
 原 著

血友病の臨床

吉岡慶一郎* 喜多悦子* 風呂内 充*
 北脇達雄* 川原浩二** 尼川佳江**
 入江章子**

血友病は劣性伴性遺伝形式を示す先天性出血性素質として古くより知られ、関節出血、筋肉内血腫、臓器出血など深在性の出血を特徴とする。本症の病態生理に関して全血凝固時間の著しい延長があることが知られていたが、Patek¹⁾らにより血漿中のグロブリン成分である抗血友病性因子 (Antihemophilic factor, AHF) の先天性欠乏による凝固障害であることが明らかにされた。1952年 Aggeler,²⁾ Biggs³⁾らは血友病と思われる患者血液の交叉試験より、今まで考えられていた AHF 以外の凝固因子の欠乏による血友病性疾患が見いだされ、PTC 欠乏症 (Plasma thromboplastin component deficiency) あるいは Christmas 病と命名された。さらに PTA³⁾ 欠乏症 (Plasma thromboplastin antecedent deficiency), Hageman⁴⁾ 素質などの血友病類似疾患の発見となった。これらの疾患を区別して AHF 欠乏症を血友病 A, PTC 欠乏症を血友病 B, PTA 欠乏症を血友病 Cともいわれる。これらの疾患に欠乏する血漿因子は、いずれも凝固第Ⅰ相すなわち血液が異物面と接触することによりはじまる血液トロンボプラスチン形成に関与するもので、国際的に AHF を第Ⅷ因子、PTC を第Ⅸ因子、PTA を第Ⅹ因子、Hageman 因子を第Ⅻ因子と命名されている。これら一群の疾患のうち、血友病 A と B は遺伝形式、臨床症状まったく同

一であるが、PTA 欠乏症は臨床症状軽く、Hageman 素質はほとんど出血傾向なく、遺伝形式も異なる。

私たちは昭和42年1月より国立大阪病院において先天性出血性素質に関する研究を開始し、現在まで2年間に血友病 A および B 9例を診断した。したがってこれらの症例を中心として血友病の臨床症状、凝血的所見などについて総括的に述べたい。

検査方法

出血性疾患の検索にあたって、われわれは文部省科学研究⁶⁾「本邦人の血友病ならびに類縁疾患に関する研究」班において検討された診断基準に準じて Screening test として次の測定を行なっている。

1. 全血凝固時間 (Lee & White⁷⁾ 法) または血漿カルシウム再加時間
2. 出血時間 (Duke 法⁸⁾)
3. 血小板数 (Rees & Ecker 法⁹⁾)
4. プロトロンビン時間¹⁰⁾

Quick 法に準じ、トロンボプラスチンとして Simplastin (Warner Chilicott) を用い Mechrolab. inc. の Clot timer Mod. 202 で測定した。

5. カオリン添加部分トロンボプラスチン時間¹¹⁾
 部分トロンボプラスチンとして 10 倍稀釈 Platelin (Warner Chilicott) を用い、被検血漿、部分トロンボプラスチンおよびカオリン (5 mg/ml) を加温して活性化した後カルシウムを添加して凝固時間を測定する。

以上の試験において 2, 3, 4 正常で、凝固時間、部分トロンボプラスチン時間の延長を認めるとき、血友病を疑い次の試験を行なった。

6. トロンボプラスチン生成試験¹²⁾ (TGT)
 Biggs & Douglas 法に準じ、血小板源として 10 倍

国立大阪病院 Osaka National Hospital
 *小児科 Keiichiro YOSHIOKA
 Etsuko KITA
 Takashi FUROUCHI
 Tatsuo KITAWAKI
 **研究検査科 Kōji KAWAHARA
 Yoshie AMAKAWA
 Akiko IRIE
 (Clinical Observations of Hemophilia)

表1 症 例

症 例	A 1	A 2	A 3	A 4	A 5	A 6	A 7	B 1	B 2	
初診時年齢	4才	1才	8カ月	11カ月	1才2カ月	1才10カ月	5才	10カ月	20才	
家 族 歴	劣性伴性	劣性伴性 いとこ結婚	—	—	劣性伴性	—	劣性伴性	劣性伴性	—	
出血初発年齢	11カ月	7カ月	6カ月	新生児期	3カ月	5カ月	5カ月	1カ月	5才ころ	
初発出血症状	関節出血	歯齦出血	皮下血腫	臍出血	皮下血腫	皮下血腫	皮下血腫	皮下血腫	皮下血腫	
現在までの 主なる症状	関節出血 鼻出血 吐血	口腔内出血 皮下血腫	皮下血腫 口腔内出血 外傷後出血	皮下血腫 口腔内出血 関節出血	皮下血腫 関節出血	皮下血腫 外傷後出血	皮下出血 外傷後出血	皮下血腫 関節出血	皮下血腫 外傷後出血 関節出血	
血 検 査	凝固時間	25'	60'	60'	60'<	60'<	30'	20'	60'<	60'<
	Ca 再加時間	345"	340"	280"	600"	600"	450"	240"	320"	450"
	プロトロン ビン時間	13.3"	13.0"	14.6"	15.0"	15.0"	14.3"	13.7"	13.3"	15.2"
	P T T	128"	138"	146"	190"	295"	149"	98"	121"	195"
	T G T									
	BaSO ₄ 血漿 血清	低下 正常	低下 正常	低下 正常	低下 正常	低下 正常	低下 正常	低下 正常	正常 低下	正常 低下
	第Ⅷ因子	4%	0	0	0	0	0	6%		
	第Ⅸ因子								2%<	2%<
	出血時間	3'	3'	2'	3.5'	3'	3'	3.5'	2'	3'
	血小板数	312×10 ³	460×10 ³	240×10 ³	728×10 ³	220×10 ³	176×10 ³	352×10 ³	240×10 ³	258×10 ³
毛細管 脆弱性	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	
トロンボ テスト値								100%	95%	
母の第Ⅷ因子		65%	100%	100%	95%	95%	80%			
母の第Ⅸ因子								60%		

PTT：カオリン添加部分トロンボプラスチン時間

TGT：トロンボプラスチン生成試験

稀釈 Platelin を用い、患児の BaSO₄ 血漿、血清のトロンボプラスチン生成能を検索した。

7. 第Ⅷ因子または第Ⅸ因子定量試験

第Ⅷ因子定量は既知血友病A患者血漿を試剤としてトロンボプラスチン時間法を用いた Hardisty¹³⁾法によつた。

第Ⅸ因子定量は既知血友病B患者血清を試剤としてトロンボプラスチン生成試験を用いた福井・梅垣法¹⁴⁾によつた。

症 例

昭和42年1月より43年12月まで2年間に国立大阪病院小児科において初めて診断された症例は血友病A 7例、血友病B 2例（うち成人1例）である。表1にその大要を示した。

症例 A 1

初診時年齢 4才4カ月

初診 昭和42年6月19日

既往歴 2子中第1子、満期安産

新生児期には出血症状なし。生後11カ月に膝関節腫脹あり。某医により穿刺され血性液を得たが、腫脹はなかなか消退しなかつたという。

家族歴 母の父はしばしば関節出血あり、またその兄も出血傾向があつたという(図1-1)。

現病歴 2カ月前より右膝関節腫脹あり、大阪厚生年金病院整形外科に入院したが、発熱、嘔血、吐血、腹痛があり同時に全身に発疹が現われ、風疹の疑いで同病院小児科に入院、出血性素質の疑いで精査希望して当科を受診した。

現症 栄養やや不良、軽度貧血様の男児。心、肺、腹部異常なし。両膝関節部が軽度に腫脹するも、伸展屈曲運動はほぼ可能、出血斑は認めず。

経過 その後ときどき関節腫脹、皮下血腫を形成するが出血症状は比較的少ない。

診断 血友病A軽症型(第Ⅷ因子 4%)

症例 A2

初診時年齢 1才1カ月

初診 昭和42年6月23日

既往歴 2子中第2子 満期安産

新生児期には出血症状なし。生後7カ月に玩具で打つて歯齦出血をおこし、数日間止血しなかつたことがあり、その後しばしば歯齦出血、下肢に紫斑をくりかえしたという。

家族歴 母方3代にわたつていとこ結婚があり、母方祖母の弟、母の妹の男児に出血者あり、後者は徳島大学三好内科井出講師により血友病Aと診断された。(図1-2)。

現病歴 約2週間前、頭部を柱で打つた後、前額部に鳩卵大の血腫を形成し、3時間後に某医にて穿刺をしたところ腫瘍はますます大きくなり大阪市大小児科を受診、血友病の疑いで当科に精査を依頼された。

現症 栄養中等度、顔色やや蒼白、心肺腹部異常なし。前額部4.5×3.5cmの皮膚より隆起し暗紫色を呈する血腫形成があつた。またそけい部、陰のうにかけて暗紫色の溢血斑があつた。

経過 入院後食事中にスプーンで咽頭後壁を突き出血、その部に血腫を形成して気道を塞ぎ呼吸困難を来すようになり、新鮮血輸血7回、計630mlでようやく止血し血腫も小さくなつた。その後もしばしば打撲後出血、関節出血をくりかえしている。

診断 血友病A(第Ⅷ因子 0%)

症例 A3

初診時年齢 8カ月

初診 昭和42年7月13日

既往歴 男児双胎の第1子。満期安産。大阪市内の某病院にて出産、そのとき胎盤が1個で一卵性双胎といわれた。新生児期には出血症状なし。生後6カ月に打撲により下肢に血腫をつくつた。

家族歴 家系内には出血者はないという。

現病歴 1カ月前に歯齦出血があり、なかなか止血しなかつたため北野病院小児科を受診、検査のため耳朶採血を行なつたところ切創より出血が持続し24時間以上持続したため、精査希望して当科に入院した。

現症 栄養中等度、顔色蒼白、心肺腹部異常なし。両下肢に拇指頭大の紫斑を1~2個形成しているが、その他に出血症状を認めなかつた。

経過 その後1~2カ月間隔で皮下血腫、咬傷による口唇、舌切傷よりの出血を反復し、出血著しい場合は新鮮血輸血、AHG(ミドリ十字)注入によりようやく止血した。現在まで関節出血は認められない。

本症例は男児双胎の1児で、他の1児は出血症状なく、また凝血学的検査でも正常であつたため、一卵性か二卵性かの卵性鑑別を行なつた。両児および両親の各種血液型群について検索したところ表2に示すごとく、ABO式、Rh型は両児一致するがMNS型に差がみられ、さらにゲルフィルム電気泳動法¹⁵⁾を用いて血清ハプトクロビン型を検索したところ両児は異なつた型を示した。したがつてこの患児は2卵性双胎の1児のみに偶発的に発病したものと考えられる。

診断 血友病A(第Ⅷ因子 0%)

症例 A4

初診時年齢 11カ月

初診 昭和42年12月22日

既往歴 男子2児中の第2子、満期安産。

生後10日前に臍出血持続し、再結紮によりようやく止血した。生後5カ月ごろより膝、肘関節部、前額部などに打撲後あるいは自発性に紫斑、血腫形成をくりかえしていた。またときどき歯齦出血があり、なかなか止血しなかつた。

家族歴 家系内には出血者なし。

現病歴 10日前より右膝関節部の腫脹があり、その部が暗紫赤色を呈してきた。おむつをかえるとき泣き関節を動かさないので当院整形外科を受診、血友病性関節出血の疑いで当科に精査を依頼された。

表2 A3家族の血液型

血液型	患児 (双胎Ⅰ)	双胎Ⅱ	母	父
ABO	B	B	B	O
Rh	CcDEe	CcDEe	CCDee	CcDEe
Le ^a	-	-	-	-
Fy ^a	+	+	+	+
Fy ^b	-	-	-	-
K	-	-	-	-
K	+	+	+	+
S	-	+	-	+
MN	NN	MN	NN	MN
血清 ハプトグ ロビン型	2-2	2-1	2-1	2-1

現症 栄養中等度、心肺腹部異常なし。右膝関節部はび満性に腫脹し、皮膚に紫斑があつた。膝関節は120度に固定され、伸展屈曲いずれも不可能で動かすと疼痛のため啼泣する。

経過 検査のため頸静脈より採血したが、翌日より採血部に血腫形成した。輸血困難なため、トランサミン 5ml、リンデロンシロップ 2mgを投与し、約2週間で腫脹の消退をみた。その後ときどき膝関節腫脹、皮下血腫形成をくりかえしているという。

診断 血友病A(第Ⅷ因子 0%)

症例 A5

初診時年齢 1才2カ月

初診 昭和43年9月11日

既往歴 独り子 満期安産

新生児期に出血症状なし。生後3カ月ころより下肢・顔面に打撲により紫斑、皮下血腫を形成しやすかつた。

家族歴 母の姉2人の男児に出血者あり、そのうち1人は京大脇坂内科守永博士により血友病Aと診断された。(図1-3)。

現病歴 生後8カ月ころより左肘、左膝、左足、右肘、右膝関節が次々に腫脹し疼痛があり、家族内に出血者があるため小児保健センターを経て、精査のため当科に受診した。

現症 栄養中等度、心肺腹部異常なし。外陰部、左膝関節部に紫斑、皮下血腫あり、右膝関節もび満性に腫脹し、軽度の屈曲伸展障害があつた。

経過 家族の都合により以後関西医大香里分院にて観察中。

診断 血友病A (第Ⅷ因子 0%)

症例 A 6

初診時年齢 1才10カ月

初診 昭和43年10月14日

既往歴 2子中第2子 満期安産

新生児期に出血症状なし。生後5カ月より打撲後または自発性に下肢、顔面に紫斑をつくりやすかつた。関節腫脹なし。

家族歴 家系内に出血者なし

現病歴 出血傾向の精査のため国立大阪南病院を経て当科を受診した

現症 受診時 特に出血症状を認めず

診断 血友病A (第Ⅷ因子 0%)

症例 A 7

初診時年齢 5才

初診 昭和43年12月13日

既往歴 2子中第2子 満期安産

新生児期に出血症状なし。生後8カ月ころに打撲により前額部に紫斑、血腫を形成し、その後打撲による紫斑形成がしばしばあつた。

家族歴 母の兄に出血者あり、阪大陣内外科村上講師により血友病Aと診断された。(図1-4)

現病歴 2週間前に前額部を打撲後血腫をつくりなかなか消退しないため、某医により切開したところ止血せず、回生病院小児科へ受診、凝固時間延長が認められ、精査のため当科を受診した。

現症 初診時認むべき出血症状はなかつた。

経過 その後ときどき皮下血腫を形成するが、関節出血は認められない。

診断 血友病A軽症型 (第Ⅷ因子 6%)

症例 B 1

初診時年齢 8カ月

初診 昭和43年2月19日

既往歴 2子中第2子 満期安産

新生児期に出血症状なし。生後1カ月より打撲により紫斑その後血腫形成があつた。

家族歴 母方の祖母の妹の男児2人に関節出血、皮下出血、吐血などの出血症状がある(図1-5)。

現病歴 4日前より右膝関節腫脹あり、某外科医にて穿刺したところ腫脹はますます著明になつた。出血性素質が疑われ、東成保健所より紹介され当科を受診

した。

現症 栄養中等度、心肺腹部異常なし、右膝関節はび満性に腫脹するが運動制限はほとんどなかつた。

経過 その後ときどき膝関節、足関節、皮下血腫をくりかえしている。

診断 血友病B (第Ⅸ因子 2%)

症例 B 2

初診時年齢 20才

初診 昭和43年10月30日

既往歴 5名中第5子

新生児期出血の有無不明、幼稚園ごろより打撲後紫斑ができやすく、両膝関節、肘関節などの腫脹があつた。

家族歴 家系中に出血者なし

現症歴 約1カ月前野球ボールが右前腕に当つて腫脹し、その後次第に拘縮を来たして厚生年金病院整形外科を受診、血友病性関節症を疑われて検査を依頼された。

現症 初診時、両膝関節、肘関節部の腫脹あり軽度の運動制限があつた。

診断 血友病B (第Ⅸ因子 2%)

総括および考察

本邦における血友病の実態について文省科学研究班を代表して吉田が集計した成績¹⁶⁾によると1964年までに出生した患者は血友病A 637名(535家系)、血友病B 141名(112家系)が見いだされており、生存する血友病の頻度は男子人口 100,000につき血友病A 3.39、血友病B 0.80であるという。また血友病AとBの相対頻度は81:19であつた。われわれが見いだした症例はこのうちに含まれておらず、2年間に9例あつたことはまだ発見されない患者がかなり存在することが推定される。以下われわれの症例を中心として血友病の症状、凝血学的所見、治療について総括したい。

1. 血友病の臨床症状

血友病は先天性欠陥に基づく疾患であり、その凝固障害は出生時より存在すると考えられるが、初診時年齢をみると症例B2をのぞいて1才以下4例、1~2才2例、2~5才2例でほとんど乳幼児期であつた。吉田の全国統計によつても初診時年齢は5才以下が最も多くこれは本症がこの時期に最も出血症状が著しいと考えられる。われわれの症例はほとんど大阪市内の

大病院の小児科あるいは整形外科より紹介されたものであるが、紹介病院への受診の理由として出血異常に気付いたものは4例にすぎず、外科的侵襲が加えられて始めて出血傾向に気付いたものもあつた。また血友病A 4例、B 1例の家系に出血者があるにもかかわらず遺伝的疾患をうたがつたものは1例もなかつた。このことは本症がかなりの頻度に存在するにもかかわらず、一般の人はもちろん、医師の間においても余り知られていないことを示すと考えられる。

初発病状および年齢をみると先天性疾患にもかかわらず、新生児期の出現は少なく1例のみで、軽度の臍出血を認めたにすぎない。ほとんどは運動發育盛で起立歩行が始まる乳児期に出現する。初発症状として最も多いのは打撲後あるいはそのような既往なく自発性に紫斑を形成する。その他生齒時の齒齦出血、歩行開始時の膝関節出血をもつて始まつているものもあつた。

現在までにみられた主な出血症状は皮下出血、関節出血、口腔内出血、外傷後出血の反復であるが、皮下出血は血小板減少症と異なりやや隆起した皮下血腫を形成するものが多い。年少児が多いため関節出血反復による関節強直は成人例のみであつた。また第VIII因子が0でなく少量存在する症例A 1, A 7は出血症状も軽く、反復度も少ないように思われた。血友病AとBの間に症状に差はみられなかつた。

2. 血友病の遺伝

血友病はA, Bとも劣性伴性遺伝形式により女性遺伝子伝播者を通じて男性に出現する。われわれの症例でも血友病A 7例中4例、血友病B 2例中1例に家系中に出血者があり、そのうち3家系は他の研究者により血友病と確認された患者を有している。一方家系の検索が充分とはいえないため、確実にはいいがたいが、孤発性と思われる症例が9例中4例(44.4%)にみられた。本邦人の散発型出現率¹⁾は血友病A 42%, B 39%ではばわれわれの症例と一致する。

3. 血友病の凝血学的所見

血友病の診断には上述の特有な出血症状、遺伝形式が手がかりとなるが、その確診、特に血友病AとBの鑑別は凝血学的検索によらなければならない。

血友病の凝固欠陥は内因トロンボプラスチン形成に関与する血漿中の第VIII因子または第IX因子の先天性欠乏によるものであり、著明な凝固時間延長を特徴としている。現在の血液凝固学説によれば、トロンボプ

ラスチン形成には2系あり、1つは血液が異物面と接触することにより、血漿中の第VIII因子が活性化され、次いで第XI因子、IX, VIII, 血小板第3因子、Ca⁺⁺、第X, V因子などが反応して形成される内因トロンボプラスチン系であり、他は組織液混入により始まる外因トロンボプラスチン系である。形成されたトロンボプラスチンはいずれもプロトロンビンに併用してトロンビンに転化し、このトロンビンがフィブリノゲンをフィブリンに転化させる。通常の凝固過程では内因トロンボプラスチン系が主体をなし、凝固時間の大部分もこの過程に消費されるため、血友病の凝固時間は著しく延長するものと考えられる。また内因トロンボプラスチン形成を示す部分トロンボプラスチン時間は延長するが、外因トロンボプラスチン系およびプロトロンビン・トロンビン反応を示すプロトロンビン時間は正常である。内因トロンボプラスチン形成系をさらに明らかに検索するためにはトロンボプラスチン形成試験(TGT)が用いられ、これによつて血友病AとBの鑑別を行ないうる。すなわち第VIII因子は凝固過程に消費され血清中に存在せず、BaSO₄吸着血漿中に存在するが、第IX因子は反対に凝固過程に消費されず血清中に存在し、BaSO₄血漿中に存在しないため、患児のBaSO₄血漿を用いたTGTが低下すれば血友病A、患児の血清を用いたTGTが低下すれば血友病Bと診断される。図2, 3はそれぞれ血友病AおよびBのTGTの成績を示した。

さらに血友病AまたはBと確診するためには既知血友病AまたはB血漿を患児血液に添加して、いずれがその凝固時間延長を補正するかを確かめることが必要である。また重軽度を知るためには、それぞれの欠乏血漿を試剤として凝固異常の補正程度により第VIII因子あるいは第IX因子量の定量が行なわれる。

われわれの症例において血友病AおよびBとも軽症型をのぞいて凝固時間は60分以上と著明に延長し、血漿Ca再加時間も延長を示した。またプロトロンビン時間は全例正常であるが、部分トロンボプラスチン時間は全例延長を示した。トロンボプラスチン生成試験では血友病A 7例はBaSO₄血漿能の低下を、血友病Bでは血清能の低下があつた。症例A 1, A 7は第VIII因子4~6%と少量存在し、凝固時間の延長も軽度であるが、他は第VIII因子は0%で重症型であつた。症例B 1, B 2はいずれも第IX因子は2%以下で重症型であつた。また全例出血時間、血小板数、毛細血管脆弱

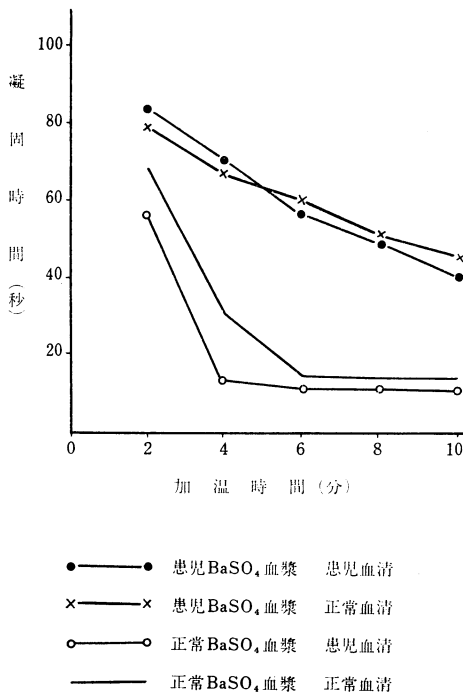


図2 血友病A (症例A3) のトロンボプラスチン生成試験

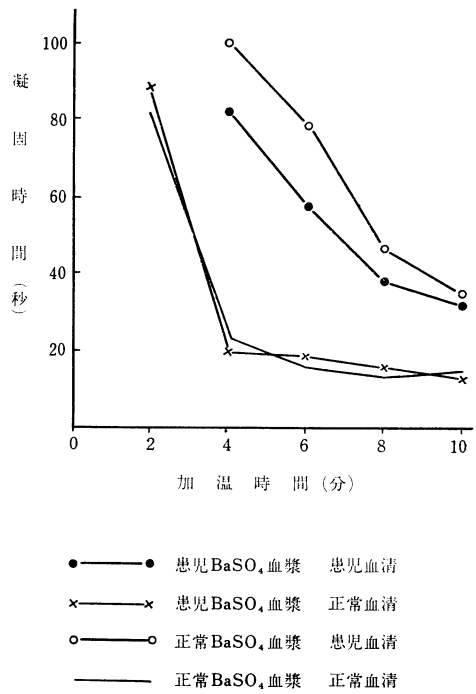


図3 血友病B (症例B1) のトロンボプラスチン生成試験

性は正常で、血小板および血管の異常は認められなかった。

Owren のトロンボテストは、プロトロンビン、第Ⅶ因子、第Ⅹ因子、第Ⅸ因子などの内因凝固系・外因凝固系に關与する凝固因子のうち、ビタミンKに關与する因子群の障害を Screening するもので、抗凝固剤使用、肝障害時の指標として用いられており、血友病Bは第Ⅸ因子のみの欠乏で、通常トロンボテスト値は正常とされている。1967年 Hougie¹⁷⁾ らは先天性第Ⅸ因子欠乏症の兄弟例にトロンボテスト値、手脳トロンボプラスチンを用いたプロトロンビン時間の延長することを見だし、従來の血友病Bと區別して血友病B_Mと命名した。これは第Ⅸ因子と分子相似体で、第Ⅸ因子の作用なく外因凝固系を阻止するものが合成されるのでであろうと推定した。症例B1、B2はいずれもトロンボテスト値正常で血友病B_Mではないと考えられる。

患兒の母の第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子を測定すると劣性伴性遺伝家系のA2、B1の母に軽度の低下を認めた。これらの母はいずれも血友病遺伝子の

Heterozygote であり、女性遺伝子伝播者の第Ⅷ因子が低下することは Graham らにより指摘されたところで、本邦では福井¹⁸⁾が109例の女性伝播者のうち56例に第Ⅷ因子の低下を報告している。女性の第ⅧまたはⅨ因子の定量がある程度遺伝子伝播者の推定に役立つ可能性を示すもので興味深い。

4. 血友病の治療

血友病の出血は深在性出血を特徴として、頭蓋内出血、臓器出血、外傷後の多量出血はただちに死につながり、また反復する関節出血は後に後遺症として強直をのこす。したがって出血に際しては早期に欠乏する凝固因子を補つて止血をはからなければならない。血友病Aに対しては新鮮血(または血漿)輸血、あるいは正常人血漿のCohn分画I(AHG)などが用いられる。これらの注入により血中の第Ⅷ因子は増加し凝固時間も正常化して止血効果が得られる。血友病Bに対しては新鮮血の他保存血輸血も有効である。これらの治療の詳細については別に報告したので省略する。

ま と め

昭和42年1月より2年間国立大阪病院において経験した血友病A 7例, 血友病B 2例を中心として血友病の臨床症状, 遺伝, 凝血学的所見について考察した。

1. 初診年令は5才以下の乳幼児であつた。症状初発は新生児期1例のみで, 多くは皮下血腫, 齒齦出血, 関節出血をもつて乳児期に発現している。その後の主な症状は関節出血, 皮下血腫, 口腔内出血, 外傷後出血で, これらを反復している。

2. 血友病A 4例, B 1例劣性性遺伝形式を示し, 他は孤発性発現であつた。

3. 凝血学的所見では血友病Aの2例は軽症型で臨床症状も軽度であつた。他の血友病Aは重症型で第VIII因子はほとんど0%であつた。血友病Bの2例は第IX因子2%以下で重症型(母の因子HBM)であつた。

終りに患者をご紹介いただいた大阪厚生年金病院小児科真島博士, 整形外科綿谷博士, 大阪市大小児科美濃助教授, 北野病院島尾博士, 小児保健センター大浦博士, 国立大阪南病院藤井副院長, 回生病院内村博士, 東成保健所長橋本博士に謝意を表します。なお症例A 3の血液型, 血清ハプトグロビン型判定にあつて阪大遺伝学教室荻田善一講師のご援助を得たことを深謝する。

本論文の要旨は第23回国立病院療養所総合医学会の報告にその後の症例を追加したものである。

文 献

- 1) Patek, A. J., Jr. & Stetson, R. D. : Hemophilia : I. The abnormal coagulation of the blood and its relation to the blood platelets, *J. Clin. Invest.*, **16**, 113, (1937)
- 2) Aggeler, P. M., White, S. G., Glendenning, M. B., Page, E. W., Leake, T. B. & Bates, G. : Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency. A New disease resembling hemophilia, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **79**, 692, (1952)
- 3) Biggs, R. G., Douglas, A. S., Macfarlane, R. G., Dacie, J. V., Pitney, W. R., Merskey, C. & O'Brien, J. R. : Christmas disease. A condition previously mistaken for hemophilia, *Brit. Med. J.*, **2**, 1378, (1952)
- 4) Rosenthal, R. L. : Plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency : clinical, coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease, *Blood*, **10**, 120, (1955)
- 5) Ratnoff, O. D. : A familial trait characterized by deficiency of a clot-promoting fraction of plasma, *Proc. Cent. Soc. Clin. Res.*, **27**, 101, (1954)
- 6) 吉田邦男他 : 本邦人の血友病並びに類縁疾患に関する研究, 文部省研究報告集録 医学及薬学編, 昭和38年度版, 325-333, 日本学術振興会, 東京, (昭39)
- 7) Lee, R. I. & White, P. D. : A clinical study of the coagulation time of blood, *Am. J. Med. Sci.*, **145**, 495, (1913)
- 8) Duke, W. W. : The pathogenesis of purpura haemorrhagica with special reference to the part played by blood platelets, *Arch. Int. Med.*, **445**, (1912)
- 9) 馬島保 : 小児血小板に関する研究 I. 正常小児の血小板数並びに血小板形態, 日本小児科学会雑誌, **65**, 143, (1961)
- 10) Quick, A. J. : The clinical application of the hippuric acid and the prothrombin test, *Amer. J. Clin. Path.*, **10**, 222, (1940)
- 11) Margolis, J. : The kaolin clotting time. A rapid one-stage method for diagnosis of coagulation defects, *J. Clin. Path.*, **11**, 406, (1958)
- 12) 梅垣健三, 福井弘 : トロンボプラスチン生成試験法, 奈医誌, **8**, 34, (1957)
- 13) Hardisty, R. M. & Macpherson, J. C. : A one-stage factor VIII (antihemophilic globulin) assay and its use on venous and capillary plasma, *Thromb. Diath. haem.*, **7**, 215, (1962)
- 14) 福井弘, 梅垣健三 : 血清中の PTC (Plasma Thromboplastin Component) 測定法について, 奈医誌, **8**, 40, (1957)
- 15) 荻田善一, 橋之爪守, 小杉好弘 : ポリアクリルアミドゲル薄層電気泳動法, *SABCO Journal*,

- 2, 58, (1965)
- 16) Yoshida, K. : Hemophilia in Japan, *Acta Haematologica Japonica*, 31, 5, (1968)
- 17) Hougie, C. : Haemophilia B_M : A new type of factor-IX deficiency, *Lancet*, April, 1, 698, (1967)
- 18) Fukui, H. : Factor VIII level in carriers of hemophilia A, *Acta Haematologica Japonica*, 31, 34, (1968)
- 19) 吉田邦男, 福井弘, 田川徳治, 神末光隆, 高井偉行, 岩垣克己, 足立豊彦, 碓久雄, 梅垣健三 : 輸血の各種血友病出血に及ぼす止血効果について, *臨床血液*, 6, 465, (1965)
- 20) 吉田邦男, 吉岡慶一郎, 福井弘, 田川徳治, 神末光隆, 岩垣克己, 足立豊彦, 碓久雄, 池田毅, 八木セツ, 吉矢久人 : ヒト第VIII因子製剤による血友病A治療について, 第1報 ヒト第VIII因子製剤注入の血友病A凝固障害に及ぼす影響, *臨床血液*, 9, 514, (1968)
- (昭和44年3月6日受付)

Abstract

CLINICAL OBSERVATIONS OF HEMOPHILIA

Keiichiro YOSHIOKA, Etsuko KITA, Takashi FUROUCHI,
Tatsuo KITAWAKI, Koji KAWAHARA, YOSHIE AMAKAWA and Akiko IRIE

(Osaka National Hospital, Osaka)

Clinical and laboratory studies were established on 7 cases with hemophilia A and 2 cases with hemophilia B.

1) The age of the patients in the first visit to our clinic were less than 5 years old, except for one case. The age of their initial hemorrhagic manifestations appeared between 2 weeks and 11 months. Hemarthrosis, ecchymosis, oral bleeding and excessive bleeding after trauma were common manifestations in both types of hemophilia.

2) Family history were examined in three generations. Four patients of hemophilia A and one patient of hemophilia B showed sex linked recessive transmission and another cases occurred sporadically.

3) The tests for the diagnosis of hemophilia were carried out as follows : a) Routine test. Clotting time, bleeding time, platelet cell count, prothrombin time and partial thromboplastin time. b) Identification tests, thromboplastin generation test and assay of factor VIII or factor IX.

Bleeding time, platelet cell count and prothrombin time in all cases of hemophilia A and B were within normal range and partial thromboplastin time was markedly prolonged. Clotting time of 5 cases with hemophilia A revealed over 60 minutes and factor VIII level showed 0 per cent. Two cases of clinically mild type showed moderate prolongation of clotting time (20 to 25 minutes) and 4-6 per cent of factor VIII. Two cases with hemophilia B were clinically severe and their factor IX revealed lower than 2 per cent.

(Received for publication, 6, March 1969)