

血友病の 1 症例について

金沢大学医学部第二外科学教室(主任 熊埜御堂進教授)

木 越 晴 夫

染 村 舜 輔

(昭和34年1月6日受付)

An Instance of Hemophilia

HARUO KIGOSHI

SHUNSUKE SOMEMURA

Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University

(Director : Prof. Dr. S. Kumanomido)

ABSTRACT

A boy of eight years, prone to bleeding, was diagnosed as a case of hemophilia through tests of the blood characteristics and the genealogical table prepared by the author.

I. 緒 言

血友病と診断せる出血症状を示す一症例につき、家

系図を作成し、かつその血液諸性状を検索した。

II. 症 例

池○松○ 8歳 ♂ 小学生 1951. 1.28 入院

主訴： 齒齦出血，全身皮下出血並びに右膝関節の腫脹及び運動障碍

家族歴： 遺伝的には患者の叔父3人に出血性素因が見られ、又兄弟5人のうち長女は生後10日目に乳児脚気にて死亡，長男は10カ月の死産，次男は患者自身で、次女は5歳で健康，3男は生後3日目にメレナにて死亡し出血性素質の遺伝がかなり著明である。

次頁に示す如き家系図を作製した。同図中の数字は

①動脈硬化症にて死亡②老衰にて死亡③老衰にて死亡④死因不詳(60歳以上)⑤幼児に死亡，死因不詳⑥老衰にて死亡(70歳)⑦10歳代に肺炎にて死亡⑧老衰にて死亡⑨健康(70歳)⑩22歳頃死亡，死因不詳⑪62歳死亡，死因不詳⑫妊娠8カ月にて流産⑬3歳，肺炎にて死亡，出血性素因(-)⑭幼児より出血し易く，10歳左顔面を負傷し，血をはいて死亡す⑮出血し易く，18歳にて鼻出血後，齒齦出血にて死亡⑯40歳健康⑰38歳健康⑱36歳健康⑲33歳健康⑳14歳にて鼻出血のため死亡㉑不明㉒44歳健康㉓不明㉔不明㉕生後3日心

臓衰弱にて死亡㉖3歳，疫痢にて死亡㉗2歳，ひきつけのため死亡㉘死産㉙12歳健康㉚9歳，健康㉛生後10日目，乳児脚気にて死亡㉜妊娠10カ月にて流産㉝患者自身㉞5歳，健康㉟生後1日にメレナにて死亡㊱3歳，健康㊲11カ月，百日咳，肺炎のため死亡㊳7歳，健康㊴死産

既往歴： 6歳の冬，急性虫垂炎に罹患，内科的に治療す。又昨年(7歳)頃より難聴，鼻閉塞を認める。

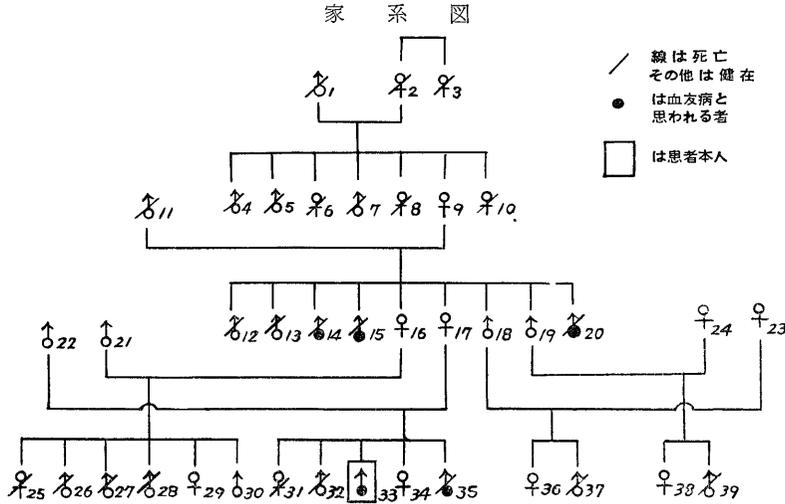
現病歴： 患者は生後比較的健康であつたが，4歳の頃から皮下出血を起し易く，齒齦出血が止まらないため某病院に1週間入院す。その頃より関節(肘関節或いは膝関節)を強打すると同部が腫脹し，運動障碍，疼痛を訴え，その障碍は1カ月位続くことがある。6歳の春転倒し，右膝関節を強打してからは同部の腫脹あり，1カ月以上疼痛を認めしたが，その後右膝を充分伸展することが出来ず跛行するようになった。

入院時所見：

赤血球数 370×10^4 ，白血球数 6300，Hb 量 (Sahli)

67%, 白血球百分率：中性多核白血球 53.5%, 中性桿状白血球 2.5%, エオジン嗜好性白血球 6.5%, 塩基嗜好性白血球 0%, 単核球 17.5%, 淋巴球 20.0%, 出血時間11分30秒, 血液凝固時間1時間45分,

血小板数 8300, Rumpel-Leede 氏現象 (-)
 患者の血液所見は軽度の貧血があり, 出血時間, 凝固時間は著明に延長し, 又血小板数の減少がある.



III. 実 験 成 績

1) 血漿プロトロンビン時間測定

第 1 表 血漿プト時間

	患 者 (秒)	対 照 (秒)
全 血 漿	17.3	16.5
稀 釈 血 漿	49.0	46.0

本患者の入院時, 血漿プロトロンビン (以下プトと略す) 時間は対照の健康人値に比して, 稍々軽度の延長を認むるも, その程度は出血性素因を起す程の低下ではない。(第 1 表)

2) thromboplastin 濃度の稀釈に 由る 血漿プト時間測定

第 2 表 thromboplastin 濃度を稀釈した場合の血漿プト時間

thromboplastin 液の稀釈度	患 者 (秒)	対 照 (秒)
100%	17.1	16.5
10%	29.8	26.0
0%	5400.0	135.0

第 2 表の如く血漿プト時間測定に使用せるトロンボ

プラスチン液の10%濃度においても, 患者血漿は対照健康人血漿と余り変わらない時間で凝固するが, トロンボプラスチンを全く加えず生理的食塩水のみを加えた場合には患者血漿は対照健康人血漿に比して凝固時間が甚だ遅延する事実は, この実験の際の患者血漿の凝固欠損はトロンボプラスチンにあることが推定出来る.

3) 血清プト時間測定

凝固完了より1時間後に患者並びに健康人血清を分離し, 夫々の血清についてのプト時間を凝固完了後, 1時間, 2時間並びに24時間に測定せる結果は第 3 表の如くである.

第 3 表 血清プト時間

	患 者 (秒)	対 照 (秒)
1 時間値	15.6	38.0
2 時間値	16.0	56.4
24 時間値	16.0	61.5

患者血液凝固時間： 2 時間
 対照血液凝固時間： 7 分30秒

1 時間値の血清プト時間は対照においてはかなりの延長を示すも, 患者血清にては全く延長せずかえつて

短縮を示す。2時間値において対照では著明な延長を見るも患者血清プト時間は殆んど低下を示さない。24時間値にても同様で対照血清プト時間の延長に比して患者血清プト時間は全く変化せず、これは患者血清中に **prothrombin** が殆んど消費されずに残っていることを示すもので、本患者の凝固経過において **thromboplastin** の作用が不十分なためか、或いは何らかの障碍のため **prothrombin** が **thrombin** に転換されずに残ることを示すものである。

4) 患者血清の血漿プト転化促進度

第4表 血清並びに血漿混合液の血漿プト時間

		プト時間 (秒)
A	正常血清	0.05cc
	正常血漿	0.05cc
B	患者血清	0.05cc
	正常血漿	0.05cc
C	正常血清	0.05cc
	患者血漿	0.05cc
D	患者血清	0.05cc
	患者血漿	0.05cc

血漿プト時間測定の際の血漿 0.1cc の替りに血漿 0.5cc と凝固完了後2時間の血清 0.5cc との混液を用いてプト時間を測定したが、対照血清並びに患者血清の血漿プト転化促進度には著明な差異は発見出来なかつた。(第4表)

5) 遠心速度差による患者血清のプト消費試験

患者血液を採取後直ちに夫々 4000 回転及び 1000 回転、10分間の遠心を行いて血漿を分離し、2時間恒温槽中に置いて凝固せしめその血清を分離、これにつきプト消費試験を行った。

第5表 プト時間 (秒)

		プト時間 (秒)
患者	4000 回転	15.4
	1000 回転	15.6
対照	4000 回転	34.1
	1000 回転	42.1

本実験は高速遠心の血漿中には血小板が比較的少なく、低速遠心の血漿中には血小板が比較的多いという仮定のもとに行つたもので、遠心管には内面に異物としての刺戟をさけるためにパラフィンを塗布した。

実験結果では第5表の如く、対照例では比較的血小板

数の多いと思われる低速遠心において血清プト時間が高速遠心より延長し、血清中のプト消費の多いことを示すが、患者血液では低速並びに高速の間に殆んど変化を認めず、且つ著明な短縮を示している。これは血清においてプトが殆んど消費されていないことを示すものである。即ち患者例では血小板の多少による差異を認め得なかつた。

6) 血小板の機能検査

二重修酸を加えて患者並びに対照健康者の血液を採取後直ちに前節と同様に 4000 回転及び 1000 回転の遠心を行つて血漿を分離す。その各々の血漿 0.1cc に同量の $\frac{1}{40}$ -Mol の塩化カルシウムを加えて凝固時間を測定した結果は第6表の如くで、健康人では 1000 回転の場合は 2分10秒であるが、4000 回転では延長が認められ、これは主として血小板因子の差によるものである。患者血漿においていずれも30分以内に凝固を認めなかつた。更に第7表の如く、患者並びに対照の

第6表 血漿凝固時間

		凝固時間	
患者	A	4000 回転	30分以内に凝固せず
	B	1000 回転	30分以内に凝固せず
対照	A'	4000 回転	6 分
	B'	1000 回転	2分10秒

患者血小板 : 83,000

対照血小板 : 214,000

第7表 混合液の血漿凝固時間

	凝固時間
A (0.05cc) + A' (0.05cc)	10分30秒
A (0.05cc) + B' (0.05cc)	4分0秒
B (0.05cc) + A' (0.05cc)	7分0秒
B (0.05cc) + B' (0.05cc)	2分30秒

混合液について同様の凝固試験を行った。もし患者血小板の機能が欠損しているならば第6表のA血漿とB血漿は同一の凝固因子を含有する訳であり、第7表において(A+A')の混合血漿と(B+A')の混合血漿は略々同一の凝固時間を、又(B+B')の混合血漿と(A+B')の混合血漿は略々同一の凝固時間を夫々示すべきであるが、その間に明らかな凝固時間の差が認められることは、A血漿並びにB血漿中の血小板数の差が混合血漿の凝固時間の差となつて現われたと考えら

れ、このことは本患者血漿中の血小板機能は甚だしく減弱せず、正常血小板としての機能を現わすものであることを示す。

7) 輸血施行後の患者血液の凝固時間、血漿プト時間、血清プト時間の變化

輸液 100cc 施行後 3 時間においては凝固時間の著明な短縮と血清プト時間の輸血前に比してのかなりの延長が見られる。24 時間後にもなお血清プト時間に延

長が認められる。(第 8 表)

第 8 表 輸血施行後の變化 患者体重 27kg

	輸 血 前		3 時間後	24 時間後
凝 固 時 間	1 時間 30 分	輸血	10 分	16 分
血漿プト時間	16.8 秒	100 cc	16.4 秒	16.7 秒
血清プト時間	15.6 秒	施行	35.4 秒	21.3 秒

IV. 考

血友病の凝固障礙に関し、古来幾多の説がなされ、Sahli, Morawitz and Lossen は血小板に由来する thrombokinese の減少によると述べ、その後 Minot and Lee, Birch 等により血小板の抵抗が強いため血液凝固えの thrombokinese の供給が不充分になり、ために凝固遅延が起るとした。この説は一般に永い間信じられて来たが Patek and Taylor は血友病血小板と健康人血小板の間に何ら機能的變化のないことを示し、血友病の血液は Berkefeld filtration により血小板を除去した正常血漿を加えることにより正常の凝固時間を示すことから、血友病の凝固欠損は血漿中にあると述べている。又 Quick も同様の実験を行い、血友病の凝固異常は血小板に関係がないであろうと推定した。次いで Tagnon and Taylor は血友病の血液は血漿蛋白中の globulin fraction 中の或る要素の欠乏によるとし、この欠乏せる globulin fraction を autihemophilic globulin と呼んだ。Brinkhous は silicon 管を用いて、血小板を破壊せずに完全に取り除くことにより抗凝固剤を用いないで血漿を分離することに成功し、かくして得た血友病の除血小板血漿に血友病の血漿板は勿論であるが、正常の血小板を加えても凝固時間は短縮しないが、更に正常血漿の極めて少量を添加すると血友病の血漿は速かに凝固することを知り、正常血液凝固において thromboplastin が正常の作用を行うためには血小板の他に plasma factor が必要かくべからざるもので血友病患者の thromboplastin は血漿中の plasma factor が欠けていると結論している。Quick は別な実験から同様の結果を得て Brinkhous の説を支持し、この plasma factor を thromboplastinogen と称した。即ち従来の血小板の破壊により thromboplastin が遊離する考えを訂正し、分解血小板は不活性の thromboplastin (Quick の thromboplastinogen) を活性の thromboplastin (所

案

謂 thromboplastin) にするための酵素を解放すると推量し、これを thromboplastinogenase と名付け、血友病にては thromboplastinogenase は正常であるが thromboplastinogen が欠乏しているため、凝固遅延が起ると説明し、Conley and Hartmann もこれに同意している。又一部の研究者 (Tocantins) にはこれに反対して antithromboplastin の存在を主張するものもある。いずれにしても現在、血友病の凝固欠損因子は血漿中にあると考えられ Quick の thromboplastinogen 並びに Brinkhous の plasma factor は Tagnon and Taylor の autihemophilic globulin と同一のものと思われる。

私の症例においては家系に血友病様疾患があり、遺伝的關係が明らかである。更に患者の血液所見では出血時間、凝固時間の延長と軽度の貧血、血小板数の減少が見られる。血漿プト時間は第 1 表の如く変化なく、又第 2 表の如くに血漿プト測定法において thromboplastin を 10% に稀釈しても対照と余り変りないが、生理的食塩水のみ添加では甚だしい差異のあることから本患者は血漿プト値には減少を認めないが thromboplastin 作用の甚だしい減弱があことが明らかである。これは第 3 表の血清プト時間に殆んど延長を認めない事実からも明白で prothrombin を thrombin に転換する因子に欠陥が存在する。又第 4 表の実験から A, B, C, D の間に殆んど差異を認めないことより、本症の血漿プト転化促進因子に欠陥はなく、又患者血漿或いは血清中に抗凝固因子の存在は或る程度否定することが出来る。

第 5 表における血小板数の差によるプト消費時間は対照の健康人例では血小板数の多少により差が認められるが、患者側では両者に殆んど差異を見ないことは、血小板の機能に全く欠陥があるか、或いは血小板機能は正常であるが、thromboplastin 作用をもつ他

の因子が存在し、そのものの欠損によるかいずれかであることを示すものである。然るに第6表、第7表に示せる如く、本患者の血小板機能には甚だしい減弱のないことは明白であり、本患者の凝固欠損は **prothrombin** を **thrombin** に転換する **thrombolastin** 作用の欠陥であり、その **thromboplastin** 作用は血小板以外の他の因子の欠損によるものである。

上記の如く、本症の凝固欠損は血友病において **Quick** が **thromboplastinogen** の欠乏によるという、或いは **Brinkhous** の **plasma factor** 及び **Tagnon** 等の **antihemophilic globulin** の欠損によるといったものと同一物の欠損により生ずると考えられ、その遺伝関係より判定しても血友病と診断しうるものである。**Quick** は血友病では先天的遺伝的の **thromboplastinogen** の欠損があり、血小板数が正常ならば **prothrombin consumption test** は血友病の診断を確定する価値ある新しい方法であると述べている。更に **White and Aggeler** は延長せる凝固時間並びに正常の血漿プト時間及び **prothrombin consumption test** の欠乏を示す血友病とは異なる、彼によれば **plasma thromboplastin component** の欠乏による新しい出血

性疾患につき報告し、又 **Alexander** は凝固時間正常血漿プト時間延長、**prothrombin consumption test** は正常である **Congenital serum prothrombin conversion accelerator (S. P. C. A.) deficiency** の患者を報告し、又 **Owren** は **accelerator** 1欠乏による **parahemophilia** の1例を、更に **Merskey** は正常凝固時間をもつ血友病の症例を報告している。

以上の如く、各凝固因子欠損による出血性疾患が存在することより、血友病の診断には血漿並びに血清プト時間の測定は甚だ意義あるものである。

又第8表に見る如く、患者に輸血100ccを施行した後3時間の測定にては輸血前に較べて著明な凝固時間の短縮と血清プト時間の延長が見られ、24時間後にもなおその影響の残れるを見得ることより、**plasma factor** はかなり小量にても有効に作用し、且つその作用が持続するものであり輸血を行うことによりその血液凝固欠損を矯正して相当の手術に堪えるようにすることが出来るのを認めた。又その際の血清プト時間測定は血友病患者の血液凝固矯正の有力なる指針となるものである。

V. 結

出血性素質を示す一疾患について検索した。

1. 出血時間、凝固時間の延長、血漿プト時間は正常、血清プト時間の著明なる短縮を認めた。
2. 抗凝固因子の存在を認めず、又血小板機能にも減弱を認めない。
3. 本症例の血小板機能は健康人血小板機能に比して甚だしい減弱を示さず、本疾患の凝固欠損は **prothrombin** を **thrombin** に転換する **thromboplastin**

文

- 1) **Sahli** : Zschr. Klin. Med. 56, 264, 1905.
- 2) **Morawitz and Lossen** : Dtsch. Arch. Klin. Med. 94, 110, 1908.
- 3) **Minot and Lee** : Arch. Int. Med. 18, 474, 1916.
- 4) **Birch** : J. A. M. A. 99, 1566, 1932.
- 5) **Patek and Taylor** : Science 84, 271, 1936.
- 6) **Quick** : Am. J. Physiol. 132, 1, 1931.
- 7) **Tagnon and Taylor** : Blood. 1, 166, 1946.
- 8) **Brinkhous** : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 66, 117, 1947.

論

作用の欠陥で、その **thromboplastin** 作用は血小板以外の他の因子の欠損によるものである。

4. 本疾患は輸血によりその凝固欠損がかなり矯正されるものである。
5. 本疾患は上記の諸性状を示すことより、又遺伝性を示すことより見て明らかに血友病と診断しうるものである。

献

- 9) **Quick** : Am. J. Med. Sci. 217, 198, 1949.
- 10) **Quick** : J. A. M. A. 145, 1, 1951.
- 11) **Conley and Hartmann** : J. Clin. Investig. 28, 340, 1949.
- 12) **Tocantins** : Blood 6, 720, 1951.
- 13) **White and Aggeler** : Blood 8, 2, 1953.
- 14) **Alexander** : J. Clin. Investig 30, 596, 1951.
- 15) **Owren** : Acta. Med. Scandinav. 194, 1, 1947.
- 16) **Merskey** : British. Med. Journal. 28, 1951.