



先天性無フィブリノゲン血症

—妊娠・分娩管理を中心に—

小林 隆夫*1, 寺尾 俊彦*1, 高松 純樹*2

Congenital Afibrinogenemia : Prenatal and Peripartum Management

Takao KOBAYASHI*1, Toshihiko TERAO*1 and Junki TAKAMATSU*2

Key words : congenital afibrinogenemia, fibrinogen infusion, spontaneous abortion, placental abruption, successful delivery

はじめに

フィブリノゲンは血液凝固過程の最終段階に関与する因子で、トロンビンの作用でフィブリンモノマーとなり、さらに活性型第 XIII 因子の触媒をうけ、安定化フィブリンを形成する。フィブリノゲンには量的異常と質的異常がみられるが、前者の先天性無（低）フィブリノゲン血症は常染色体劣性遺伝、後者の異常フィブリノゲン血症は常染色体優性遺伝である。先天性無フィブリノゲン血症は Rabe & Solomen の報告¹⁾以来、すでに世界で 150 例以上の報告がみられる。無フィブリノゲン血症は新生児期に臍帯出血や頭血腫増大をきたし、死亡することが多い。以後は外傷に起因する重篤な出血が惹起され、創傷治癒障害もみられる。異常フィブリノゲン血症では、臨床症状は無症状のものから出血や血栓を伴うものまでさまざまである。

フィブリノゲンは分娩時の止血に必須の物質

であるとともに、妊娠の維持にとっても必須の物質である。無フィブリノゲン血症では、補充療法なしでは全例流産してしまうが、低または異常フィブリノゲン血症では、流産例や常位胎盤早期剥離の報告が多いものの、分娩例もみられる。われわれは、3 症例の無フィブリノゲン血症患者の 4 分娩を経験し^{2)~4)}、無フィブリノゲン血症のみならず低または異常フィブリノゲン血症も含めた妊娠・分娩管理指針を確立したので紹介する⁵⁾。

遺伝子解析

フィブリノゲンは、肝実質細胞で合成・分泌される分子量 34 万の巨大糖タンパク質である。その構造は、 $A\alpha$ 、 $B\beta$ 、 γ という 3 種類のペプチド鎖が S-S 結合して形成される半分子 ($A\alpha$ - $B\beta$ - γ) が、2 個さらに S-S 結合した化学的 2 量体 ($A\alpha$ - $B\beta$ - γ)₂ として血漿中に約 3 mg/ml

*1 浜松医科大学産婦人科 [〒 431-3192 浜松市半田町 3600 番地]

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine [3600 Handa-cho, Hamamatsu City, Shizuoka 431-3192 Japan.] TEL: 053-435-2309 FAX: 053-435-2308 e-mail: tkoba@hama-med.ac.jp

*2 名古屋大学医学部輸血部 [〒 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞 65]

Department of Blood Transfusion, Nagoya University School of Medicine [65 Tsurumai, Showa, Nagoya 466-8550 Japan.]

の濃度で存在している⁶⁾。フィブリノーゲンの3本鎖(A α , B β , γ 鎖)を規定する遺伝子は、第4染色体長腕の遠位側1/3に互いに近接して配置されている。

近年、無フィブリノーゲン血症患者の遺伝子解析が進み、3本鎖それぞれの subunits の変異が明らかにされた。A α 遺伝子の欠失 (11 kb)⁷⁾ や点変異⁹⁾、B β 遺伝子の点変異¹⁰⁾、 γ 遺伝子の点変異^{11)~13)} などである。フィブリノーゲンはその立体構造、とくに3本鎖による dimer 構造が肝実質細胞からの分泌には必須のようである。したがって、遺伝子上の変異により必要な立体構造がとれないと成熟したフィブリノーゲン分子が合成されず、肝細胞から分泌されないものと考えられている。

症 例

当科において妊娠・分娩管理を行った先天性無フィブリノーゲン血症患者は3症例である。3症例とも名古屋大学医学部附属病院血液内科において非妊時の管理を受け、妊娠が判明してから当科に紹介されたが、それぞれに血縁関係はない。まず3症例を呈示する。

症例1: 34歳, 主婦。愛知県豊橋市在住。

出生: 正常分娩。分娩時母体出血量は正常。

生後5日目: 軽度臍出血。

3~4歳頃より: 時々口唇より出血していたが、自然止血す。

12歳頃より: 時々関節痛と発熱を繰り返す。

15歳: 初経。当初は持続が10日間で、量も多量であったが、その後次第に少なくなり、中等量となる。月経周期は37~40日、持続期間は6~7日。

18歳: 血中フィブリノーゲン値が0 mg/dl であることより、先天性無フィブリノーゲン血症と診断された。診断後は、何らかの受傷の度にフィブリノーゲンの輸注を受けていた。

24歳 (1973年5月): 結婚。

31歳 (1980年2月): 自然流産 (妊娠2ヵ月)。

32歳: 2回目の妊娠。最終月経は、1980年12月17日より5日間。1981年2月6日、子宮内に胎嚢を認めるも性器出血あり。フィブリノーゲン1g 静注により止血す。翌2月7日の血中フィブリノーゲン値は31 mg/dl。2月17日、再び性器出血あり。フィブリノーゲン1g 静注により止血したが、2月25日子宮内の胎嚢が消失したため子宮内容清掃術を施行。内容物に正常絨毛が確認された。

34歳: 3回目の妊娠 (case 1)²⁾。最終月経は、

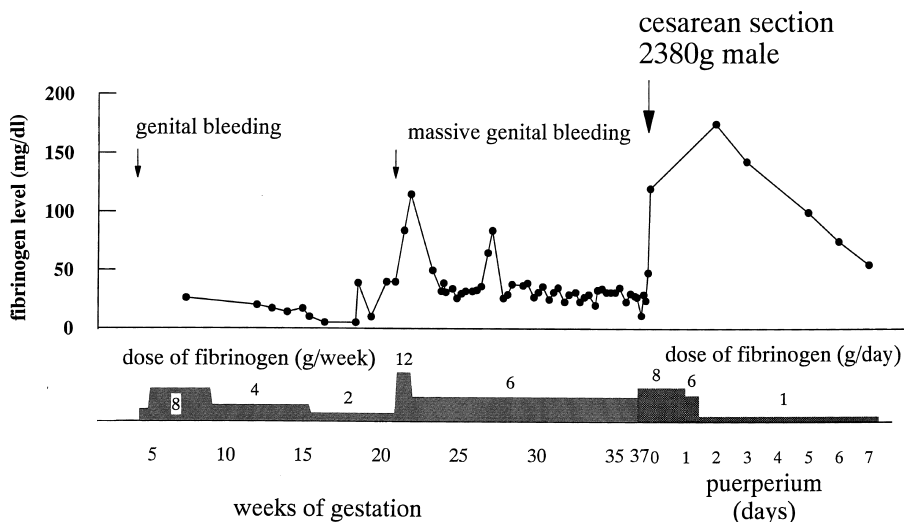


Fig. 1 Perinatal course of case 1

1982年8月30日より5日間、10月4日(妊娠5週1日)、子宮内に胎嚢を認めるも性器出血あり。フィブリノゲン3g静注により止血す。以降、フィブリノゲン8g/週の輸注を継続す。フィブリノゲン投与量は、妊娠9週後半より4g/週、妊娠15週前半より2g/週と漸減していった。その間の血中フィブリノゲン値は5~40mg/dlであったが、特に性器出血はなかった。妊娠21週、血中フィブリノゲン値は40mg/dlであったが、突然大量の性器出血出現。輸注フィブリノゲン量を12g/週と増量したところ止血した。止血時の血中フィブリノゲン値は84mg/dlであった。妊娠22週前半より輸注フィブリノゲン量を6g/週、血中フィブリノゲン値を20~40mg/dlに維持し、性器出血は見られなかった。妊娠37週1日、子宮収縮と性器出血が出現したため、フィブリノゲン輸注を施行しながら帝王切開術にて2,380gの男児を分娩した。臍帯静脈血中のフィブリノゲン値は55mg/dlであった(Fig. 1)。

症例2: 28歳, 主婦。愛知県豊川市在住。

出生: 正常分娩。分娩時母体出血量は正常範囲。

臍帯脱落時: 大量に出血。

7歳: 幼少時より紫斑傾向がみられ, 先天性無

フィブリノゲン血症と診断。

10歳: 抜歯時の大量出血。

14歳: 初経。月経は、持続が10~14日間で、量も多量であったが、月経時のフィブリノゲン輸注により中等量となる。

18歳: 関節血腫, くも膜下出血。

23歳: 卵巣出血。出血に対してはその都度フィブリノゲン輸注により止血が図られた。

27歳(1990年9月): 結婚。

27歳(1990年12月): 自然流産(妊娠6週頃)。

28歳(1991年2月): 自然流産(妊娠6週頃)。

28歳: 3回目の妊娠(case 2-1)³⁾。最終月経は、1991年7月2日より5日間。妊娠4週2日管理入院となり、フィブリノゲン4g/週の輸注を開始。以後血中フィブリノゲン値が60mg/dl以上になることを目安に妊娠6週より7g/週、妊娠15週より10g/週と増量した。妊娠24週には14g/週に増量したが、血中フィブリノゲン値が120~140mg/dlとなったため、妊娠27週に再び10g/週と減量、以後この投与量を維持した。妊娠中の胎児発育は順調であった。妊娠36週6日、自然に陣痛発来(陣発)したため経陰分娩を予定したが、深夜(妊娠37週0日)、大量の性器出血と激痛が起こり、常位胎盤早期

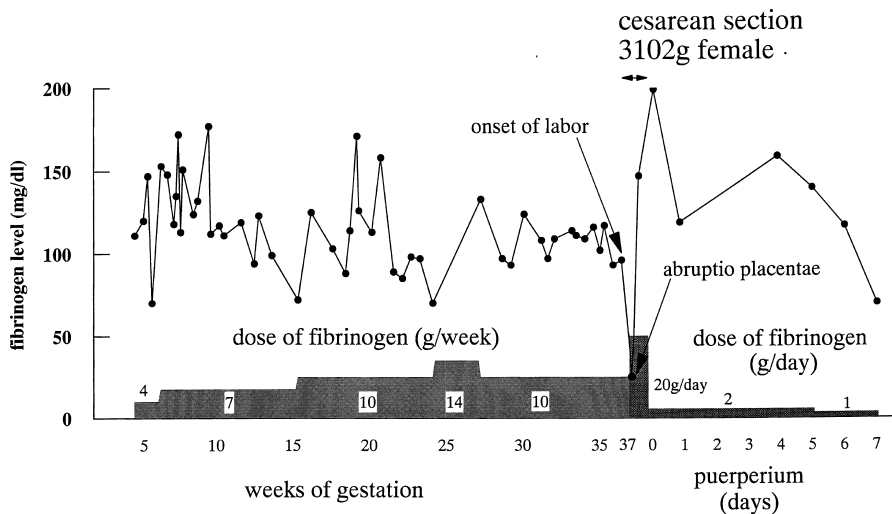


Fig. 2 Perinatal course of case 2-1

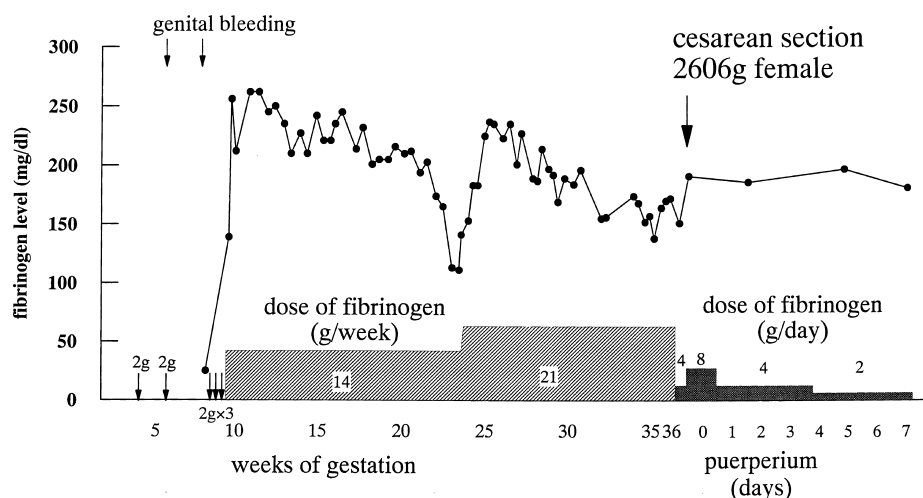


Fig. 3 Perinatal course of case 2-2

剝離（早剝）を発症。直ちに緊急帝王切開を施行し、3,102 gの女児を娩出した。胎盤面積の1/3に早剝所見を認めた。血中フィブリノゲン値は、陣発前は96 mg/dlであったが、早剝診断時には33 mg/dlにまで低下していた。術前、術中に各10 gのフィブリノゲンが輸注され、血中フィブリノゲン値は術中147 mg/dl、術直後199 mg/dlに増加し、その後何ら異常出血を認めなかった。臍帯静脈血中フィブリノゲン値は18 mg/dlであった (Fig. 2)。

34歳：4回目の妊娠 (case 2-2)⁴⁾。最終月経は、1998年5月20日より5日間。本人が妊娠したという自覚がまったくなく、6月27日からの性器出血を月経と思い、通常のように2 gのフィブリノゲンを輸注するも止血しなかった。再び同量のフィブリノゲンを輸注しても依然として出血が続くので当科受診、妊娠が判明し、入院となった。入院時は妊娠8週2日、血中フィブリノゲン値は25 mg/dlであった。入院後は連日フィブリノゲン2 gを輸注し、3日(フィブリノゲン6 g投与)で止血した。止血時の血中フィブリノゲン値は139 mg/dlであった。以後血中フィブリノゲン値を100 mg/dl以上に保つようにフィブリノゲン投与量を調節(14 g/週→21 g/週)したが、切迫早産のため子宮収縮が頻

回になると血中フィブリノゲン値の低下が早かった。また、妊娠中の胎児発育は順調であった。本人の希望が強いため1999年2月10日、妊娠36週5日にて選択的帝王切開を施行し、2,606 gの女児を娩出した。臍帯静脈血中フィブリノゲン値は56 mg/dlであった (Fig. 3)。

症例3：27歳，主婦。岐阜県可児市在住。

出生：正常分娩。分娩時母体出血量は正常範囲。

臍帯脱落時：大量に出血。この時点で本症と診断された。

14歳：初経。初経時より月経毎にフィブリノゲン2 gの輸注をうけている。

23歳 (1994年6月)：結婚。

26歳 (1997年5月)：自然流産 (妊娠6週)。

27歳：2回目の妊娠 (case 3)⁴⁾。最終月経は、1998年5月20日より5日間。今回は妊娠4週で妊娠が判明したため、早速、フィブリノゲン2 gの輸注を週2回で開始したところ性器出血はまったくみられなかった。以後の管理は血中フィブリノゲン値を100 mg/dl以上に保つようにフィブリノゲン投与量を調節(12 g/週→21 g/週)し、切迫早産以外は母児ともに順調に経過した。妊娠29週5日に前医より当科に転院して管理し、切迫早産に対しては塩酸リトドリ

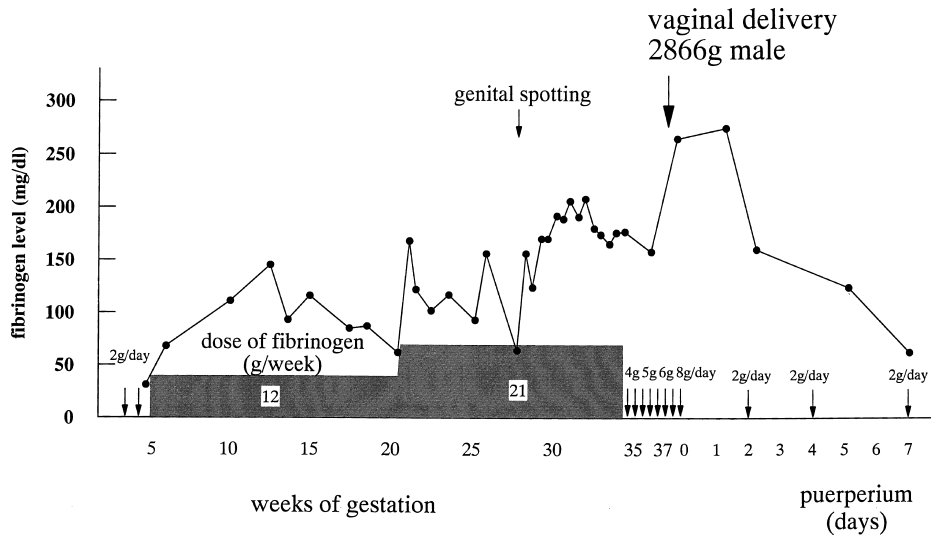


Fig. 4 Perinatal course of case 3

ン点滴を施行した。36週から頸管熟化を図り、妊娠37週0日に陣痛を誘発し、2,866gの男児を経膣分娩した。陣痛誘発前の血中フィブリノゲン値は265 mg/dlと充分量であったが、分娩経過中は常位胎盤早期剝離に備え、さらに8gのフィブリノゲンを持続点滴しながら臨み、無事分娩を終了した。分娩時出血量は660 ml、臍帯静脈血中フィブリノゲン値は87 mg/dlであった (Fig. 4)。

症例から得られたこと

われわれが経験した無フィブリノゲン血症患者3症例、4分娩のそれぞれの妊娠経過を Fig. 1~4 に、またそれぞれの比較を Table 1 に示す。われわれは、流産、選択的帝王切開、常位胎盤早期剝離(緊急帝王切開)、そして経膣分娩と経験できたので、無フィブリノゲン血症患者の妊娠・分娩管理指針を確立することができた。なおこの指針は、低または異常フィブリノゲン血症患者にもあてはまるものである。

① 出生時に関して: 全例正常分娩で出生。臍帯脱落時に出血したので補充療法は必要であった。

② 出血傾向に関して: 紫斑, 口腔内出血, 抜歯時の出血, 関節血腫, くも膜下出血, 卵巣出血等出血傾向あり。出血に対してはその都度フィブリノゲン輸注(または輸血)により止血。

③ 月経に関して: 過多月経であったが, 月経時のフィブリノゲン輸注により軽減。

④ 妊娠成立に関して: 自然排卵で, 着床も可能。とくにフィブリノゲンを必要としない。

⑤ 流産に関して: 3症例で5回流産(妊娠6~8週)。フィブリノゲン補充療法なしでは全例流産。フィブリノゲン輸注を5週以前に行えば, 出血もなく妊娠は継続するが, 5週以降では出血がみられた。なおフィブリノゲン1g輸注症例では流産がみられ, 2g輸注症例では全例妊娠が継続した。

⑥ 切迫早産に関して: 子宮収縮が頻回になったり, 感染症を併発するとフィブリノゲンの消費が亢進した。また, 妊娠経過とともにフィブリノゲン消費が亢進するので, フィブリノゲン投与量を増量しなければならない。

⑦ 常位胎盤早期剝離に関して: 症例1では, 妊娠21週時突然大量の性器出血出現。外出血型の早剝と考えられる。この時の血中フィブリノゲン値は40 mg/dl, 止血時は84 mg/dlであっ

Table 1 Summary of our 3 cases and 4 deliveries with congenital afibrinogenemia

Case	Parity	Age at delivery	Date at delivery (WG)	Mode of delivery	Birth weight (g)	Sex	Apgar score	Placental weight (g)	Blood loss (ml)	Start of Fbg iv (WG)
1	0-0-3-0	34	5/18/83 (37)	C/S	2,380	M	9 (10)	490	645	5
2-1	0-0-2-0	28	3/17/92 (37)	C/S	3,102	F	3 (9)	680	2,000*	4
2-2	1-0-2-1	34	2/10/99 (36)	C/S	2,606	F	8 (9)	570	1,260*	5
3	0-0-1-0	27	3/24/99 (37)	VD	2,866	M	9 (9)	600	660	4

Case	Bleeding in early gestation	Total Fbg administration (g)	Fbg level before delivery (mg/dl)	Fbg level of cord blood (mg/dl)	Complication
1	+	199	120	55	massive bleeding (21WG)
2-1	none	342	96# 33##	18	preterm labor placental abruption
2-2	+	541	191	56	preterm labor
3	none	480	265	87	preterm labor

Parity is expressed as number of term deliveries-number of preterm deliveries-number of abortions-number of living children, WG: weeks of gestation, C/S: cesarean section, VD: vaginal delivery, M: male, F: female, Apgar score is expressed as at one minute (at 5 minutes), Fbg: fibrinogen, iv: intravenous injection, *: blood loss including amniotic fluid, #: Fbg level before onset of labor, ##: Fbg level when placental abruption was diagnosed

た。症例2では、自然陣痛発来後強い子宮収縮とともに早剥が発症した。陣痛発来前、発症直後の血中フィブリノゲン値はそれぞれ96 mg/dl, 33 mg/dlであった。本症例ではフィブリノゲンの持続点滴を施行していなかった。

⑧分娩に関して: 選択的帝王切開2回、早剥(緊急帝王切開)、経膈分娩を経験した。帝王切開施行時、血中フィブリノゲン値は120 mg/dl以上であれば問題なかった。自然陣痛発来時の血中フィブリノゲン値は、早剥例で96 mg/dl、経膈分娩成功例で265 mg/dlであった。陣痛によりフィブリノゲンの消費が亢進するので、フィブリノゲンの持続点滴を行い、充分量のフィブリノゲンを補充する必要がある。

⑨産褥期に関して: 血中フィブリノゲン値と産褥期出血量に応じてフィブリノゲン投与量を1~2 g/日と減量しながら、産褥2週目頃まで投与した。全例とも正常経過であった。

⑩新生児に関して: 児の臍帯血フィブリノゲン値は18~87 mg/dlと正常児に比べ低値であったが、全員ヘテロで健在である。補充療法の必要はなかった。

胎盤の染色

症例2の第2回目の分娩時、同意を得た上で予定帝王切開時に得られた胎児附属物の新鮮凍結切片を用い、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色およびフィブリン染色を行った。用いた抗体は、mouse IgG anti-human fibrin (American Diagnostica Inc., USA, 100倍希釈)、biotinylated goat IgG fraction anti-mouse IgG (Dakopatts A/S, Denmark)で、streptoavidin-peroxidase kit (Dakopatts A/S, Denmark)を用いたABC法で行った。陽性所見は褐色を呈する。

その結果、胎盤内に硝子化を伴った小さな梗塞巣とフィブリノイド沈着が散在していた。絨毛は肥厚し一部に線維化がみられ、syncytial knotも散在、卵膜には軽度の炎症性細胞の浸潤



Fig. 5 HE staining of the placenta in case 2-2 (fresh frozen tissue, ×33)
D: decidua, F: fibrinoid layer, V: vill

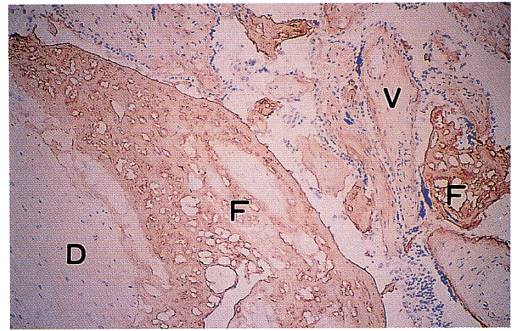


Fig. 6 Fibrin staining of the placenta in case 2-2 (fresh frozen tissue, ×33)
Brown reaction products show the fibrinoid layer and fibrin deposition in the intervillous space.
D: decidua, F: fibrinoid layer, V: vill

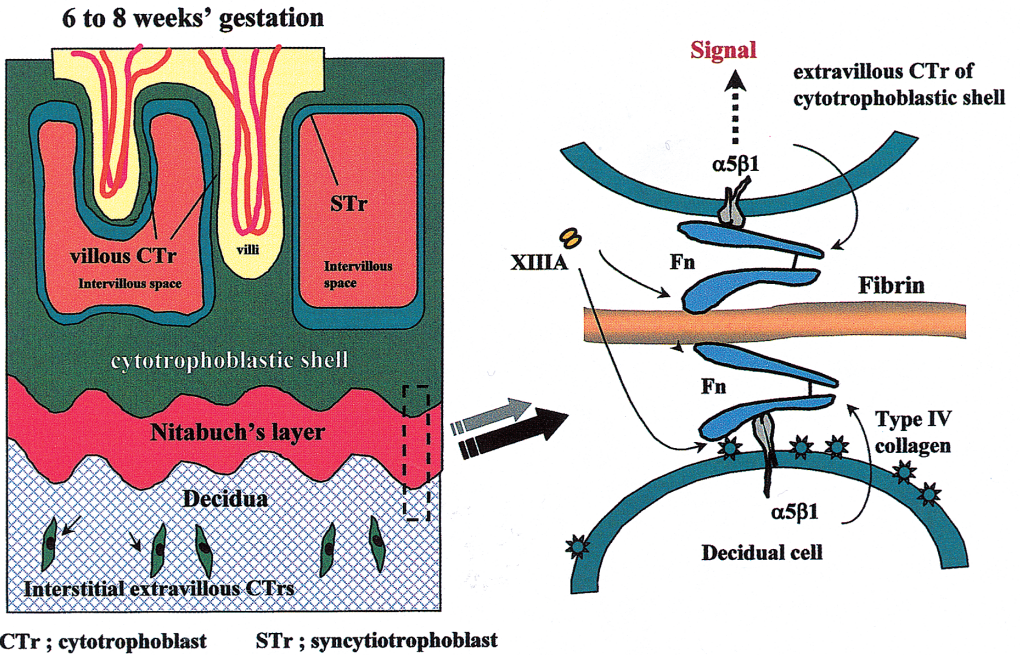


Fig. 7 The schema of adhesion system model at the implantation site

がみられた。Fig. 5に HE 染色所見を, Fig. 6に同部位のフィブリン染色所見を示す。脱着膜内や絨毛間腔にみられるフィブリノイド層やフィブリノイド沈着はフィブリンであることが確認できる。これらのフィブリンは母体側にあるため補充されたフィブリノゲン由来であると考えられる。またここには示さないが, 脱着膜内

に形成されたフィブリノイド層に cytotrophoblast の浸潤がみられ, 接着が良好であったことを示している⁵⁾。

考 察

近年先天性凝固因子異常症患者の生存年数も

延長し、妊娠・分娩例が増加してきた。妊娠中多くの凝固因子は増加してくるので、もしいずれかの凝固因子が先天的に不足していても、それが妊娠によって増加してきたり、ほかの因子が代償的に働くこともあり、分娩時の出血は正常範囲にとどまることが多い。すなわち妊娠・分娩には特異的な止血機構があり、一般に子宮腔からの出血に限っては止血しやすいものである。しかし裂傷部からの出血や血腫は補充療法をしなければ止血しない。分娩は産科的適応のない限り経膈分娩を原則とし、切創や裂傷を作らないことが大切である。また、分娩開始と同時に十分な補充療法を行うべきである。先天性凝固因子異常症は遺伝性疾患であるため、両親、同胞の検索のほか児への配慮も大切である。出生後の新生児の出血症状にも目を向けるべきで、とくに出生後臍帯出血が続き致死的となるものは、真性血友病、無フィブリノゲン血症、第 XIII 因子欠損症、 $\alpha 2$ プラスミンインヒビター欠損症などである。

フィブリノゲンは分娩時の止血に必須の物質であるとともに、妊娠の維持にとっても必須の物質である。無フィブリノゲン血症では、補充療法なしでは全例流産してしまう。実際、先天性無フィブリノゲン血症患者の妊娠は、1970年 Dube B et al¹⁴⁾、1977年 Matsuno K et al¹⁵⁾、1985年 Evron S et al¹⁶⁾ によって報告されているが、すべて流産に終わっている。本症患者の分娩成功例は、1985年 Inamoto Y et al²⁾ によりはじめて報告され (case 1)、1991年 Trehan AK et al により第2例目¹⁷⁾ が、1996年 Kobayashi T et al により第3例目 (case 2-1)³⁾ が欧文誌に報告された。今回われわれは、第3例目の2回目の分娩 (case 2-2)、および新たに第4例目 (case 3) を経験した⁴⁾。なお、和文誌には1995年浦野らが帝王切開分娩した症例を報告¹⁸⁾ しているので、現時点で検索可能な分娩成功症例は5症例、6分娩ということになる。この5症例における妊娠の帰結を簡単にまとめると、妊娠回数15回のうち流産8回、早剥2回(死

産1回、生産1回)、帝王切開分娩4回(早剥1回を含む)、経膈分娩2回(鉗子分娩1回)である。

本症患者では、妊娠は自然に成立しており、着床時にフィブリノゲンは必ずしも必要ではないことが判明した。しかし、妊娠の維持にはフィブリノゲンは必須であり、補充療法を行わないと妊娠5週頃から出血が開始し、妊娠6~8週で自然流産となる。したがって、妊娠が判明したとき(妊娠4週)からフィブリノゲン製剤の輸注を2g/週の割合で開始すれば妊娠は維持される。正常妊婦では妊娠経過とともに血中フィブリノゲン値は増加するが、この生理的変化は、胎盤の子宮壁への接着という点からみると意義深いことである。本症患者ではフィブリノゲンの必要量は妊娠の経過とともに、また、子宮収縮の度に増加し、陣痛発来時に最大に達する。したがって、流産や常位胎盤早期剝離を防止するためには、フィブリノゲン投与量を適宜増加し、妊娠中は血中フィブリノゲン値を少なくとも60 mg/dl 以上、できれば100 mg/dl 以上に、手術時(帝王切開など)には120 mg/dl 以上に、そして陣痛発来時には200 mg/dl 以上にすることが安全な経膈分娩を行い得る最低量であるとわれわれは考えている。ほかの報告によると Gilabert J et al¹⁹⁾ は、低フィブリノゲン血症患者ではあるが120 mg/dl 以上、Trehan AK et al¹⁷⁾ は150 mg/dl 以上を目安として推奨している。なお手術時や分娩時にはフィブリノゲンを輸注しながら、輸血を準備したうえで行うことが望ましい。これは低および異常フィブリノゲン血症でも同様である。

胎盤の子宮壁への接着、すなわち妊娠の維持機構にフィブリノゲンは必須の物質である。しかし、胎児のフィブリノゲンは接着には何ら関与せず、接着に重要なものは母体血中フィブリノゲンである。これは無フィブリノゲン血症患者が胎児の時は流産せず妊娠は維持されるが、母親の時は補充療法なしでは必ず流産することからも明らかである⁵⁾。このことは先天性 XIII

因子欠損症患者の場合も同様である²⁰⁾。われわれはこの理由として妊娠5~6週以降に形成されるフィブリノイド層, すなわち Nitabuch 層の形成および cytotrophoblastic shell を形成し, 脱落膜内に浸潤する extravillous cytotrophoblast の働きが重要と考えている (Fig. 7)²¹⁾。われわれは先天性 XIII 因子欠損症患者で流産した絨毛を検索した結果, Nitabuch 層の形成が不完全であることを証明し, 報告した²²⁾。残念ながら無フィブリノゲン血症患者の流産絨毛を用いた検討はできていないものの, 同様な機序が推察される。補充療法なしでは妊娠5週頃から出血が開始し妊娠6~8週で流産するのは, まさにこの Nitabuch 層形成の時期と一致しており, 補充療法がこの形成を促進するものと考えられる。満期胎盤の染色でも補充した母体由来のフィブリノゲンが機能しており, 胎盤の子宮壁への接着が正常胎盤と同様に行われていたことが証明された。

文 献

- Rabe F, Solomen E: Über Faserstoffmangel im Blut bei einem Falle von Haemophilie. *Deutsch Arch Klin Med* **132**: 240-245, 1920.
- Inamoto Y, Terao T: First report of case of congenital afibrinogenemia with successful delivery. *Am J Obstet Gynecol* **153**: 803-804, 1985.
- Kobayashi T, Asahina T, Maehara K, Itoh M, Kanayama N, Terao T: Congenital afibrinogenemia with successful delivery. *Gynecol Obstet Invest* **42**: 66-69, 1996.
- Kobayashi T, Kanayama N, Tokunaga N, Asahina T, Terao T: Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenemia. *Brit J Haematol* **109**: 364-366, 2000.
- 小林隆夫, 徳永直樹, 朝比奈俊彦, 岩城孝行, 東 放, 藤野万紀子, 井深京子, 杉村 基, 金山尚裕, 寺尾俊彦, 加納武夫, 高松純樹: 先天性無フィブリノゲン血症患者の妊娠・分娩管理. *日本産婦人科新生児血液学会誌* **9**: 11-21, 2000.
- 松田道生: フィブリノゲン: その構造, 機能および生理的役割. *日本産婦人科新生児血液学会誌* **9**: 1-10, 2000.
- Neerman-Arbez M, Antonarakis SE, Honsberger A, Morris MA: The 11 kb FGA deletion responsible for congenital afibrinogenemia is mediated by a short direct repeat in the fibrinogen gene cluster. *Eur J Hum Genet* **7**: 897-902, 1999.
- Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Bridel C, Honsberger A, Schonborner A, Rossier C, Peerlinck K, Claeysens S, Di Michele D, d'Oiron R, Dreyfus M, Laubriat-Bianchin M, Dieval J, Antonarakis SE, Morris MA: Mutations in the fibrinogen A alpha gene account for the majority of cases of congenital afibrinogenemia. *Blood* **96**: 149-152, 2000.
- Fellowes AP, Brennan SO, Holme R, Stormorken H, Brosstad FR, George PM: Homozygous truncation of the fibrinogen A alpha chain within the coiled coil causes congenital afibrinogenemia. *Blood* **96**: 773-775, 2000.
- Duga S, Asselta R, Santagostino E, Zeinali S, Simonic T, Malcovati M, Mannucci PM, Tenchini ML: Missense mutations in the human beta fibrinogen gene cause congenital afibrinogenemia by impairing fibrinogen secretion. *Blood* **95**: 1336-1341, 2000.
- Margaglione M, Santacroce R, Colaizzo D, Seripa D, Vecchione G, Lupone MR, De Lucia D, Fortina P, Grandone E, Perricone C, Di Minno G: A G-to-A mutation in IVS-3 of the human gamma fibrinogen gene causing afibrinogenemia due to abnormal RNA splicing. *Blood* **96**: 2501-2505, 2000.
- Asselta R, Duga S, Simonic T, Malcovati M, Santagostino E, Giangrande PL, Mannucci PM, Tenchini ML: A fibrinogenemia: first identification of a splicing mutation in the fibrinogen gamma chain gene leading to a major gamma chain truncation. *Blood* **96**: 2496-2500, 2000.
- Iida H, Ishii E, Nakahara M, Urata M, Wakiyama M, Kurihara M, Watanabe K, Kai T, Ihara K, Kinoshita S, Hamasaki N: A case of congenital afibrinogenemia: fibrinogen hakata, a novel nonsense mutation of the fibrinogen gamma-chain gene. *Thromb Haemost* **84**: 49-53, 2000.
- Dube B, Agarwal SP, Gupta MM, Chawla SC: Congenital deficiency of fibrinogen in two sisters: A clinical and haematological study. *Acta Haematologica* **43**: 120-127, 1970.
- Matsuno K, Mori K, Amikawa H: A case of congenital afibrinogenemia with abortion, intracranial hemorrhage and peritonitis. *Jap J Clin Hematol* **18**: 1438-1443, 1977.
- Evron S, Anteby SO, Brzezinsky A, Samueloff A, Eldor A: Congenital afibrinogenemia and recurrent early abortion. A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **19**: 307-311, 1985.
- Trehan AK, Fergusson ILC: Congenital afibrinogenemia and successful pregnancy outcome. Case report. *Brit J Obstet Gynaecol* **98**: 722-724, 1991.
- 浦野晴美, 多田和子, 大野明子, 久保郁弥, 松本智恵子, 貝嶋弘恒, 沼口正英, 高村 宏, 石井康夫, 照内忠晴, S. ウスマン, 木村 宏, 永井英雄, 雨森良彦, 早乙女智子, 鈴木憲史: 先天性無フィブリノゲン血症の分娩. *産と婦* **62**: 1487-1490, 1995.
- Gilbert J, Regaon E, Villa V, Baamonde A, Villa P, Aznar J, Galbis M: Congenital hypofibrinogenemia and pregnancy, obstetric and hematological management. *Gynecol Obstet Invest* **24**: 271-276, 1987.
- Kobayashi T, Terao T, Kojima T, Takamatsu J, Kamiya T, Saito H: Congenital factor XIII deficiency with treatment of factor XIII concentrate and normal vaginal delivery. *Gynecol Obstet Invest* **29**: 235-238, 1990.
- Kobayashi T, Asahina T, Okada Y, Terao T: Studies on the localization of adhesive proteins associated with the differentiation of extravillous cytotrophoblasts. *Trophoblast Res* **13**: 35-53, 1999.
- Asahina T, Kobayashi T, Okada Y, Gotoh J, Terao T: Maternal blood coagulation factor XIII is associated with the development of cytotrophoblastic shell. *Placenta* **21**: 388-393, 2000.