて易感染性を呈した例では基礎疾患 (骨髄不全でHCTを施行した例、“Immune synapse formation”に関わる遺伝子の異常) による敗血症で死亡した例、22q11.2欠失症候群、腹膜透析中、乳糜胸、先天性ネフローゼ症候群など) があつたが、TREC低値のみで易感染性を呈しなかった14例では一過性のT細胞減少症のみであったと報告さ

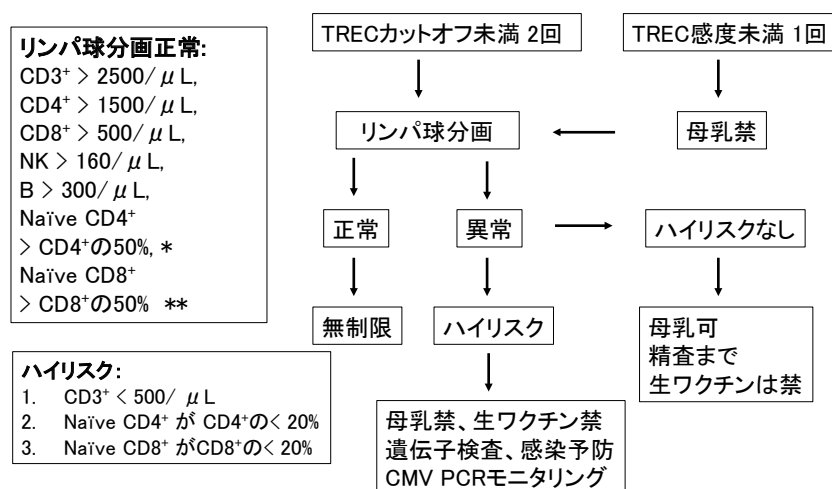


Figure 2. Day-LewisらによるTREC低値新生児の対応案 (改変)

\*: BMLスクリーニング検査はnaive CD4<sup>+</sup>とCD8<sup>+</sup>なし

\*\* : CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>は保険収載なし

れている。

北海道においては、この報告を参考にTREC低値早産児の対応をこれまで以下のように行ってきた (Table 3)。出生週数に関わらず生後4～6日で初回検査とし、29週以降の出生ではTRECカットオフ未満は迅速に精査とし、28週までの出生では主治医と道内3大学の免疫コンサルタント医師が検査結果を含む臨床情報を共有し、易感染性が疑われる場合は迅速に精査、明らかな易感染性がなく臨床情報から経過観察となった場合は、2週～1ヶ月後などにTRECを再検し、臨床経過も踏まえて更なる対応を検討するという対応である。主治医と免疫コンサルタント医師との密な情報共有の維持が欠かせない方法であり、また、超早産児においてどのような易感染性がみられた場合に精査を行うかについての判断は免疫コンサルタント医師に委ねられている。さらには、TRECが検出感度未満の場合は在胎週数に関わらず迅速な精査が必要かなど検討すべき課題は多く存在する。

早産児、特に超早産児においてTRECが異常値を示した場合の対応は、国内だけでなく世界的にも施設によって異なっている。TRECの検査法、TRECが異常値を示した際のコンサルト体制や診療体制などが施設や自治体によって大きく異なっているために、全国で統一した方法で行うのは現状では困難であると思われる。しかし、一定のコンセンサスを得た対応の流れを作成し、共通認識をもって進め

ていくことは重要であり、TREC NBSで得られた国内データを発信していく際にも不可欠である。日本免疫不全・自己炎症学会 (JSIAD) で設立したNBSワーキンググループには新生児専門医にも参加していただいております、今後診療現場からの意見を踏まえた対応の流れを策定していくことが重要である。

#### 謝 辞

一般財団法人 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター 花井潤師先生、北海道大学小児科 植木将弘先生、浜松医科大学周産母子センター小児科 大石彰先生、奈良県立医科大学小児科 石原卓先生、地域医療機能推進機構 (JCHO) 北海道病院 長和俊先生には、多くの貴重なご意見をいただき深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Chan K, Puck J, Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 391-8.
- 2) Kwan A, Abrahm RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014; 312: 729-38.
- 3) Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined

Table 3. 北海道における早産児のTREC NBSのこれまでの対応

- 日齢4～6日に採血し、検査を施行
- 29週～：TRECカットオフ未満 → 迅速に精査
- ～28週：主治医と道内3大学の免疫コンサルタント医師が情報を共有し、臨床情報を踏まえた上で対応を検討
  - 易感染性が疑われる場合は、迅速に精査
  - 易感染性がなく、臨床情報から経過観察となった場合は、2週～1ヶ月後などにTRECを再検し、臨床経過も踏まえて更なる対応を検討

- immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014; 37: 434-46.
- 4) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al. Hematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency patients: a Japanese retrospective study. *J Clin Immunol* 2021; 41: 1865-77.
- 5) Thakar MS, Logan BR, Puck JM, et al. Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet* 2023; 402: 129-40.
- 6) Anchoo C, Lev A, Simon AJ, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency and impact of newborn screening on overall survival: A single referral center study. *J Allergy Clin Immunol* 2025; 155: 1800-12.
- 7) Atkins AE, Cogley MF, Baker MW. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: do preterm infants require special consideration? *Int J Neonatal Screen* 2021; 7: 40-7.
- 8) Gaviglio A, Lasarev M, Sheller R, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: Lessons Learned from Screening and Follow-Up of the Preterm Newborn Population. *Int J Neonatal Screen* 2023; 9: 68-78.
- 9) Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics* 2019; 143: e20182300.
- 10) Rechavi E, Lev A, Lee YN, et al. Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development. *Sci Trans Med* 2015; 7: 276.
- 11) Amatuni GS, Sciortino S, Currier RJ, et al. Reference intervals for lymphocyte subsets in preterm and term neonates without immune defects. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1674-83.
- 12) Blom M, Zetterstroöm RH, Pedersen AS, et al. Recommendations for uniform definitions used in newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 1428-36.
- 13) Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151: 539-46.
- 14) Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency: Implementation of the PIDTC 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151: 547-55.
- 15) Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev* 2019; 287: 241-52.
- 16) Day-Lewis ME, Berbert L, DeGrazia M, et al. Incidence and risk factors for CMV and EBV infection in infants with low T-cell receptor excision circles on newborn screen. *Clin Immunol* 2025; 277: 110510. doi: 10.1016/j.clim.2025.110510.
- 17) Frazer LC, O'Connell AE. Primary immunodeficiency testing in a Massachusetts tertiary care NICU: persistent challenges in the extremely premature population. *Pediatr Res* 2021; 89: 549-53.

第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会  
ワークショップ 早産児のTREC低値にどう対応するか？

## 早産児におけるT-cell receptor excision circle (TREC) 低値例に対する臨床的課題 ～ 3 症例の経験～

Clinical issues of low T-cell receptor excision circle (TREC) levels in preterm infants:  
Experience with three cases

石原 卓<sup>1)</sup>

Takashi ISHIHARA

利根川仁<sup>2)</sup>

Hitoshi TONEGAWA

内田優美子<sup>2)</sup>

Yumiko UCHIDA

野上恵嗣<sup>1)</sup>

Keiji NOGAMI

### 要 旨

序文：重症複合免疫不全症（SCID）の早期診断を目的に、T-cell Receptor Excision Circle（TREC）を用いた新生児マススクリーニングが導入されているが、早産児ではTREC低値を示す例が多く対応に課題がある。

症例：奈良県立医科大学附属病院でTREC低値を指摘された早産児3例を経験した。外注フローサイトメトリーによるナイーブT細胞解析でSCIDは否定されたが、栄養管理や感染予防の観点から母乳栄養の是非やロタウイルスワクチンなどの生ワクチン接種回避の判断などの問題点が浮き彫りとなった。

考察：早産児におけるTREC低値は生理的現象であり、採血量や検査時期、母乳経由のサイトメガロウイルス感染リスク（自母乳回避と母乳バンクの活用）、ワクチン接種可否の判断など多面的な課題を伴う。標準化された精査プロトコールと包括的指針の整備が必要である。

*Key words; Newborn screening, donor human milk, severe combined immunodeficiency, T-cell receptor excision circle, preterm infant*

1) 奈良県立医科大学 小児科：Department of Pediatrics, Nara Medical University

2) 奈良県立医科大学附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児集中治療部門：Division of Neonatal Intensive Care, Maternal, Fetal and Neonatal Medical Center, Nara Medical University Hospital

著者連絡先：〒634-8522 奈良県橿原市四条町840番地 奈良県立医科大学 小児科 石原 卓

TEL: 0744-22-3051 e-mail: takakun@naramed-u.ac.jp

## I. 序文

新生児マススクリーニング (Newborn screening: NBS) は従来の代謝異常症や内分泌疾患に加え、重症複合免疫不全症 (Severe combined immunodeficiency: SCID) を対象とした拡大スクリーニングが導入されつつある。SCIDは発見が遅れると感染症から致命的となるため、早期診断により1歳までに同種造血細胞移植を行うことが重要である<sup>1)</sup>。

T細胞受容体 (T-cell receptor: TCR) 遺伝子再構成の過程で生じる環状DNA断片であるTCR excision circle (TREC) は、新生T細胞産生の指標となり<sup>2)</sup>、濾紙血を用いた定量法によりSCIDの新生児期スクリーニングへの応用が可能となった<sup>2,3)</sup>。

しかし早産児は生理的にT細胞数が少なく、TRECが低値を示す例も少なくない。その結果、母乳栄養の制限や生ワクチン (特に生後2か月頃から始まるRotavirus [RV] ワクチン) の接種回避など、本来不要な対応 (介入) が行われる場合がある<sup>4)</sup>。さらに、TREC低値例ではT細胞数のみによる評価では母由来のメモリーT細胞の生着の可能性などを否定できないため不十分であり、精査としてマルチカラーでのFlow cytometry (FCM) 解析法を用いて、ナイーブT細胞 (CD45RA陽性/CD45RO陰性) の存在を確認することがSCID除外のために重要とされる<sup>5)</sup>。

母乳は早産児にとって壊死性腸炎や重症感染症を予防する有用性がある一方で<sup>6)</sup>、母体がサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV) 抗体陽性の場合には母乳を介した感染リスクも指摘されており、その取扱いは容易ではない<sup>7,8)</sup>。さらに、早産児では精査時の採血量やその時期もNeonatal Intensive Care Unit (NICU) における管理上の課題となる。

こども家庭庁が主導する「新生児マススクリーニング検査に関する実証事業」によって、奈良県では2024年3月からSCIDを対象とした公費負担による拡大NBSが開始された。一方で、全国的にTREC低値例に対する対応は統一されておらず、その明確な指針が存在しない。今回、奈良県立医科大学附属病院 (以下、当院) NICUで経験した早産児におけるTREC低値の3症例を通じて浮き彫りとなった問題点について報告する。

なお、本発表でのデータ開示については奈良県立医科大学の医の倫理審査委員会で承認 (No. 3681) を得て実施した。代諾者には口頭で説明を行い、オプトアウト方式により同意撤回の意思表示が可能であるように配慮した。

## II. 症例

母乳栄養とワクチン接種に関して、当院NICUでの一般早産児に対する方針は以下の通りである。母乳栄養は、母のCMV感染既往に関わらず自母乳を最優先とし、不足時には極低出生体重児 (1,500g未満) を対象に母乳バンクのドナーミルク (Donor human milk: DHM) を使用している<sup>6)</sup>。また、ワクチン接種は特に制限を設けていない。

自験例はいずれもNBSでTREC 0 copy/ $\mu$ L (cut-off: 10 copies/ $\mu$ L) を示したため、日齢16~17に当院小児科所属の血液専門医へ紹介された。先天性免疫異常症に関する家族歴はいずれもなかった。以下、3症例の経過を簡単にまとめる。

### 1. 症例1:

在胎24週、出生体重685gの男児。日齢4にNBS採血を行い、日齢17にTREC低値が判明した。全リンパ球数2,807/ $\mu$ L (T細胞1,921/ $\mu$ L) で、日齢27にFCM解析による精査でナイーブT細胞を確認しSCIDを否定した (Figure 1A)。精査開始前に腸穿孔の既往があり、SCID否定前の経腸栄養を再開するにあたって自母乳使用の是非についても医療者間で議論した。最終的に日齢17から成分栄養剤 (エレンタールP<sup>®</sup>) で開始し、SCIDを否定した後の日齢32から自母乳を併用した。なお、RVワクチン接種は腸穿孔の既往から回避した。日齢69でTREC再検を行い「正常」であることを確認した。

### 2. 症例2 (trisomy-21):

在胎28週、出生体重630gの男児。日齢7にNBS採血を行い、日齢16にTREC低値が判明した。全リンパ球数2,484/ $\mu$ L (T細胞793/ $\mu$ L) で、日齢18に精査を行いナイーブT細胞を確認した (Figure 1B)。腹部膨満があり禁乳になっていた最中にTREC低値が判明した。直後の日齢17からエレンタールP<sup>®</sup>で経腸栄養を開始し、再度腹部膨満の悪化による経腸

栄養の中断（日齢21）を挟み、日齢22からDHMを開始した。腹部膨満が再度増悪、経腸栄養の中断（日齢26）後、日齢27からエレンタールP®に切り替えた。以後はSCIDも否定されたので日齢33から自母乳も開始した。また、RVワクチン接種を検討したが最終的には脆弱な腸管への負担の方を考慮し接種を回避した。

3. 症例 3 :

在胎23週、出生体重606gの男児。日齢7にNBS採血を行い、日齢14にTREC低値が判明した。全リンパ球数 $2,040/\mu\text{L}$ （T細胞 $820/\mu\text{L}$ ）で、前述の2症

例で精査の採血量の身体的負担が大きかったことから、体重が1,000gを超えてから精査を行う方針とした。最終的に日齢65にFCM解析でナイーブT細胞を確認した（Figure 1C）。栄養に関しては、当初は動脈管開存に対するインドメタシナトリウム投与のため禁乳にした後に日齢16からDHMで開始したが、母のCMV抗体価が陰性であったためSCIDを否定する前の日齢39から自母乳へ徐々に移行していった。SCIDは否定されたがRVワクチン接種に関しては腸管への負担の方を考慮し接種を回避した。

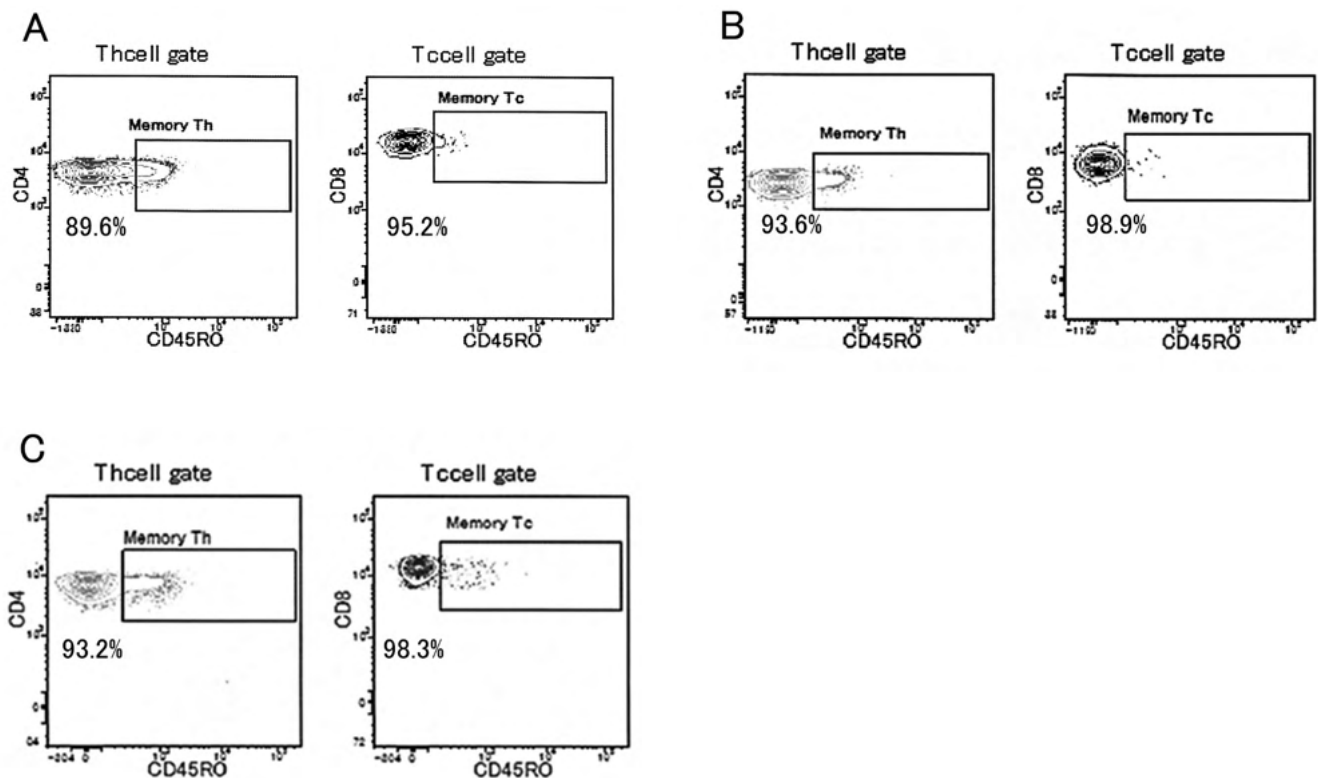


Figure 1. ナイーブT細胞分画の比率 (%)

マルチカラーフローサイトメトリー法で測定（A：症例1、B：症例2、C：症例3）。比率はCD4陽性細胞（ヘルパーT細胞）およびCD8陽性細胞（細胞障害性T細胞）中におけるCD45RO陰性分画の細胞数の割合を示す。

### Ⅲ. 考察

TREC低値例に対してSCIDを否定（または確定）するための精査として、当院ではFCM解析を外注検査で行っている。しかし、その必要採血量（最低 1mL）が、低出生体重児にとって侵襲的負担となる。TREC再検は修正週数が正期産に近づく生後 1～3 か月頃が推奨される。自験例では症例 3 で体重増加による基準を設けて精査時期を遅らせた。症例 1 で最終的にTREC値の正常化も確認したが、即精査とTREC再検とでは月単位のタイムラグがあり、再検まで待つと不要な自母乳禁止等の過剰な介入も懸念される。

母乳栄養は早産児に多くの利益をもたらすが、母乳中CMVの再活性化率は血清陽性母親で96%、さらに感染乳児の12%が敗血症様症状を呈するとの報告がある<sup>7)</sup>。症例 1 では腸穿孔後で人工乳を始めることは困難で自母乳再開の是非について臨床現場で混乱が生じ、結局成分栄養剤で開始することとなった。このような経緯から、TREC低値の早産児へのDHMの積極的な活用とそのCMV感染リスクに関して医療者間で議論した。DHMは低温殺菌によりCMV感染リスクを低減し、TREC低値の早産児に対する安全な母乳代替栄養の選択肢の一つとなる可能性がある<sup>6,8)</sup>。そこで、母乳栄養という観点では、症例 1 はSCIDを否定してから自母乳を開始し、症例 2 と 3 ではTREC低値の判明後にDHMをまずは選択することとした。SCIDを否定してから特に自母乳の是非を判断するのでは、精査時期の影響が大きくなる。また、自験例ではDHMで感染症は生じなかったが、TREC低値例への安全性の確立については今後前方視的なデータ蓄積も必要であろう。

さらに、TREC低値では生ワクチン接種の是非も重要な課題である。拡大NBS導入前の本邦でのSCID患者におけるRVワクチン接種後の持続感染5例の報告では全例でスケジュール通りに接種が終わってから発症しており、SCIDの早期診断が重要であることが浮き彫りとなった<sup>9)</sup>。一方で、TREC低値例でもSCIDが否定できればワクチン接種による感染予防の効果に関する恩恵を一般早産児同様に享受できる。自験例では全例で腸管の脆弱性の観点からRVワクチン接種を回避したが、TREC低値の早産児における生ワクチン接種基準の明確化は今後の

課題と考えられた。

今回、早産児におけるTREC低値の3症例を経験しその対応に苦慮した。今後、早産児におけるTREC低値の判定基準や再検タイミング、精査の標準化が求められる。さらに、母乳栄養と感染リスクを適切に評価するプロトコルの構築や生ワクチン接種のリスク評価を含む包括的な指針の策定が望まれる。

### Ⅳ. 謝辞

本稿を撰筆するにあたり、奈良県立医科大学附属病院周産期医療センター新生児集中治療部門の谷有貴先生、青木宏諭先生、大西将央先生、小原綾夏先生、西本瑛里先生、釜本智之先生に臨床面では多大な貢献をいただきました。また、実証事業運営を支えてくださった奈良県立医科大学小児科の長谷川真理先生、臨床面での貴重な助言を賜りました防衛医科大学小児科教授の今井耕輔先生に深謝申し上げます。

本論文の要旨は、2025年6月に開催された第35回日本産婦人科・新生児血液学会（札幌）のワークショップで発表した。

利益相反：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

### 文献

- 1) Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, Sato H, Horiuchi K, Ohtsuka Y, Kaneda Y, Taga T, Hisakawa H, Miyaji R, Endo M, Oh-Ishi T, Kamachi Y, Akahane K, Kobayashi C, Tsuchida M, Morio T, Sasahara Y, Kumaki S, Ishigaki K, Yoshida M, Urabe T, Kobayashi N, Okimoto Y, Reichenbach J, Hashii Y, Tsuji Y, Kogawa K, Yamaguchi S, Kanegane H, Miyawaki T, Yamada M, Ariga T, Nonoyama S. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *J Pediatr* 2009; 155: 829-33.
- 2) Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined

- immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 391-8.
- 3) Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, Baker M, Ballow M, Bartoszesky LE, Bonilla FA, Brokopp C, Brooks E, Caggana M, Celestin J, Church JA, Comeau AM, Connelly JA, Cowan MJ, Cunningham-Rundles C, Dasu T, Dave N, De La Morena MT, Duffner U, Fong CT, Forbes L, Freedenberg D, Gelfand EW, Hale JE, Hanson IC, Hay BN, Hu D, Infante A, Johnson D, Kapoor N, Kay DM, Kohn DB, Lee R, Lehman H, Lin Z, Lorey F, Abdel-Mageed A, Manning A, McGhee S, Moore TB, Naides SJ, Notarangelo LD, Orange JS, Pai SY, Porteus M, Rodriguez R, Romberg N, Routes J, Ruehle M, Rubenstein A, Saavedra-Matiz CA, Scott G, Scott PM, Secord E, Seroogy C, Shearer WT, Siegel S, Silvers SK, Stiehm ER, Sugerman RW, Sullivan JL, Tanksley S, Tierce ML, Verbsky J, Vogel B, Walker R, Walkovich K, Walter JE, Wasserman RL, Watson MS, Weinberg GA, Weiner LB, Wood H, Yates AB, Puck JM, Bonagura VR. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014; 312: 729-38.
- 4) Thakar MS, Hintermeyer MK, Gries MG, Routes JM, Verbsky JW. A Practical Approach to Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Using the T Cell Receptor Excision Circle Assay. *Front Immunol* 2017; 8: 1470.
- 5) Takashima T, Okamura M, Yeh TW, Okano T, Yamashita M, Tanaka K, Hoshino A, Mitsuiki N, Takagi M, Ishii E, Imai K, Kanegane H, Morio T. Multicolor Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol* 2017; 37: 486-95.
- 6) 水野克己. 日本における母乳バンクの現状. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2024; 60: 187-96.
- 7) Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001; 357: 513-8.
- 8) Kelty WJ, Beatty SA, Wu S, Hanson IC, Demmler-Harrison GJ, Martinez CA, Orange JS, Davis CM. The role of breastfeeding in cytomegalovirus transmission and hematopoietic stem cell transplant outcomes in infants with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2863-5.e3.
- 9) Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsuiki N, Tomoda T, Inoue K, Iguchi A, Yamada M, Yoshida T, Muramatsu H, Tada N, Matsui T, Kato M, Eguchi K, Ishimura M, Ohga S, Imai K, Morio T, Yoshikawa T, Kanegane H. Case Report: Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *Front Immunol* 2022; 13: 786375.



第35回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

真木賞（優秀演題賞）受賞

# 三次周産期医療施設に入院した新生児における 院内分割製剤使用による供血者数の削減 — 新生児集中治療における普及を目指して

Reduction of blood donor numbers in newborns using in-house  
divided blood products at a tertiary perinatal center

松島愛香

Aika MATSUSHIMA

岩谷壮太

Sota IWATANI

小林孝生

Takao KOBAYASHI

## 要 旨

本研究では、三次周産期医療施設における輸血療法の実態を調査し、院内分割製剤の有用性を検討した。対象は2021～2023年に入院した新生児1,409例のうち輸血を施行された211例とし、特に同一製剤を2回以上投与された153例について解析した。輸血回数は二峰性分布を示し、11回以上の群では胎児水腫や外科疾患など高度な治療を要する症例が多かった。全ての血液製剤における供血者削減数は、2～10回群の1（0-4）人に対し、11回以上群では7（1-45）人と有意に多く、血液製剤別でも同様の傾向を示した。院内分割による製剤の破損や汚染は認められなかった。以上より、院内分割製剤は新生児輸血における供血者数削減に有効かつ安全な手法であり、その普及が望まれる。

*Key words; donor exposure, neonatal intensive care unit, transfusion*

兵庫県立こども病院周産期医療センター 新生児内科：Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital Perinatal Center, Department of Neonatology

著者連絡先：〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町1-6-7 兵庫県立こども病院周産期医療センター 新生児内科 松島愛香

TEL: 078-945-7300 e-mail: akyoden\_kch@hp.pref.hyogo.jp

## 緒言

新生児集中治療においては、早産児から外科的疾患を有する児まで多様な病態を管理している。そのなかでも輸血療法は、集中治療に必要不可欠な治療の一つである。カナダのレベルIVNICUにおける報告では、入院を要する新生児の13.4%が輸血療法を受けていた<sup>1)</sup>。また、イタリアのNICUからの報告では、超低出生体重児では、約90%の症例において輸血療法を必要としていた<sup>2)</sup>。

一方、複数回の輸血療法を要する新生児では、供血者数の増加、および1回輸血量が少ないことに伴う残余製剤の廃棄が課題となっている。細野らは、超低出生体重児に対して照射赤血球(RBC)の院内分割システムを導入することで、供血者数を44.7%削減できたと報告している<sup>3)</sup>。また、藤島らもRBCの院内分割製剤を用いることで供血者数を62.9%にまで減少させることが可能であったと報告している<sup>4)</sup>。このように、院内分割製剤の有用性は一部の施設で示されているものの、三次周産期医療施設における詳細な調査は十分に行われていない。

本研究の目的は、複数の外科部門を有する三次周産期医療施設である当センターにおいて、輸血回数および院内分割製剤の使用実態を明らかにし、その有用性を検討することである。

## 対象と方法

2021年1月から2023年12月までに当センターで入院管理した新生児のうち、輸血療法を施行した症例を抽出した。そのうち、同一製剤を2回以上投与された新生児を対象として、診療録を用いた後方視的検討を行った。早産児については修正44週まで、正期産児については日齢28までに施行された輸血回数を調査した。輸血回数に基づき、2～10回群および11回以上群に分類し、背景因子および輸血関連因子を比較検討した。院内分割製剤の有用性を評価するため、まず供血者削減数(=輸血回数-供血者数)を求めたうえで、供血者削減率(=供血者削減数/輸血回数)を算出して解析に用いた。

輸血療法は「科学的根拠に基づいた小児輸血のガイドライン」<sup>5)</sup>に準拠して施行した。RBCの投与基準は、急性期を過ぎて状態が安定している児ではHb 7g/dL、慢性的酸素依存を認める児ではHb

11g/dL、生後24時間以内または集中管理中の児ではHb 12g/dLとした。濃厚血小板(PC)は、状態安定かつ出血症状のない児では2～3万/ $\mu$ L、状態不安定または新生児同種免疫性血小板減少症を認める児では3万/ $\mu$ L、出血症状を有する場合や生後1週間以内の出生体重1,500g未満の児、あるいは侵襲的処置前では5万/ $\mu$ Lを基準とした。新鮮凍結血漿(FFP)は、ビタミンK投与後もPTまたはAPTT延長を認める場合、あるいは出血症状や凝固因子の喪失・消費が疑われる場合に投与した。

輸血用血液製剤の院内分割業務は、臨床検査技師が平日通常勤務帯に日本輸血・細胞治療学会の「血液製剤の院内分割マニュアル改訂3.0」<sup>6)</sup>に則って実施した。分割にはテルモ無菌接合装置(TSCD-II、テルモ社)を用いた。

本研究はヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則って行い、兵庫県立こども病院倫理委員会の承認を得た(承認番号:R6-227)。統計量は中央値(範囲)で示した。2群間の統計学的比較はMann-Whitney U検定およびカイ二乗検定を用いた。p値として<0.05を有意とした。

## 結果

期間中に1,409例の新生児が入院管理となったが、うち211例(15.0%)に対して、合計1,902回の輸血が施行されていた。輸血回数別の症例数をFigure 1に示すが、輸血回数として10回以下と11回以上で二峰性の分布を示し、21回以上の輸血を施行した症例も22例存在した。

輸血が施行された211例のうち、同一製剤を2回以上投与された153例(全体の10.9%)を今回の検討対象とした。背景因子をTable 1に示すが、在胎週数は33.3(22.0-41.1)週、出生体重は1,495(394-4,645)g、胎児水腫・乳び胸が15例(10%)、外科的手術が90例(59%)、死亡が18例(12%)であった。Figure 1の結果を踏まえて、輸血回数に基づいて2～10回と11回以上の2群に分類し、背景因子を比較した(Figure 2、Table 1)。2～10回群(109例)よりも、11回以上の群(44例)において、胎児水腫・乳び胸の頻度が有意に高かった。また、外科的手術、交換輸血、膜型人工肺療法など高

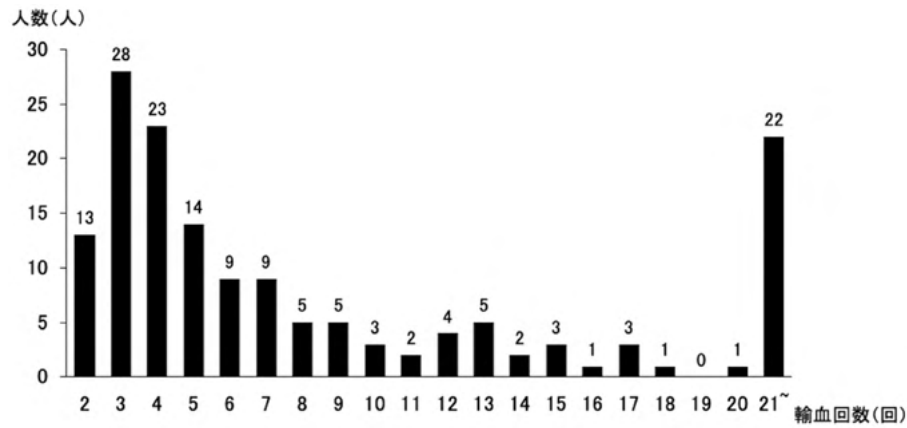


Figure 1. 輸血回数別の症例数

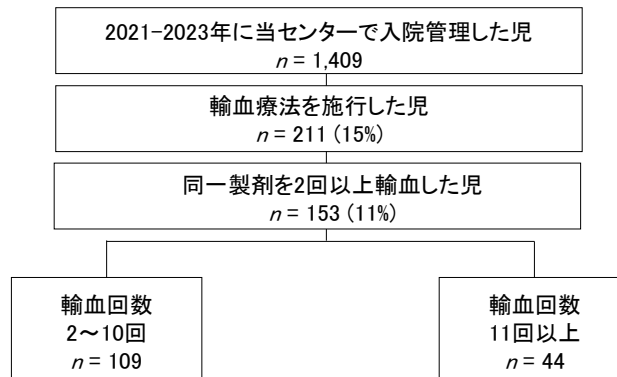


Figure 2. 患者フロー

Table 1. 背景因子の比較

輸血回数	全体 n = 153	2 ~ 10回 n = 109	11回~ n = 44	p値
在胎週数 (週)	33.3 (22.0 - 41.1)	33.3 (22.6 - 41.1)	33.4 (22.0 - 39.9)	0.400
出生体重 (g)	1,495 (394 - 4,645)	1,540 (410 - 3,462)	1,450 (394 - 4,645)	0.292
28週未満	51 (33)	35 (32)	16 (36)	0.705
胎児水腫・乳び胸	15 (10)	7 (6)	8 (18)	p<0.05
外科的手術	90 (59)	54 (50)	36 (82)	p<0.05
交換輸血	22 (14)	6 (6)	16 (36)	p<0.05
血液浄化療法*	7 (5)	3 (3)	4 (9)	0.105
膜型人工肺療法	5 (3)	0 (0)	5 (11)	p<0.05
死亡	18 (12)	6 (6)	12 (27)	p<0.05

中央値 (範囲) もしくは症例数 (%)

\*血液浄化療法：血液透析および腹膜透析

度な治療介入を要する症例の頻度、さらに死亡率が有意に高かった。

一方、輸血関連因子の比較についてTable 2に示す。全ての血液製剤における供血者削減数は、全体として2(0-45)回であり、2～10回の群における1(0-4)人に対して、11回以上の群では7(1-45)人と有意に多かった。血液製剤別の検討においても

同様の傾向を示した。供血者削減率は、全体として33(0-67)%であり、2～10回の群における33(0-67)%に対して、11回以上の群では36(3-61)%と両群間で有意差はなかったが、血液製剤別の検討ではFFPにおいて11回以上の群で有意に高かった。

なお、診療録を検索した範囲では、院内分割業務に伴う製剤の破損や汚染は認められなかった。

Table 2. 輸血関連因子の比較

	全体	2～10回	11回～	p値
全ての輸血	n = 153	n = 109	n = 44	
輸血回数 (回)	5 (2 - 10)	4 (2 - 10)	21 (11 - 10)	
供血者数 (人)	4 (1 - 5)	3 (1 - 8)	12 (5 - 5)	
供血者削減数* (人)	2 (0 - 4)	1 (0 - 4)	7 (1 - 4)	p<0.05
供血者削減率** (%)	33 (0 - 6)	33 (0 - 6)	36 (3 - 6)	0.293
RBC	n = 133	n = 89	n = 44	
輸血回数 (回)	4 (1 - 3)	3 (1 - 8)	8 (1 - 3)	
供血者数 (人)	2 (1 - 2)	2 (1 - 5)	5 (1 - 2)	
供血者削減数 (人)	1 (0 - 1)	1 (0 - 4)	3 (0 - 1)	p<0.05
供血者削減率 (%)	33 (0 - 6)	33 (0 - 6)	35 (0 - 6)	0.878
FFP	n = 130	n = 87	n = 43	
輸血回数 (回)	3 (1 - 6)	2 (1 - 6)	12 (2 - 6)	
供血者数 (人)	2 (1 - 3)	2 (1 - 5)	6 (2 - 3)	
供血者削減数 (人)	0 (0 - 3)	0 (0 - 4)	4 (0 - 3)	p<0.05
供血者削減率 (%)	0 (0 - 6)	0 (0 - 6)	29 (0 - 6)	p<0.05
PC	n = 130	n = 15	n = 27	
輸血回数 (回)	3 (1 - 4)	1 (1 - 4)	6 (1 - 4)	
供血者数 (人)	2 (1 - 2)	1 (1 - 2)	5 (1 - 2)	
供血者削減数 (人)	0 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0 (0 - 2)	p<0.05
供血者削減率 (%)	0 (0 - 5)	0 (0 - 5)	0 (0 - 5)	0.065

中央値 (範囲)

RBC：照射赤血球、PC：濃厚血小板、FFP：新鮮凍結血漿

## 考 察

体格の小さい新生児に輸血療法を行う際には、同一供血者からの小容量製剤を使用することが理想的である。海外では「Pedipack」や「Satellite pack」と呼ばれる分割製剤が血液センター単位で作成されている<sup>7-10)</sup>。一方、我が国には同様のシステムは存在せず、各施設単位での院内分割が実施されているのが現状である。2018年の国内実態調査によると、RBCの分割実績があるのは4,359施設のうち139施設(3.2%)、PCの分割実績があるのは4,244施設のうち74施設(1.7%)にとどまり、院内分割製剤の普及は限られていた<sup>11)</sup>。

本研究では、1,409例の入院新生児のうち153例(10.9%)が同一製剤を2回以上投与されており、三次周産期医療施設では院内分割製剤の需要が非常に高いことが示唆された。今後、当センターのように輸血療法の頻度が高い施設では、供血者数削減を目的とした院内分割製剤のさらなる導入が望まれる。

これまで、細野らや藤島らがRBCにおける分割製剤の有用性を報告している<sup>3-4)</sup>が、PCやFFPに関するデータは乏しかった。本研究では全ての輸血用血液製剤を対象に解析を行い、輸血回数が2～10回および11回以上の群で供血者削減率がそれぞれ33および36%であった。すなわち、輸血回数に応じて供血者数の削減が得られることを示した。さらに製剤別の検討では、輸血回数が11回以上の群でFFPの供血者削減率が有意に高かった。この群では高度な治療介入を要する症例が多く、特に先天性乳び胸に対する持続胸腔ドレナージや術後管理など、FFPを持続投与する機会が多かったことが背景にあると推察された。

院内分割製剤の安全性については、既報でも有害事象の報告はなく、本研究においても分割に伴う製剤の破損や汚染は認められなかった。したがって、適切な運用により安全に使用できると考えられた。

本研究の限界として、単施設でのデータであり一般化に留意が必要なこと、また輸血用血液製剤の破棄率に関する解析は十分でなかったことが挙げられる。一方、これまで十分に検討されていなかった三次周産期医療施設における輸血回数および院内分割製剤の使用実態を明らかにした点は、本研究の意

義といえる。

2018年の国内実態調査では、院内分割製剤を導入しない理由として、対象症例が存在しないことが大半を占めた。しかし、対象症例がいるにもかかわらず、「設備がない」「人的余裕がない」「システムの回収に費用がかかる」といった回答も多く<sup>11)</sup>、需要に対して施設環境が十分に整備されていない現状が明らかになった。今後、新生児集中医療における院内分割製剤の普及には、その有用性と安全性に関するさらなる啓発にくわえ、分割製剤の使用に対する診療報酬上の評価、さらには分割業務を担う施設への制度的支援が求められる。

## 結 語

三次周産期医療施設に入院する新生児では、同一製剤を2回以上投与することが多く、院内分割製剤の使用が供血者数の削減に有用である。

## 文 献

- 1) Amy K. Keir, Junmin Yang, Adele Harrison, Ermelinda Pelausa, Prakesh S. Shah: Temporal changes in blood product usage in preterm neonates born at less than 30 weeks' gestation in Canada. *Transfusion* 2015; 55: 1340-6.
- 2) Stefano Ghirardello, Elisa Dusi, Ivan Cortinovia, Stefania Villa, Monica Fumagalli, Massimo Agosti, Silvano Milani, Fabio Mosca.: Effects of red blood cell transfusions on the risk of developing complications or death: an observational study of a cohort of very low birth weight infants. *Am. J. Perinatol* 2017; 34: 88-95.
- 3) 細野茂春, 村林督夫, 嶋田優美, 湊道嘉, 岡田知雄, 高橋滋, 原田研介, 麦島秀雄. 超低出生体重児における赤血球MAP分割製剤導入による供血者の削減効果. *日産婦新生児血会誌* 2004; 13: 1-4.
- 4) 藤島充弘, 鷹野壽代, 伊東亜実, 井手洋昭: 新生児輸血における分割赤血球の輸血. *日本輸血学会雑誌* 2003; 49: 426-31.
- 5) 北澤淳一, 小原明, 東寛, 小川千登世, 梶原道子, 小山典久, 細野茂春, 堀越泰雄, 松本雅則, 松下

- 正：科学的根拠に基づいた小児輸血のガイドライン. 日本輸血細胞治療学会誌 2017; 63: 741-7.
- 6) 藤田浩, 池上正純, 奥田誠, 梶原道子, 小山典久, 鷹野壽代, 細野茂春, 松崎浩史, 玉井佳子. 血液製剤の院内分割マニュアル改訂3.0. 日本輸血細胞治療学会誌 2024; 70: 400-5.
- 7) Kanbur NA, Gelen SA, Zengin E, et al. Pedipacks in the transfusion of pediatric patients to reduce wastage of blood components: an observational study from a tertiary center. *Turk J Pediatr* 2022; 64: 869-75.
- 8) J Ibojie, M Greiss, D J Lloyd, S J Urbaniak. Donor exposure rate to transfusion ratio: a better discriminator of improvement in neonatal transfusion practice. *Transfus Med.* 2003 Oct; 13(5): 287-91.
- 9) Cristina Lika Uezima<sup>1</sup>, Ariane Moreira Barreto, Ruth Guinsburg, Akemi Kuroda Chiba, José Orlando Bordin, Melca Maria O. Barros, Amélia Miyashiro N. dos Santos. Reduction of exposure to blood donors in preterm infants submitted to red blood cell transfusions using pediatric satellite packs. *Rev Paul Pediatr* 2013; 31: 285-92.
- 10) Anna Wood, Nicholas Wilson, Patricia Skacel, Roslyn Thomas, Elizabeth Tidmarsh, Christopher Yale, Mahes de Silva. Reducing donor exposure in preterm infants requiring multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 72: F29-F33.
- 11) 藤田浩, 奥田誠, 梶原道子, 小山典久, 鷹野壽代, 細野茂春, 松崎浩史, 宮作麻子, 牧野茂義. 2018年血液製剤使用実態調査における院内分割製剤の実績. 日本輸血細胞治療学会誌 2021; 67: 470-5.

# 分娩後に抗リン脂質抗体症候群による大脳多発小梗塞を 発症した一例：新しい診断基準を用いた考察

Multiple Small Cerebral Infarctions in the Postpartum Period Due to Antiphospholipid Syndrome: A Case Report with Discussion Based on the New Classification Criteria

女屋隼人  
Hayato ONAYA

首藤聡子  
Satoko SUDO

安田真子  
Mako YASUDA

渡邊 碧  
Midori WATANABE

橋本大樹  
Hiroki HASHIMOTO

平山恵美  
Emi HIRAYAMA

## 要 旨

妊婦の0.06%にみられる抗リン脂質抗体症候群（Antiphospholipid syndrome : APS）は、妊娠高血圧腎症（Preeclampsia : PE）や胎児発育不全（Fetal Growth Restriction : FGR）の原因の一つである。APSにおいて血栓は静脈だけでなく動脈にも形成されるため、脳梗塞、心筋梗塞、腎梗塞など全身の臓器に血栓症を引き起こす可能性がある。したがって、産科臨床においてはAPSへの注意が必要である。

われわれは、重症の妊娠高血圧腎症により妊娠36週1日に緊急帝王切開術を受けた患者が、術後に血小板減少を示した後に抗リン脂質抗体が陽性であることが判明した症例を経験した。APSが疑われたが、確定診断には至らず、症状や血小板減少は改善し、術後12日目に退院した。術後21日目に頭痛のため外来を受診し、MRIで大脳多発小梗塞が検出され、抗血小板療法が開始された。初回の抗リン脂質抗体検査から15週後、抗リン脂質抗体が再び陽性となり、APSと確定診断した。APSの診断は従来、Sapporo criteria、2006年シドニー改変に基づいていたが、2023年にACR/EULARにより新しい分類基準が提案されている。

ここでは、APSの病態と診断について、ACR/EULARによる新しい分類基準の考察を含めて報告する。

*Key words; antiphospholipid syndrome, cerebral infarction, preeclampsia*

市立札幌病院 産婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo City General Hospital

著者連絡先 : 〒053-8506 北海道苫小牧市若草町3丁目4番8号 王子総合病院 女屋隼人

TEL: 0144-32-8111 e-mail: onaya.hayato2025@gmail.com

## 序 文

APSは抗リン脂質抗体が検出されることにより診断される疾患群である<sup>1)</sup>。APSにおける産科合併症は流産、妊娠高血圧症候群 (Hypertensive Disorders of Pregnancy: HDP) などが知られている<sup>2,3)</sup>。

APSに認められる血栓症の特徴は静脈のみでなく動脈にも生じる点である。静脈血栓症としては深部静脈血栓症 (Deep vein thrombosis: DVT) が多く、DVTに伴う肺血栓塞栓症を発症することもある。動脈系では脳梗塞や心筋梗塞、腎梗塞など全身の臓器に血栓症を引き起こしうる<sup>4)</sup>。

産科実地臨床において、血栓既往のない妊婦の場合、抗リン脂質抗体は不妊・不育症の患者や、早発PEや重症FGRの症例での原因精査、妊娠終結後の産後に次回妊娠に備えて検索されている。しかしながら妊娠後期、とりわけ妊娠34週以降に発症したPEやFGRの場合、診断時には分娩終結が優先され、産後に母体の症状が改善すると原因検索は喫緊の課題でなくなることもあり、APSの検索は必ずしもすべての施設で行われているわけではないというのが実情と思われる。妊婦がAPSを合併している確率は0.06%<sup>1)</sup>と低いが、APSの診断が遅れることで産褥期血栓症の予知・予防や次回妊娠時の治療介入の機会を失う可能性がある。今回我々は36週で診断された重症PEの術後血小板減少の原因検索で抗リン脂質抗体陽性が判明し、確定診断の検査待機中に大脳に多発小梗塞を発症した症例を経験した。

APSの診断は抗リン脂質抗体症候群改訂分類基準<sup>5)</sup> (Sapporo criteria、2006年シドニー改変；以後Sapporo criteriaと記載) が使用されてきたが、2023年ACR/EULARによる新分類基準<sup>6)</sup> が発表された。本症例がAPSの診断に至るまでの経過について新旧2つの分類基準を用い検証・分析を行い、産科におけるAPSの診断の問題につき報告する。

## 症 例

患者：31歳女性

妊娠・分娩歴：2妊0産 (22歳 人工流産)

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：自然妊娠成立後、前医で妊婦健診を受けていた。妊娠31週4日の血圧は133/80mmHgであっ

た。妊娠34週3日の健診で血圧147/88 mmHgと上昇を認めたが、尿蛋白は陰性で、FGRも認められなかったため、家庭血圧測定を開始した上で、外来観察とされた。妊娠36週1日に家庭血圧上昇のため来院し、血圧190/121mmHg、尿蛋白定性3+を認め、当院に母体搬送された。

入院時所見：

[胎児超音波]

頭位、推定体重：2,030g (-1.7 SD) Amniotic fluid index: 9.1

[胎児心拍数陣痛図]

reassuring fetal pattern.

[血液・尿検査所見]

Table 1に本症例の入院時血液・尿検査を示す。AST、ALTの上昇を認めず、LDHの上昇も軽度であり、HELLP症候群を合併していなかった。尿蛋白/クレアチニン比は3.16g/gCrと上昇していた。

入院後経過：

血圧上昇、尿蛋白陽性、FGR (-1.7 SD) から重症PEと診断した。早急な妊娠終結が妥当と判断した。同日緊急帝王切開を施行し、1,948gの男児を娩出した。Apgarスコアは8/9 (1分値/5分値)であった。術中に母体腹水は認めず、出血量は羊水を含め550mLであった。児はsmall for gestational age (SGA) および早産のためNICUに収容された。

術後の経過をFigure 1に示す。術後1日目の血液検査で血小板数は13.3万/ $\mu$ Lと有意な変動はなく腎機能の悪化も見られなかったが、眼瞼を中心とした顔面の浮腫が出現し、術後3日目には血小板減少 (7.3万/ $\mu$ L) と軽度肝機能障害を認めた。第一に産褥HELLP症候群を疑ったが、Sibaiの診断基準<sup>7,8)</sup>、Tennessee分類<sup>9)</sup>、Mississippi分類<sup>10)</sup>のいずれの診断基準も満たさなかった。他の鑑別診断として急性妊娠脂肪肝、血栓性血小板減少性紫斑病あるいは溶血性尿毒症症候群などを考えた。急性妊娠脂肪肝はSwansea diagnostic criteria<sup>11)</sup>を満たさなかった。血栓性血小板減少性紫斑病はPLASMICスコア2点<sup>12)</sup> (MCV、クレアチニン) であり、動揺性精神症状もなく各種臨床所見から否定的と考えた。溶血性尿毒症症候群は急性腎障害がなく否定した。血小板減少や肝機能障害はHDPの病態でも説明可能

Table 1. Laboratory data at admission.

白血球数	(/ $\mu$ L)	8800	乳酸脱水素酵素	(U/L)	295
赤血球数	( $10^6$ / $\mu$ L)	4.47	クレアチンキナーゼ	(U/L)	51
ヘモグロビン濃度	(g/dL)	13.1	CRP	(mg/dL)	0.62
血小板数	( $10^4$ / $\mu$ L)	12.7	クレアチニン	(mg/dL)	0.58
フィブリノーゲン値	(mg/dL)	469	ナトリウム	(mEq/L)	137
D-ダイマー	( $\mu$ g/mL)	2.8	カリウム	(mEq/L)	3.9
アンチトロンビン	(%)	84	クロール	(mEq/L)	104
総ビリルビン	(mg/dL)	0.8	カルシウム	(mg/dL)	8.5
AST	(U/L)	21	マグネシウム	(mg/dL)	1.7
ALT	(U/L)	8	尿蛋白/クレアチニン比	(g/gCr)	3.16

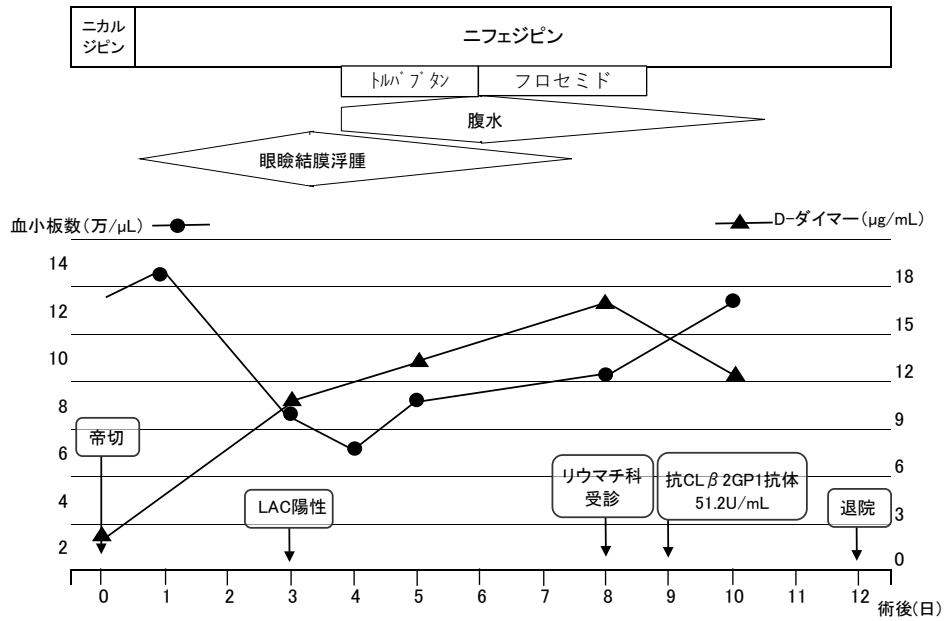


Figure 1. Clinical course of the patient.

術後経過を示す。術後1日目から眼瞼結膜浮腫が出現し、術後3日目に著明な血小板減少が認められた。術後4日目に腹水が著明に増加し、利尿剤の投与を開始した。術後8日目以降、各症状・所見は速やかに改善した。

と考えたが、APSの鑑別も必要と考え抗リン脂質抗体検査を実施した。術後の血液検査の経時変化をTable 2に示す。

術後3日目にループスアンチコアグラント(LA)陽性が、その後、術後9日目に $\beta$ 2GP I 依存性抗カルジオリピン抗体(以後aCL $\beta$ 2GP I) 51.2U/mLと陽性が判明しAPS疑いとなった。Sapporo criteriaに則ると妊娠36週1日で診断されたPEであることから臨床基準は満たさずAPSの診断には至らなかった。APSが濃厚に疑われる症例として抗血小板療法や抗凝固療法についてリウマチ科にコンサルテーションを行ったが、12週間後の抗リン脂質抗体再検まで嚴重経過観察の方針となった。

術後10日目に血小板数は12.2万/ $\mu$ Lに回復した。術後11日目に静脈血栓症のスクリーニングとして下肢静脈超音波検査を実施したがDVTの所見は認められず、術後12日目に退院となった。

血圧は、術後1日目にニカルジピン持続静注からニフェジピン徐放錠の内服に変更することができ、増量調節で140/90mmHg前後の血圧にコントロールし、内服継続で退院とした。

#### 退院後経過：

退院後の外来で家庭血圧を確認し、コントロールが良好であったため、ニフェジピン徐放錠20mg/日の頓服に変更した。術後21日目に頭痛を主訴に外来を受診した。血圧は138/96mmHgと有意な上昇を認めず、血小板数は26.6万/ $\mu$ Lとさらに回復していた。神経学的症状は認められなかったが抗リン脂質抗体が陽性であったことを鑑み、血栓イベントとしての脳梗塞の精査目的にMRI検査を実施したところ、大脳多発小梗塞の診断となった。脳神経内科でクロピドグレル75mg/日の内服による抗血小板薬治療が開始された。産後1か月健診で家庭血圧が正常域に復したため、頓服を含めた降圧剤の使用を中止した。術後129日目のMRIで、病変は慢性期脳梗塞の所見となり、新規病変を認めなかった。

初回採血から18週後、aCL $\beta$ 2GP I が125U/mL以上であること、およびLA再陽性が確認され、Sapporo criteriaに則り臨床基準を動脈血栓症として、本症例はAPSと確定診断された。

Table 2. Time-course of postoperative laboratory data.

		術後1日目	3日目	4日目	5日目	8日目	10日目
白血球数	(/ $\mu$ L)	12300	10500	10200	7100	6600	5900
ヘモグロビン濃度	(g/dL)	11.7	10.9	11.2	11.3	10.2	10.1
MCV	(fL)	85.6	88.1	84.8	89.1	84.1	90.6
血小板数	( $10^4$ / $\mu$ L)	13.3	7.3	6.4	8.4	9.1	12.6
フィブリノーゲン値	(mg/dL)		469		510	433	371
D-ダイマー	( $\mu$ g/mL)		10.1		13.4	17.6	12.2
アンチトロンビン	(%)	84	96		114	121	
総ビリルビン	(mg/dL)	0.8	1.0		0.7	1.0	
AST	(U/L)	28	42	54	44	33	
ALT	(U/L)	10	17	34	37	27	
乳酸脱水素酵素	(U/L)	448	439	478	422	428	
クレアチニン	(mg/dL)	0.60	0.58	0.58	0.57	0.51	

## 考 察

APSでみられる血栓症は静脈系のみならず動脈系にも発生することが知られている<sup>4)</sup>。動脈血栓症として脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、腎梗塞、網膜動脈血栓症、皮膚潰瘍および骨壊死などの報告があり、日本人では脳血管障害が多いとされる<sup>13)</sup>。

本症例では重症PEにより緊急帝王切開術が施行され、術後の血小板減少を契機にAPSに関する検索が行われた。PE発症時期が36週でありSapporo criteriaの臨床基準を満たさず、かつ抗リン脂質抗体が12週をあけて2回以上陽性になるという検査基準も満たさなかったため、抗リン脂質抗体初回陽性時には確定診断に至らなかった。術後21日目に多発脳梗塞を発症し、その後の再検査で最終的にAPSと診断された。本症例では後遺症は発生しなかったが、妊婦・褥婦に脳梗塞が生じた場合、神経学的後遺症によるQOL低下は社会生活だけでなく育児を含む家庭生活にも多大な影響を及ぼす可能性がある。

妊婦・褥婦の脳梗塞発生率は10万症例に21.3件(約0.02%)という報告がある<sup>14)</sup>。妊娠による脳梗塞発症リスクは非妊時と比べ13倍に増加する<sup>15)</sup>。また、抗カルジオリピン抗体陽性者は陰性者と比べリスクが2.31-4倍に上昇する<sup>16-18)</sup>という報告がある。産後1年以内の女性では非妊娠女性と比較して脳卒中リスクは12倍とされ<sup>19)</sup>、妊娠・産褥期間を通した脳卒中発症のうち産褥期が41%を占めるとの報告<sup>20)</sup>もある。そのため、APSと診断された妊婦・褥婦に対する抗血小板療法は安易に中止すべきではないと考えられる。本症例でも産後10ヶ月時点で抗血小板療法を継続中である。

次に本症例で直面したAPS診断の2つの課題について考察する。

1点目は抗リン脂質抗体評価のタイミングである。Sapporo criteriaによると臨床基準を満たした上で、抗リン脂質抗体の初回検査から12週後に再検し2回連続陽性であることがAPS診断に必要である。そのため、抗凝固療法および抗血小板療法の開始が遅れてしまう症例がありうる。

最近、約20年ぶりにAPSの診断に係る基準として2023 ACR/EULAR抗リン脂質抗体症候群分類

基準<sup>6)</sup>が発表された。本基準は臨床症状と検査結果がそれぞれ6つの臨床ドメインと2つの検査ドメインとして点数化され、臨床と検査、それぞれの領域のスコアの合計が3点以上となった時にAPSと分類される<sup>21)</sup>。周産期領域においては、非特異的とされていた習慣流産に対する重み付けが小さくなった一方、抗リン脂質抗体の作用として特異性の高い胎盤機能不全やPEがより重要視されている。抗リン脂質抗体に関しては、関連した臨床症状を認めた3年以内に少なくとも1回以上抗リン脂質抗体が陽性となること、とされており、Sapporo criteriaのように12週後の再検査は必須とされなくなった。2023 ACR/EULAR抗リン脂質抗体症候群分類基準と2006年に改訂されたSapporo criteriaの特異度はそれぞれ99%と86%、感度はそれぞれ84%と99%であった<sup>6)</sup>。

現在、厚生労働省の難病認定基準としての原発性APSの診断基準はSapporo criteriaに準拠しているため、我が国におけるAPS診断に新分類基準は適用されていない。しかし、新分類基準を参考にすれば本症例は産後の脳梗塞を発症したことで臨床ドメイン6点を計上できるため、この時点でAPSと診断が確定されることとなる。

しかしながら本症例の場合、新基準を用いても脳梗塞発症前では、PE発症週数が34週以降でありAPSの診断基準を満たさない。これが2点目の課題である、新旧分類基準双方に共通した臨床基準における産科合併症発症時期の制約である。そのため34週まで胎児発育が正常で血圧が重症域でないHDPであった本症例のようなケースではAPSが鑑別診断に挙がりにくい。本症例と同様の遅発型PEやFGRなどでは診断されていないAPS症例が潜在している可能性がある。

APS合併妊娠に関しては、2016年に発行された「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン」に基づいて診療されているが、同ガイドラインにも記載されているように産科領域のAPSに関する臨床研究は、研究間のバイアスなど容易に比較検討ができない弱点があるとされる<sup>4)</sup>。Sapporo criteriaにおける妊娠34週未満という基準に関する記載はWilsonら(1999)<sup>22)</sup>による国際ワークショップの報告で言及されているが、その根拠は前方視的

研究あるいは大規模な後方視的研究ではない。仮に新分類基準の臨床基準のうち産科合併症項目における妊娠34週未満という発症時期の制約がなければ、本症例は初回の抗リン脂質抗体陽性が判明した時点でAPSと診断され、帝王切開での分娩後の出血リスクが低減した時点で低用量アスピリンによる抗血小板療法を開始することにより、多発脳梗塞発症を予防できた可能性がある。

PEは発症時期・臨床症状・検査データにスペクトラムを持つ疾患である。一方、APSは頻度が低いものの、母体に重篤な血栓合併症を発症しうる疾患であることを鑑みると、重症PEおよびFGRと診断された症例では発症妊娠週数によらず診断時点で原因検索の一環として躊躇なく抗リン脂質抗体の測定を考慮する意義はあると考える。強陽性の場合、仮にAPSの診断基準を満たさなくとも、APSに準じた病態として専門科と連携し、治療介入により惹起される可能性のある易出血性などの有害事象と生命予後に直結しうる重篤な血栓症の予防効果を勘案して、患者および家族への十分なインフォームドコンセントを得た上で抗血小板療法や抗凝固療法を開始する選択肢についても考慮すべきと思われた。その結果として、脳梗塞や心筋梗塞など患者の生命予後やQOLに直結する重篤な疾患の発症を予防できる可能性があると考えられた。今後、本症例のような遅発型PEあるいは症例の蓄積により妊娠・産褥期APS症例への治療介入の是非を含め、APSの診断と管理の精度が向上していくことに期待したい。

## 文 献

- 1) Rhein AK, Rabinovich A, Abuhasira R, Lubaton-Barshishat S, Erez O. Obstetric antiphospholipid syndrome carries an increased lifetime risk for obstetric and thrombotic complications: a population-based study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024; 8(4): 102430.
- 2) Deguchi M, Yamada H, Sugiura-Ogasawara M, Morikawa M, Fujita D, Miki A, Makino S, Murashima A. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: a multicenter study. *J Reprod Immunol.* 2017; 122: 21-7.
- 3) Murvai VR, Galis R, Panaitescu A, Radu CM, Ghitea TC, Trif P, Onita-Avram M, Vesa AA, Huniadi A. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a comprehensive literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025; 25(1): 337.
- 4) 「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班. 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン. 南山堂, 東京, 2016.
- 5) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2): 295-306.
- 6) Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, Amoura Z, Andrade D, Andreoli L, Artim-Esen B, Atsumi T, Avcin T, Belmont HM, Bertolaccini ML, Branch DW, Carvalheiras G, Casini A, Cervera R, Cohen H, Costedoat-Chalumeau N, Crowther M, de Jesús G, Delluc A, Desai S, De Sancho M, Devreese KM, Diz-Kucukkaya R, Duarte-García A, Frances C, Garcia D, Gris JC, Jordan N, Leaf RK, Kello N, Knight JS, Laskin C, Lee AI, Legault K, Levine SR, Levy RA, Limper M, Lockshin MD, Mayer-Pickel K, Musial J, Meroni PL, Orsolini G, Ortel TL, Pengo V, Petri M, Pons-Estel G, Gomez-Puerta JA, Raimboug Q, Roubey R, Sanna G, Seshan SV, Sciascia S, Tektonidou MG, Tincani A, Wahl D, Willis R, Yelnik C, Zuily C, Guillemin F, Costenbader K, Erkan D; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82(10): 1258-70.
- 7) Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count.

- Obstet Gynecol. 2004; 103(5 Pt 1): 981-91.
- 8) Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(4): 1000-6.
  - 9) Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162(2): 311-6.
  - 10) Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009; 9: 8.
  - 11) Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P; UK Obstetric Surveillance System. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut.* 2008; 57(7): 951-6.
  - 12) Pavan K Bendapudi, Shelley Hurwitz, Ashley Fry, Marisa B Marques, Stephen W Waldo, Ang Li, Lova Sun, Vivek Upadhyay, Ayad Hamdan, Andrew M Brunner, John M Gansner, Srinivas Viswanathan, Richard M Kaufman, Lynne Uhl, Christopher P Stowell, Walter H Dzik, Robert S Makar. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017 Apr; 4(4): e157-e164.
  - 13) 阿部靖矢, 渥美達也. 抗リン脂質抗体症候群. *日本血栓止血学会誌* 2018; 29(3): 294-306.
  - 14) Liang CC, Chang SD, Lai SL, Hsieh CC, Chueh HY, Lee TH. Stroke complicating pregnancy and the puerperium. *Eur J Neurol.* 2006; 13(12): 1256-60.
  - 15) Wiebers DO. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch Neurol.* 1985; 42(11): 1106-13.
  - 16) The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology.* 1993; 43(10): 2069-73.
  - 17) The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group. Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. *Neurology.* 1997; 48(1): 91-4.
  - 18) Tuhim S, Rand JH, Wu XX, Weinberger J, Horowitz DR, Goldman ME, Godbold JH. Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke.* 1999; 30(8): 1561-5.
  - 19) Cheng CA, Lee JT, Lin HC, Sung SF, Chen YL, Hsu CY, Chen CH, Li CY. Pregnancy increases stroke risk up to 1 year postpartum and reduces long-term risk. *QJM.* 2017; 110(6): 355-60.
  - 20) Ohno Y, Furuhashi M, Ishikawa K, Nakamura Y, Noda K, Morikawa Y, Nishimura Y, Takahashi N, Yamaguchi K, Shigematsu T, Maeda K. Results of a questionnaire survey on pregnancy-associated stroke from 2005 to 2012 in Aichi Prefecture, Japan. *Hypertens Res Pregnancy.* 2014; 2(1): 16-20.
  - 21) 抗リン脂質抗体症候群の分類基準が約20年ぶりに改訂 ~ 2023 ACR/EULAR 抗リン脂質抗体分類基準~ . *日本母性内科学*, 2024: <https://boseinaika.jp/literature/508> (2024/12/23) .
  - 22) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GRV, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(7): 1309-11.



# 日本産婦人科・新生児血液学会会則

## 【第1章】総則

- 第1条 本会は日本産婦人科・新生児血液学会  
(The Japan Society of Obstetrical, Gynecological and Neonatal Hematology) と称する。
- 第2条 本会は産婦人科並びに新生児領域における血液学に関連する分野を研究し、斯学の進歩発展を図ることを目的とする。
- 第3条 本会は前条の目的を達成するため、次の事業を行う。
1. 学術集会の開催
  2. 学会誌の刊行
  3. 研究、調査及び教育
  4. 内外の関係学術団体との連携
  5. その他、本会の目的を達成するため必要とされる事業

## 【第2章】会員

- 第4条 本会の会員は次のとおりとする。
1. 正会員：本会の目的に賛同し、所定の会費を納入する個人とする。
  2. 賛助会員：本会の目的に賛同し、所定の賛助会員費を納入する団体及び個人とする。
  3. 名誉会員：名誉会員は、原則として理事長あるいは学会長の経験者で66歳を超えたものから理事会が推薦し、評議員会で承認を得る。ただし、65歳で理事辞退の申し出があれば、理事会で推薦することができる。また、理事経験15年以上かつ学会運営ならびに学術活動などの学会への貢献度が非常に高い会員、もしくは幹事長または編集委員長を3期以上(9年間)務め、学会運営に大きく貢献した会員に対しては、理事会が推薦することができる。名誉会員は、理事会並びに評議員会に出席し、意見を述べることはできるが、議決権はない。
  4. 功労会員：功労会員は、原則として学会長を経験していない理事経験者で66歳を超えた者で、かつ学会への貢献度が高い会員の中から理事会が推薦し、評議員会で承認を得る。功労会員は評議員会に出席し、意見を述べることはできるが、議決権はない。

第5条 本会に入会しようとする者は、所定の手続きを経て当該年度の会費を添え本会事務局に申し込むものとする。

第6条 正会員及び賛助会員の年会費は別に定める。

第7条 会員は次の理由により、その資格を喪失する。

1. 退会
2. 除名

第8条 退会または除名は、以下の規約による。

1. 本会を退会しようとする者は、退会届けを本会

の事務局に提出し、事務局はこれを受理して退会を認める。未納の会費がある場合は全納しなければならない。ただし6月30日までに退会した場合は、その事業年度の会費の支払い義務を免除する。

2. 正当な理由なく会費を連続して2年間以上滞納した正会員並びに賛助会員は退会とみなす。ただし海外留学等で会費納入不能と認められた場合は、休会届けを提出することにより、休会中の会費を納入することなく、休会前後の本会員としての資格を継続させることができる。退会および休会届けの提出がなく、会費を2年間滞納した正会員並びに賛助会員には学会事務局から退会意思の有無につき確認を行う。
3. 本会の名誉を傷つけ、または本会の目的に反する行為のあった会員は、評議員会の承認を経て理事会がこれを除名することができる。

第9条 会員は本会の主催する学術集会等で発表、並びに学会誌に投稿することができる。

## 【第3章】役員等

第10条 本会に次の役員等をおく。

1. 理事長 1名
2. 副理事長 1名
3. 理事 20名前後
4. 常任理事 若干名
5. 学会長 1名
6. 監事 2名
7. 幹事 若干名
8. 評議員 若干名

第11条 本会の役員等は次の各項の規定によって選出する。

1. 理事長は理事会で理事の互選により選任する。
2. 理事は評議員会の中から理事会が推薦し、評議員会で承認を得る。
3. 理事長は理事の中から副理事長1名及び常任理事若干名を推薦し、理事会において委嘱する。
4. 監事は会員のなかから理事長が委嘱する。
5. 評議員は別に定める施行細則に従って、正会員の中から理事会が推薦し、評議員会で承認を得る。
6. 学会長は理事の中から理事会が推薦し、評議員会で承認を得る。
7. 幹事は理事長または常任理事が業務遂行のため委嘱する。幹事の業務を総括するため幹事長を置き、幹事長は評議員の中から理事会が推薦し、理事長が委嘱する。
8. 監事を除く役員は定年は66歳とする。定期評議員会時に66歳を過ぎている場合はその評議員会終了時に役員を辞任する。ただし役員は残任期

間を保有するものはその期間のみ役員として留  
まることができる。

第12条 本会の役員等は次の職務を行う。

1. 理事長は本会を代表し、会務を総括する。
2. 副理事長は理事長を補佐し、理事長が病気、事故などにより職務を遂行できない場合は、その間の理事長職務を代行する。
3. 常任理事は理事会において別に定めるところにより、本会の業務を分担執行する。
4. 理事は理事会を組織し、会則にしたがって会務を執行する。
5. 評議員は評議員会を組織し、会務について審議する。
6. 監事は会務及び会計を監査する。
7. 幹事は理事長または常任理事の命を受けてそれぞれの業務にあたる。
8. 学会長は年1回の定期学術集会を主催する。開催地、会場、会期、プログラム企画に関しては学会長に一任とする。

第13条 本会の役員等の任期は、次のとおりとする。

1. 理事長の任期は定時総会選任後から3年とし再任をしない。
2. 副理事長及び常任理事の任期は3年とし再任を妨げない。
3. 理事、評議員、幹事及び監事の任期は3年とする。再任を妨げない。
4. 学会長の任期は、前期定期学術集会終了の翌日から、その学会長の主催する定期学術集会終了の日までとする。

#### 【第4章】会議並びに委員会

第14条 本会の会を行うために、次の会議をおく。

1. 理事会
2. 評議員会
3. 総会

第15条 理事会は、次の規定にしたがって行う。

1. 定期理事会は年1回、定期学術集会の会期中に理事長が招集する。
2. 理事長は定期理事会開催2週間前までに書面で会議の目的となる事項を理事に通知しなければならない。
3. 理事の半数以上が出席しなければ理事会を開き議決することはできない。
4. 理事会の議長は理事長とする。
5. 監事、名誉会員並びに幹事は理事会に出席し、意見を述べることができるが、議決に加われない。
6. 理事長が必要と認めるときは、臨時理事会（通信理事会を含む）を招集することができる。

第16条 評議員会は、次の規定にしたがって開催する。

1. 定期評議員会は、定期学術集会の会期中に理事長が招集し、学会長が議長を務める。
2. 理事長は、評議員会開催2週間前までに書面で開催を評議員に通知しなければならない。
3. 評議員の3分の2以上が出席しなければ評議員会を開き議決することはできない。但し、書面で通知される当該議事について文書によってあらかじめ意志を表示した者は、これを出席者とみなす。
4. 理事長が必要と認めるときは、臨時評議員会（通信評議員会を含む）を招集することができる。

第17条 総会は次の規定にしたがって開催する。

1. 総会は正会員、名誉会員および功労会員をもって構成される。
2. 総会は、年1回、定期学術集会の会期中に理事長が招集し、学会長が議長を務める。
3. 次の各項にかかげる事項については、定期総会に報告して了承を受けるものとする。
  - 1) 事業報告及び収支決算書
  - 2) 事業計画及び収支予算書
  - 3) 理事会及び評議員会で必要と決めた事項
4. 理事長が必要と認めるときは、臨時総会を招集することができる。

第18条 本会は、その事業の円滑なる実施をはかるため、次の各項の規定にしたがって委員会を設置及び解散をすることができる。

1. 目的を達成するため必要に応じ、理事長及び常任理事は委員会を設けることができる。
2. 常任理事は担当する委員会の業務上必要な場合、正会員の中から委員を若干名選任できる。

#### 【第5章】経 理

第19条 本会の収支は次のとおりである。

1. 会費
2. 賛助会費
3. 事業に伴う収入
4. 資産から生じる収入
5. 寄付等その他の収入

第20条 本会の事業を遂行するために必要とされる経費は、前条の収入をもって支弁する。

第21条 本会の事業計画案及びこれに伴う毎事業年度の収支予算案は理事会が編成し、監事の監査の後、評議員会の議決を経て、総会に報告し、了承を受けるものとする。

第22条 本会の収支決算書は、毎事業年度終了後に理事会が作成し、監事の監査の後、評議員会の議決を経て、総会に報告し了承を受けるものとする。

第23条 本会に納入された会費はどのような理由があっても返還しない。

第24条 本会の事業年度は毎年4月1日から翌年の3月31日までとする。

### 【第6章】補 則

第25条 本会の会則を変更するには評議員会において出席者の過半数の議決を得なければならない。

第26条 本会の会則を施行するために必要とされる細則は、評議員会の議決をもって別に定める。

第27条 本会則は平成3年（1991年）年6月20日から施行する。  
本会則を改定し、平成26年（2014年）6月13日より施行する。  
本会則を改定し、平成29年（2017年）6月2日より施行する。  
本会則を改定し、令和2年（2020年）12月26日より施行する。  
本会則を改定し、平成7年（2025年）10月23日より施行する。

#### 常任理事の会務分担に関する施行細則

1. 常任理事は会計、編集（学会誌）、学術調査研究、広報などに関する会務を分担し、会計担当常任理事、編集担当常任理事、学術担当常任理事、広報担当常任理事などとして各々の業務を執行する。
2. 常任理事の会務には理事長の命を受けて幹事が若干名ずつそれぞれ分担して業務にあたる。
3. 理事長または常任理事は、各委員会の業務を総括するための委員会主務幹事を1名選任することができる。
4. 常任理事は必要に応じて、常任理事および委員による委員会（通信を含む）を開催することができる。
5. 理事長は必要に応じ、副理事長、常任理事、幹事長、委員会主務幹事による常任理事会（通信を含む）を開催することができる。

#### 会員の専門領域に関する施行細則

1. 会員はA（産婦人科）領域、B（小児科）領域、C（A、B領域以外）領域のいずれかの専門領域に属するものとする。

附則

この細則は令和7年（2025年）10月23日より施行する。

#### 評議員選出に関する施行細則

1. 評議員候補者は原則として以下の経歴を必要とする。  
(1) 卒後5年以上であること。

(2) 最近3年以上正会員であること。

2. 評議員候補者は以下の申請書類を総会の1か月前までに事務局に送付申請すること。

- (1) 履歴書
- (2) 業績目録
- (3) 推薦状

3. 評議員候補者の選考手続きは、幹事会が候補者条件の適格性を調査し、その結果を理事会に報告し、承認が得られた者につき評議員会の議決を得て、新評議員として総会に報告するものとする。

4. 申請書類記載上の注意事項

- (1) 履歴書、業績目録、推薦状は本学会専用紙を用いること。
- (2) 履歴書：学歴には必ず最終学歴を、研究歴は年度順に記載すること。
- (3) 業績目録：年代順に、本学会雑誌投稿規定中の「文献の記載」要領に従って記載すること。但し学会、研究会等の抄録は除く。
- (4) 推薦状：本学会評議員2名からの推薦状。

附則

この細則は令和2年（2020年）12月26日より施行する。

#### 学会誌に関する施行細則

1. 本学会の機関誌名を「日本産婦人科・新生児血液学会誌（The Japanese Journal of Obstetrical, Gynecological and Neonatal Hematology）」と称する。
2. 本学会誌は原則として毎年刊行する。

#### 会費に関する施行細則

1. 正会員は年会費10,000円を納入しなければならない。
2. 賛助会員は年会費50,000円とする。

附則

この細則は令和2年（2020年）12月26日より施行する。

# 日本産婦人科・新生児血液学会名誉会員および役員名簿

(敬称略、アイウエオ順)

## ●名誉会員

安達 知子	荒木 勤	池ノ上 克	石川 睦男	大賀 正一	大戸 斉	木下 洋	小林 隆夫
小林 浩	齋藤 滋	佐川 典正	佐藤 郁夫	鮫島 浩	白幡 聰	鈴木 重統	相馬 廣明
高橋 幸博	高山 雅臣	瀧 正志	多田 裕	中畑 龍俊	中林 正雄	畑 俊夫	原 寿郎
堀内 勁	前田 眞	牧野 恒久	増崎 英明	水上 尚典	宮崎 澄雄	吉岡 章	

## ●功労会員

池田 智明	石黒 精	伊藤 悦朗	金山 尚裕	小林 正夫	嶋 緑倫	杉村 基	西口 富三
西久保敏也	松田 義雄						

## ●監 事

池ノ上 克	白幡 聰
-------	------

## ●理 事 長

板倉 敦夫

## ●理 事

### A〔産婦人科〕領域

伊東 宏晃	桂木 真司	金井 誠	杉浦 真弓	杉山 隆	橘 大介	田畑 務	兵藤 博信
松永 茂剛	三浦 清徳	森川 守					

### B〔小児科〕領域

犬飼 岳史	江口真理子	長 和俊	中沢 洋三	野上 恵嗣	北東 功	細野 茂春	眞部 淳
-------	-------	------	-------	-------	------	-------	------

## ●幹 事

川口 千晴 (幹事長)	小田 智昭	落合 正行	中林 靖	二井 理文
----------------	-------	-------	------	-------

## ●編集委員

森川 守 (委員長)	松永 茂剛 (副委員長)	北東 功 (副委員長)	小田 智昭 (副委員長)	川口 千晴 (副委員長)			
長 和俊	細野 茂春	郷 勇人	長江 千愛	落合 正行	二井 理文	中林 靖	

## ●学術委員

野上 恵嗣 (委員長)	落合 正行 (副委員長)	二井 理文 (副委員長)					
小田 智昭	川口 千晴	郷 勇人	長江 千愛	中林 靖	北東 功	松永 茂剛	

## ●評 議 員

### A〔産婦人科〕領域

小川 博和	小川 正樹	小田 智昭	川口 龍二	小井戸 茂	小谷 友美	児玉 由紀	齊藤 理恵
杉 俊隆	瀬戸さち恵	芹沢麻里子	高倉 翔	竹田 善治	中村 永信	中林 靖	二井 理文
野平 知良	長谷川潤一	日高 庸博	夫 律子	牧野真太郎	水谷 靖司	吉岡 範人	吉松 淳
渡辺 尚							

### B〔小児科〕領域

石村 匡崇	今村 孝	臼倉 幸宏	荻原 建一	落合 正行	川口 千晴	郷 勇人	小町 詩織
白川 嘉継	白山 理恵	園田 素史	高橋大二郎	竹谷 健	武山 雅博	照井 君典	長江 千愛
藤岡 一路	前田 創	松尾 陽子	三井 哲夫	盛武 浩	山下 敦己		

### C〔A, B領域以外〕領域

玉井 佳子	藤田 浩
-------	------

# 日本産婦人科・新生児血液学会誌投稿規定

2023年6月9日 改定

1. 本誌への投稿は、共著者も含め、原則として本学会会員に限る。なお学部学生と初期臨床研修医では指導医の証明があればこの限りではない。
2. 原稿内容は産婦人科および新生児学領域における血液異常に関係する症例ならびに血液に関連する研究で、一般報文と学会発表論文に分類する。
3. 一般報文は、原著、症例報告、総説、速報、資料、雑報などとする。総説は原則として、編集委員会の依頼によるものとし、その著者は本学会会員に限定しない。学会発表論文は原著、症例報告とし、本学会学術集会抄録も兼ねる。(付記1参照)
4. 原著、症例報告、速報は、ともに他誌に未発表のものに限る。
5. 原著、症例報告、速報等、編集委員会からの依頼を除く総説は、編集委員会が依頼した査読者による査読を受ける。
6. 本学会への著作権移譲に同意しない原著、症例報告、速報、総説は、受理しない。
7. 原稿の採否は、編集委員会が決定する。受理した原稿は返却しない。
8. 原稿の掲載は原則として採択順とする。ただし学会発表論文は発表順とする。掲載料は別に定める。
9. 初校は著者校正とし、再校以後は編集委員会において行う。
10. 「一般報文」原稿送付先

〒573-1010  
大阪府枚方市新町2-5-1  
関西医科大学 医学部 産科学・婦人科学講座内  
日本産婦人科・新生児血液学会編集部  
編集長 森川 守 宛  
TEL : 072-804-0101  
FAX : 072-804-0122  
E-mail : mmamoru@hirakata.kmu.ac.jp

11. 「学会発表論文」原稿送付先は、日本産婦人科・新生児血液学会ホームページに記載されている学術集会演題登録要項に従う。

## ■付記1 論文の書き方

### 1. 一般報文

- (1) 学会雑誌に掲載する原著、症例報告、総説、速報、資料、雑報を指し、本学会学術集会での発表の有無は問わない。
- (2) 表紙には表題、著者名、所属（以上邦文および英文）、Key words（英語、原著5語以内、症例報告3語以内）、ランニングタイトル（邦文20字、英文7語以内）および別刷希望部数を記入すること。複数の所属がある場合には、筆頭著者の所属先から順に<sup>1)</sup>、<sup>2)</sup>…と著者名最後に上付きで表示し、所属機関欄には、1) ○○大学 ○○科、2) ××大学 ××科のように省略しない名称で記載すること。原著は邦文または英文とする。
- (3) 症例報告の筆者は、6名までとする。
- (4) 投稿の際は、原稿とともにコピー2部、原稿・図表ファイルを記録したCD-R等の電子媒体、cover letter（責任著者の自署による署名を加える）、別紙日本産婦人科・新生児血液学会雑誌の著作権に関する届出書（様式1）をスキャナ読み込みして添付する（責任著者の自署による署名を加える）。また投稿論文の著作権は日本産婦人科・新生児血液学会に委譲するものとする。
- (5) 本誌に投稿する際は、二重投稿でない旨とともに、最新版の厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守しているかについて、cover letter で明確に記載すること。もし必要が無いと判断した場合は、その理由をcover letter に明確に記載すること。
- (6) 論文の内容が臨床研究の場合は、1) 被験者からのインフォームドコンセント及び施設内倫理委員会（もしくはIRB等それに相当するもの）による研究計画の承認が得られていること、2) 動物実験の場合には施設のガイドラインに準拠していること、を論文中に明記すること。
- (7) 原稿（原著、症例報告等）の採否は、編集委員会が依頼した査読者の意見を参考に編集委員会が決定する。
- (8) 原著、症例報告、総説には要旨を添付する。原著の要旨は邦文および英文とする。
- (9) 原著は、緒言、対象と方法、成績、考察、文献、図表の順序とする。
- (10) 症例報告は、序文、症例、考察、文献、図表の順序とする。
- (11) 原稿はA4版横書き20字20行とし、原則としてワードプロセッサを用いて12ポイントで作成する。常用漢字と平仮名を使用して、学術用語は本学会および日本医学会の所定に従い、英語のつづりは米国式とする（例：center, estrogen, gynecology）。また、頁番号を原稿の下中央に挿入する。
- (12) 英文論文は、A4判用紙にダブルスペース25行12ポイントで作成する。英語のつづりは原則として米国式とする。
- (13) 表紙に筆頭著者が署名、捺印する。

- (14) 原稿の長さは下記を限度とする。  
 原 著：邦文論文は12,000字以内（図表を含む）、英文論文はA4判用紙30枚以内、（図表を含む）、要旨は邦文要旨400字以内、英文要旨250語以内とする。  
 症例報告：邦文の場合は6,000字以内（図表を含む）。英文要旨250語以内を添付。英文の場合はA4判用紙8枚以内（図表を含む）。邦文要旨400字以内を添付。  
 速 報：邦文は1,600字以内。英文はA4判用紙2枚以内。図あるいは表1枚は400字に換算する。
- (15) 外国人名、地名および薬剤名以外の学名はイタリック体を用いるかアンダーラインで明示する。単位、数量をあらわすにはm、cm、mm、mL、mg、%などを用い、数字はアラビア数字を用いる。薬品名は一般名での記載を原則とし、やむをえず登録商標名を使用する際は、最初は大きくし、商標名の末尾右肩に®をつける。
- (16) 投稿にあたり個人情報の取扱いは個人情報保護法を遵守すること。とくに症例報告においては患者のプライバシー保護の面から個人が特定されないよう、氏名、生年月日、来院日、手術日等を明記せず臨床経過がわかるように記述して投稿するものとする。また、対象となる個人（本人から取得が困難な場合保護者あるいは代諾者）からは同意を得ておくことが望ましい。
- (17) 論文について開示すべき利益相反状態があるときは、投稿時にその内容を明記する。利益相反状態の有無の基準は、日本産科婦人科学会の「利益相反に関する指針」運用細則（投稿規定細則を参照）による。
- (18) 図表は、原則としてB5版の用紙を用い、写真はB5版の台紙に貼付し、上下を明記する。図表および写真の説明は英文とし、表では上方、図および写真では下方に簡潔に記す。CD-R等の電子媒体に記録した写真データは、仕上がりの寸法で解像度350pixel/inchを目安に作成し、TIFF、JPEG形式で保存したものを使用すること。
- (19) カラーの図、写真を使用する場合にはその旨記載する。特に指定がなければ、白黒とする。
- (20) 引用文献は原則としてその数に制限はなく、本文中では引用部位の右肩に文献番号<sup>1) 2)</sup>…を付け引用順に末尾に一括し、次の形式に従い記載する。著者名は原則として全員を記載する。雑誌名は、その雑誌指定の略名がある場合はそれを用い、ない場合はIndex Medicusあるいは医学中央雑誌の収載誌略名を用いること。
- (21) 二次出版（secondary publication）に関しては、投稿規定細則2.に従う。

#### 〈論用例〉

- 1) Maki M, Kobayashi T, Terao T, Ikenoue T, Satoh K, Nakabayashi M, Sagara Y, Kajiwara Y, Urata M. Antithrombin therapy for severe preeclampsia: Results of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Thromb Haemost* 2000; 84: 583-92.

- 2) 白川嘉継, 白幡聡. 新生児の頭蓋内出血. *日産婦新生児血会誌* 2002; 11: 42-9.

#### 〈書籍例〉

- 1) Hawiger J. Adhesive interaction of blood cells and vessel wall. In: *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice.* Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Philadelphia: J.B. Lippincott 1987; 3-17.  
 2) 寺尾俊彦. 羊水塞栓症. 今日産婦人科治療指針 第2版. 武田佳彦, 武谷雄二編集. 医学書院, 東京, 1999; 286-7

#### 〈インターネットサイト〉

産科DICスコア. 日本産婦人科新生児血液学会, 2011 : <http://www.jsognh.jp/dic/> (資料にアクセスした日)

#### 〈注〉

1. 原則として投稿料は無料とする。ただし、規定を超えた長さの原稿、カラーページ、複雑な図または特別注文等は別に料金を徴収する。  
 2. 別刷は、有料とする。

#### 2. 学会発表論文

- (1) 本学会学術集会で一般演題として発表し、査読制を敷いている雑誌に掲載されることを希望する論文を指す。  
 (2) 本学会ホームページ「演題登録方法（学会発表論文）」に記載されている方法で応募する。  
 (3) 表紙には表題、著者名（以上邦文および英文）、所属（邦文）、Key words（英語3語以内）、原著は邦文とする。複数の所属がある場合には、筆頭著者の所属先から順に<sup>1), 2)</sup>…と著者名最後に上付きで表示し、所属機関欄には、1) ○○大学 ○○科、2) ××大学 ××科のように省略しない名称で記載すること。  
 (4) 症例報告の筆者は、6名までとする。  
 (5) 最新版の厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守しているか、個人登録票でチェックすること。  
 (6) 論文の内容が臨床研究の場合は、1) 被験者からのインフォームドコンセント及び施設内倫理委員会（もしくはIRB等それに相当するもの）による研究計画の承認が得られていること、2) 動物実験の場合には施設のガイドラインに準拠していること、を論文中に明記すること。  
 (7) 原稿の採否は編集委員会が依頼した査読者の意見を参考に、編集委員会が決定する。  
 (8) 掲載不可と判定されても学会抄録として採択された場合には、学術集会に発表可能である。  
 (9) 図表は白黒とし、本文中に適当な箇所1枚以上加えることが望ましい。  
 (10) フォントは日本語：MSP明朝 英数字：Times New Romanを使用し、テンプレートで指定されたポイントで作成する。常用漢字と平仮名を使用して、学術用語は本学

会および日本医学会の所定に従い、英語のつづりは米国式とする（例：center, estrogen, gynecology）。テンプレートに入るように記載し、枠をずらしたりしてはならない。

- (11) 外国人名、地名および薬剤名以外の学名はイタリック体を用いるかアンダーラインで明示する。単位、数量をあらわすにはm、cm、mm、mL、mg、%などを用い、数字はアラビア数字を用いる。薬品名は一般名での記載を原則とし、やむをえず登録商標名を使用する際は、最初は大文字とし、商標名の末尾右肩に®をつける。
- (12) 投稿にあたり個人情報の取扱いは個人情報保護法を遵守すること。とくに症例報告においては患者のプライバシー保護の面から個人が特定されないよう、氏名、生年月日、来院日、手術日等を記載せず臨床経過がわかるように記述して投稿するものとする。また、対象となる個人からは同意を得ておくことが望ましい。
- (13) 論文について開示すべき利益相反状態があるときは、投稿時にその内容を明記する。利益相反状態の有無の基準は、日本産科婦人科学会の「利益相反に関する指針」運用細則による。
- (14) 引用文献数は、論文に直接関係のある5-6編にとどめるのが望ましい。本文中では引用部位の右肩に文献番号<sup>1) 2)</sup>…を付け引用順に末尾に一括し、次の形式に従い記載する。著者名は3名以内は全員、3名を超える場合は3名まで記載し、以下は、他、あるいはet alと記載する。雑誌名は、その雑誌指定の略名がある場合はそれを用い、ない場合はIndex Medicusあるいは医学中央雑誌の収載誌略名を用いること。

#### 〈論文例〉

- 1) Maki M, Kobayashi T, Terao T, et al. Antithrombin therapy for severe preeclampsia: Results of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Thromb Haemost* 2000; 84: 583-92.
- 2) 白川嘉継, 白幡 聡. 新生児の頭蓋内出血. *日産婦新生児血会誌* 2002; 11: 42-9.

#### 〈書籍例〉

- 1) Hawiger J. Adhesive interaction of blood cells and vessel wall. In: *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice.* Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Philadelphia: J.B. Lippincott 1987; 3-17.
- 2) 寺尾俊彦. 羊水塞栓症. 今日産婦人科治療指針 第2版. 武田佳彦, 武谷雄二編集. 医学書院, 東京, 1999; 286-7.

#### 〈インターネットサイト〉

- 1) 産科DICスコア. 日本産婦人科新生児血液学会, 2011: <http://www.jsoghn.jp/dic/> (資料にアクセスした日)

#### 〈注〉

1. 原則として投稿料は無料とする。

#### 投稿規定細則

1. 日本産科婦人科学会「利益相反に関する指針」運用細則 [http://jsog.umin.ac.jp/COI\\_1.pdf](http://jsog.umin.ac.jp/COI_1.pdf)
2. 日本産婦人科・新生児血液学会雑誌は、産婦人科・新生児領域の血液分野の治療や研究向上のため、異なった分野や領域の外国学術誌に英文（他の外国語も可）で掲載された学術論文を本学会会員に広く普及することを目的として、二次出版（secondary publication）論文を掲載する。
  - (1) 他誌に掲載された学術論文を二次出版（secondary publication）するための投稿規定
    - 1) 一次出版論文が対象とする主な読者が、本誌のそれとは異なること。
    - 2) 二次出版が産婦人科・新生児血液分野にとって有益と考えられ、結果や解釈が一次出版論文の内容を忠実に反映していること。
    - 3) 著者は一次出版を行った学術誌の編集責任者より二次出版に関する承諾を得て、承諾書とそのコピー2部を投稿原稿に添付すること。
    - 4) 一次出版論文の著者全員の署名を記載した「二次出版のための投稿承諾書」（様式自由）とそのコピー2部を投稿原稿に添付すること。
    - 5) 一次出版論文の別刷3部（コピーも可）を投稿原稿に添付すること。
    - 6) 投稿原稿の表紙に二次出版を目的としたものである旨を明記すること。
    - 7) また脚注に一次出版論文の著者、タイトル、掲載雑誌名、巻数、号数、頁、年号を明記すること。
    - 8) 一次出版論文は外国の学術雑誌に外国語で記載されて掲載されたものに限り、国内の学術雑誌に掲載された外国語論文は認めない。
    - 9) 本誌に掲載された二次出版論文の著作権は本学会に帰属する。
    - 10) 他の規定は本誌投稿規程に従うこと。
  - (2) 他誌へのSecondary Publication 実施要綱
    - 1) 日本産婦人科・新生児血液学会誌の掲載論文を外国の学術誌へSecondary Publicationを希望の場合は、日本産婦人科・新生児血液学会誌の編集部へその旨連絡すること。
    - 2) 投稿の際は、著者は投稿論文が二次出版（secondary publication）であることを記載し、英文原稿を本誌編集部へ送付すること。
    - 3) Secondary Publication は、初出論文発表から少なくとも1週間以上の期間をおき、初版の優先性を尊重すること。
    - 4) Secondary Publication の論文は、日本語から外国語への言語変換のみで、加筆/修正/変更は行わないこと。
    - 5) Secondary Publicationの論文タイトルページにて、その論文の内容がすでに掲載されたものである旨を明記し、初出論文を文献として記載すること。

---

# 日本産婦人科・新生児血液学会誌

The Japanese Journal of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology

第35巻 第2号

2026年3月 発行

発行 日本産婦人科・新生児血液学会

The Japan Society of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology

事務局 産業医科大学小児科学教室内

〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

TEL 093-691-7254(直通) FAX 093-691-9338

---





# サイエンスを もっと身近に

すこやかな日本の未来を信じて。  
私たちは人々に寄りそいながら、  
革新的な医薬品を生みだします。

**患者さんの生活を大きく変える  
ブレークスルーを生みだす。**

ファイザーの事業の中心にいるのは、患者さんをはじめとした人々。  
私たちは、人々のよりすこやかな未来に貢献します。



ファイザー日本法人  
公式ウェブサイトはこちら

## 患者様の想いを見つめて、 薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。  
病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。  
私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、  
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合っていたいと思います。  
治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。  
病気を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。  
「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ



エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。



## 牛乳たんぱく質の消化負担を母乳に近づけた 「母乳のようにやさしいミルク」です。

全国13大学20施設で大規模な哺育試験を実施し、栄養学的な有用性を確認しています。\*

※第97回日本小児科学会にて発表

### E赤ちゃんの特長

- ① すべての牛乳たんぱく質をペプチドとすることで、ミルクのアレルゲン性を低減し、乳幼児の消化負担に配慮
- ② 当社独自の製造方法により、風味良好なペプチドを配合
- ③ 母乳に含まれるラクトフェリン(消化物)、ルテイン、3種類のオリゴ糖など、母乳に近づけた成分組成
- ④ DHAとアラキドン酸を、日本人の母乳と同じ比率(2:1)で配合
- ⑤ 乳糖主体の糖組成で、浸透圧も母乳と同等

ママたちの投票で選ばれました /  
☆2016年マザーズセレクション大賞受賞☆



大缶 800g



エコらくパックつめかえ用  
800g(400g×2個)

森永 **E赤ちゃん** 0ヵ月~1歳頃まで

\*本品はすべての牛乳たんぱく質を消化してありますが、  
ミルクアレルギー疾患用ではありません。

GnRHアンタゴニスト  
劇薬 処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

**レルミナ<sup>®</sup>錠 40mg**

RELUMINA Tablets 40mg (レルゴリクス) (注)注意-医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報等については電子添文をご参照ください。

製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]  
**あすか製薬株式会社**  
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売元  
**武田薬品工業株式会社**  
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2023年4月作成

赤ちゃんのことをいちばんに考えた  
オーダーメイドの矯正ヘルメット

**baby band**

販売名: ベビーバンド3 一般的名称: 頭蓋形状矯正ヘルメット 医療機器承認番号: 30500BZX00071000

株式会社 **Berry**

〒113-0034

東京都台東区元浅草三丁目7番1号 住友不動産上野御徒町ビル

製品に関する  
お問い合わせはこちら



Seprafilm  
ADHESION BARRIER

承認番号20900BZY00790000

高度管理医療機器 保険適用



癒着防止吸収性バリア

# セプラフィルム®

ヒアルロン酸ナトリウム/カルボキシメチルセルロース癒着防止吸収性バリア

- 禁忌・禁止を含む使用上の注意等については電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元(輸入) **バクスター・ジャパン株式会社**  
東京都港区芝浦三丁目4番1号グランパークタワー30階

発売元  
文献請求先  
及び問い合わせ先



**科研製薬株式会社**

〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号  
医薬品情報サービス室

JP-AS30-220198 V3.0  
SPF08CP (2024年1月作成)



## Fuji Women's Site

### 会員制サイトのご案内

### ぜひ先生方のご診療にお役立てください

#### 産婦人科の医療活動をサポート

#### Fuji Women's Site

サイトURL



<https://www.fuji-women.jp/>

女性医学

周産期

産婦人科領域の4つのカテゴリを中心に  
専門医の医療活動を支援いたします

生殖

腫瘍

主なコンテンツ



セミナー  
関連

Web講演会や共催セミナーのご案内を各領域毎に一覧でお届けします



アーカイブ配信

過去の講演会や共催セミナーをアーカイブ配信で各領域毎にご視聴いただけます



情報誌

「産婦人科navi」[RaShiKu]  
[FUJI Infertility Menopause News]  
[FUJI Ovarian Cancer Latest Articles]  
などの情報誌をPDFデータで収録



製品情報

アリッサ、エフメム、プロウパス、  
ウトログスタン、ドキシルなど、  
製品のラインナップをデータ  
ベース管理



mini  
レクチャー

各種疾患に関する基本～診療のコツや治療について、ご専門の先生にショート動画で解説いただいています



診療  
サポートツール

患者向け指導箋や患者説明用資料などを疾患・製品・用途から検索・閲覧をすることができます

**富士製薬工業株式会社**

(本社) 〒102-0075 東京都千代田区三番町5番地7  
TEL: 03-3556-3344 (代表) FAX: 03-3556-4455 (代表)  
<https://www.fuji-pharma.jp>

血液凝固阻止剤

# アコアラン® 600 静注用 1800

600国際単位、1800国際単位／バイアル

ACOALAN® Injection アンチトロンビン ガンマ(遺伝子組換え)静注用

生物由来製品 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
(注意:医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

※効能又は効果、用法及び用量、  
禁忌を含む注意事項等情報については  
電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元

**協和キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-9-2

販売元

一般社団法人

**JB 日本血液製剤機構**

東京都港区芝浦3-1-1

ACO-202403

[文献請求先及び問い合わせ先]

日本血液製剤機構 くすり相談室 〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-1 医療関係者向け製品情報サイト <https://www.jbpo.or.jp/med/di/>

病気だけでなく、  
創薬の常識にも立ち向かう。  
未知のイノベーションで、  
病気より先に未来へ行く。  
できそうもない薬でなければ  
私たちが生み出す意味はない。

創造で、想像を超える。



**中外製薬**

Roche ロシュグループ





## Better Health, Brighter Future

タケダは、世界中の人々の健康と、輝かしい未来に貢献するために、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業として、革新的な医薬品やワクチンを創出し続けます。

1781年の創業以来、受け継がれてきた価値観を大切に、常に患者さんに寄り添い、人々と信頼関係を築き、社会的評価を向上させ、事業を発展させることを日々の行動指針としています。

武田薬品工業株式会社  
[www.takeda.com/jp](http://www.takeda.com/jp)



抗TFPIモノクローナル抗体

# アレモ<sup>®</sup>皮下注

15mg	薬価基準収載	
60mg	薬価基準収載	発売中
150mg	薬価基準収載	発売中
300mg	薬価基準未収載	

Alhemo<sup>®</sup> Subcutaneous Injection コンシズマブ(遺伝子組換え)  
生物由来製品、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

- 効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む  
注意事項等情報等については電子化された  
添付文書をご参照ください。



製造販売元〈資料請求先〉

**ノボ ルディスク ファーマ株式会社**

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1  
[www.novonordisk.co.jp](http://www.novonordisk.co.jp)

JP25AHM00063  
(2025年6月作成)

TERUMO

スプレーなら、狙いやすい

癒着防止吸収性バリア

Ad Spray

一般的名称:癒着防止吸収性バリア 販売名:アドスプレー 医療機器承認番号:22800BZX00234

製造販売業者 テルモ株式会社 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2-44-1 www.terumo.co.jp

TERUMO、Ad Sprayはテルモ株式会社の商標です。  
テルモ、アドスプレーはテルモ株式会社の登録商標です。  
© テルモ株式会社 2016年 5月

# 持続可能な 社会を実現する。

プラルトでオフセット印刷する「すべての商品」は、  
環境に配慮した水なし印刷方式を採用しています。

学会誌も水なし印刷方式で印刷しました

**PRART** 株式会社 プラルト <https://www.prart.co.jp/>

広告企画/グラフィックデザイン/Web制作/SNS広告/映像制作/アクリル製飛沫感染予防板制作/抗菌印刷/  
商業印刷物全般/イベント企画/出版・編集/ロゴマーク制作/サイン/ノベルティ制作/アクリルグッズ制作

【松本本社】〒399-0033 長野県松本市大字笹賀 5985 TEL 0263-28-8000 FAX 0263-29-0292

【東京営業所】〒150-0002 東京都渋谷区渋谷 3-6-1 イースト渋谷ビル 2F TEL 03-6455-3811

【安曇野営業所】〒399-8205 長野県安曇野市豊科 4487-1 TEL 0263-73-5757





