

Von Willebrand 病の1家系

—大量、頻回の鼻出血をおこした8歳女児を中心として—

鷺澤 一彦¹⁾ 山崎 宗廣¹⁾ 小池 健一¹⁾

小宮山 淳²⁾ 赤羽 太郎²⁾

1) 厚生連篠ノ井総合病院小児科

2) 信州大学医学部小児科学教室

A Familial Case of von Willebrand's Disease with Special Emphasis on a Childhood Case with Frequent and Massive Nasal Bleeding

Kazuhiko WASHIZAWA¹⁾, Munehiro YAMAZAKI¹⁾, Kenichi KOIKE¹⁾,

Atsushi KOMIYAMA²⁾ and Taro AKABANE²⁾

1) *Department of Pediatrics, Shinonoi General Hospital*

2) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*

An 8-year-old girl visited Shinonoi General Hospital because of frequent and massive nasal bleeding. Many of her relatives had a hemorrhagic history. The hereditary type was autosomal dominant. In the relatives the tendency had spontaneously improved after adolescence.

We studied in detail the coagulation abnormality of the patient. The laboratory findings included prolongation of bleeding time, a decrease of platelet adhesiveness, and impairment of ristocetin-induced platelet aggregation. The results of VIII-factor study were as follows: factor VIII-coagulant activity (VIII:C) was 50%, factor VIII-related antigen (VIII:R:AG) 18%, and von Willebrand factor activity (VIII:R:WF) 16%, indicating decreased levels of these three factors. She was diagnosed as having heterozygous disease type I of von Willebrand's disease on the basis of normal VIII-related polymer. It was of interest that her VIII:C activity was not so decreased despite low levels of VIII:R:AG and VIII:R:WF.

Antihemophilic factor concentrates and 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) were administered; this produced clinical and laboratory improvements. The intravenous administration of DDAVP shortened the bleeding time and elevated the VIII-factor activity. DDAVP can be used as an effective agent in type I von Willebrand's disease without danger of viral hepatitis and other viral infections. *Shinshu Med. J.*, 33: 319-325, 1985

(Received for publication March 19, 1985)

Key words: von Willebrand's disease, nasal bleeding, DDAVP
von willebrand 病, 鼻出血, DDAVP

I はじめに

鼻出血などを反復する血液疾患のひとつとして von Willebrand 病が注目されている。本症は常染色体性(通常優性)遺伝形式をとり、第Ⅷ因子の構造や機能の異常によるとされている。近年分子レベルでの研究が進み本症の病態が解明されつつある¹⁾³⁾。本症の治療は第Ⅷ因子製剤などの補充療法が主体とされてきたが、最近では 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin (DDAVP) が試みられている³⁾⁴⁾。われわれは著明な鼻出血を主訴とする von Willebrand 病の 1 家系を経験し、DDAVP 静注による凝血学的変化を検討したので報告する。

II 症 例

患者：8歳，女児。

主訴：鼻出血。

家族歴：両親は血族結婚ではない。患児は3同胞中第1子であった。父方祖父が赤白血病であったほかは、父方家系に出血性素因の既往はみとめなかった。一方、患児の母は出血傾向の既往があり、小児期大量の鼻出血をくり返していたが、思春期以後軽快した。母方家系図を図1に示した。すなわち、小児期に大量の鼻出血をくり返したものは、あるいは血液検査にて出血時間の延長がみられたものは、母方の祖母、曾祖母を含め4世代13名にのぼった。

既往歴：2歳頃より年2回ぐらいの頻度で鼻出血をくり返した。一旦出血すると数時間以上止血せず、嘔吐をとめない、顔色不良となることが多かった。また

ささいな打撲により皮下出血をきたしやすかった。1983年10月1日鼻出血があり、約500mlの出血量をみた。頻回に嘔吐し、意識障害をとめない、止血に12時間を要した。10月3日鼻出血の精査目的にて入院した。

入院時身体所見：身長124.3cm，体重23kg，脈拍94/分，整，血圧120-60mmHg，顔面蒼白，眼球結膜貧血様，軽度咽頭発赤あり，第3肋間胸骨左縁に最強点を有する Levine 2度の収縮期雑音を聴取した。肝脾腫，リンパ節腫脹はなく，両下腿前面に数個の皮下出血斑をみとめた。両側 Kiesslbach 部位よりの鼻出血がみられた。

入院時検査所見(表1)：小球性低色素性貧血があり，TIBC は上昇していた。鼻出血による失血性貧血と考えられた。血小板数は $14.2 \times 10^4/mm^3$ と正常下限であった。白血球数およびその分類は正常，検尿および血液生化学検査に異常はみられなかった。

凝血学的検査所見(表1)：出血時間は著明に延長していた。PT は正常であった。APTT は初診時正常であったが，時に延長する場合もあった。毛細血管抵抗は正常，血小板粘着能は低下していた。血小板凝集能はリストセチン1.0ng/ml 刺激(3分値)でのみ低下反応を示した。血餅収縮能は正常であった。第Ⅷ因子活性(VⅧ:C)は50%と軽度低下。第Ⅷ因子関連抗原(VⅧR:AG)は18%，von Willebrand 因子活性(VⅧR:WF)は16%とそれぞれ低下していた。VⅧR polymer の構造は SDS アガロースゲル電気泳動法にて正常であった。以上により，von Willebrand 病 type I (classical type) と診断した。APTT は正常値を示すことが多く第Ⅷ因子凝固活性の低下も軽度

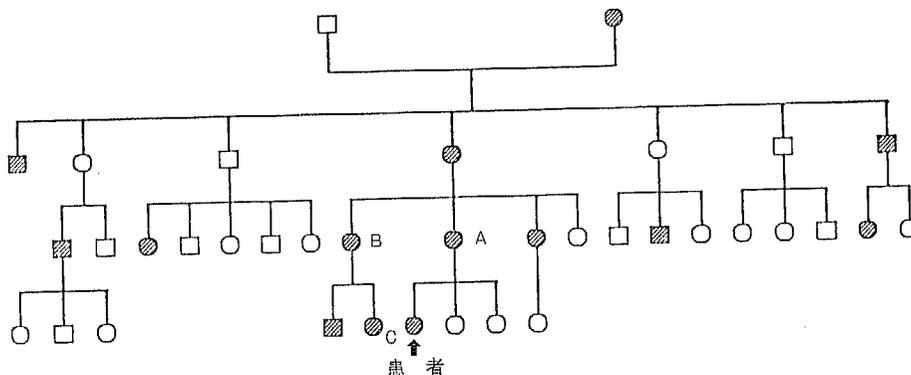


図1 母方家系図
(斜線は頻回の鼻出血，あるいは止血異常のある人)

Von Willebrand 病の1家系

表1 入院時ならびに凝血学的検査所見

| 入院時検査所見 | | 凝血学的検査所見 | |
|----------------|---------------------------------------|----------------|------------|
| WBC | 7,700/mm ³ | 出血時間 (Duke) | 12分以上 |
| RBC | 318×10 ⁴ /mm ³ | PT (9~13) | 11.7 秒 |
| Hb | 8.7 g/dl | APTT (30~47) | 33.2 秒 |
| Hct | 26.0 % | Fibrinogen | 200 mg/dl |
| platelet | 14.2×10 ⁴ /mm ³ | FDP | 10 μg/dl以下 |
| Reticulocyte | 8 % | 毛細血管抵抗 | 正常 |
| MCV | 81 μm ³ | 血小板粘着能 (37~75) | 18 % |
| MCH | 27.4 μg | (Salzman) | |
| MCHC | 33.6 g/dl | 血小板凝集能 | |
| ESR | 1 mm/h | ADP | 正常 |
| CRP | (-) | エピネフリン | 正常 |
| GOT | 36 KU | コラーゲン | 正常 |
| GPT | 19 KU | リストセチン | 低下 |
| LDH | 83 IU | 血餅収縮能 | 正常 |
| ALP (2.7~10.0) | 14.5 KA.U | 第Ⅷ因子 | |
| BUN | 18 mg/dl | Ⅷ:C | 50 % |
| Creatinine | 1.0 mg/dl | ⅧR:AG | 18 % |
| Fe | 162 μg/dl | ⅧR:WF | 16 % |
| TIBC | 464 μg/dl | ⅧR polymer | 正常 |

() 内は正常値または測定法

表2 家族の凝血学的所見

| | 患児 | A | B | C |
|------------|------|------|------|------|
| 出血時間 (分) | 12以上 | 10以上 | 3 | 18 |
| PT (秒) | 11.7 | | 10.9 | 9.7 |
| APTT (秒) | 33.2 | | 36.9 | 37.1 |
| 血小板粘着能 (%) | 18 | 17 | | 24 |
| Ⅷ:C (%) | 50 | 50 | | |
| ⅧR:AG (%) | 18 | 18 | | |
| ⅧR:WF (%) | 16 | 17 | | |
| ⅧR polymer | 正常 | 正常 | | |

であり、第Ⅷ因子凝固蛋白への障害の少ない病型と考えられた。第Ⅷ因子製剤輸注試験(図2)では、第Ⅷ因子製剤500単位注入後1.5時間より出血時間、血小板粘着能の改善がみられ、その効果は24時間後においても出血時間8.5分、血小板粘着能28%と持続しており、von Willebrand 病に特徴的な所見が観察された。

経過概要:入院中鼻出血はみられず10月21日退院した。その後も特に感冒罹患時など鼻出血をくり返していたが、1984年5月頃より頻回に鼻出血をきたすよう

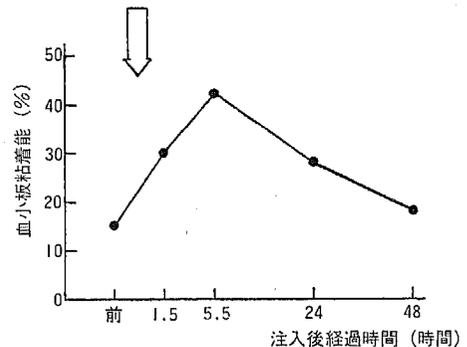
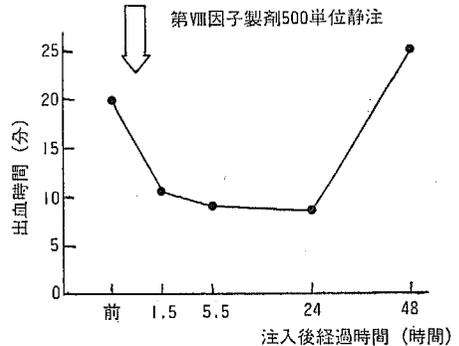


図2 第Ⅷ因子製剤輸注試験

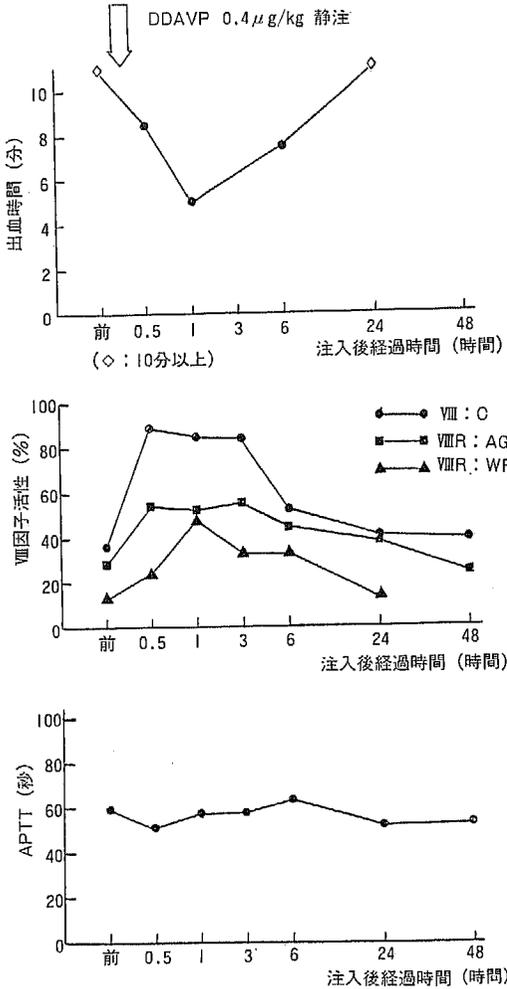


図3 DDAVP 静注試験

になり、出血量も大量となった。入眠時に好発し、数時間出血が続き、当院外来受診時は失血性ショック状態であることも多かった。家族の話や血液検査所見よりみて、出血量は1l以上に及ぶと思われた。鼻出血は両側性、時に一側性であった。止血剤を塗布した鼻栓処置も無効の場合が多く、逆に出血を誘発することもあった。循環血液量の減少による低血圧がみられ、ようやく止血した時には、輸液、輸血にて再出血がおこる現象もみられた。出血時に第Ⅷ因子製剤の輸注を行ったが、臨床的止血効果は、はっきりしなかった。

DDAVP 静注試験：一時的止血が得られた段階で、von Willebrand 病に対し止血効果があるとされる DDAVP を用い、静注による効果を検討した。

A 方法

DDAVP 0.4 μg/kg を生食20ml に解き20分で静注した。投与前、投与後30分、1時間、3時間、6時間、24時間、48時間における出血時間、Ⅷ：C、ⅧR：AG、ⅧR：WF、APTT を測定した。

B 結果

出血時間からみた本剤の効果は、投与後30分から6時間まで認められ、投与後1時間で出血時間は5分と最も短縮された。第Ⅷ因子の活性でみると、Ⅷ：CおよびⅧR：AG は投与後30分より上昇がみられ、6時間まで効果が持続した。また ⅧR：WF はやや遅れて1時間で増加の peak を示した。APTT は投与前後での変動はみられなかった(図3)。

Ⅲ 家族についての検索

出血症状のみられた母方家系の3名について行った凝血学的検査所見を患児の所見と対比して表2に示した。A(患児の母)は出血時間の延長、血小板粘着能の低下があり、ⅧR：AG、ⅧR：WF が低下し、Ⅷ：Cの低下は軽度であった。B(患児の母の姉)は出血時間、PT、APTTとも正常であった。C(患児の母の姉の長男)は出血時間の延長、血小板粘着能の低下があり、PT、APTTは正常であった。

Ⅳ 考 察

第Ⅷ因子の構造と von Willebrand 病の病態生理は、近年の分子レベルでの研究により次のように考えられている²⁾⁵⁾(図4)。第Ⅷ因子は、常染色体上遺伝子に関連する第Ⅷ因子関連抗原(ⅧR：AG)、von Willebrand 因子(ⅧR：WF)と、X染色体上遺伝子に関連する第Ⅷ因子凝固活性(Ⅷ：C)に分けられる。このうち ⅧR：AG はまず血管内皮細胞、骨髄巨核球などで分子量20万ほどの subunit となり、これが重合して分子量1~20×10⁶ の polymer が形成される⁵⁾⁶⁾。この重合度が高いほど von Willebrand 活性、つまりリストセチン凝集能が高いとされている。これに対し友友病Aで欠損する第Ⅷ因子凝固活性抗原は、分子量約28.5万と推定されており⁷⁾、その産生細胞は不明である。これが polymer と結合して第Ⅷ因子複合体となる。von Willebrand 病は常染色体由来の ⅧR：AG、ⅧR：WF 系の量的あるいは質的異常によるものである。しかし、von Willebrand 病の多くの症例においてⅧ：Cも低下している。すなわち正常の ⅧR：AG がⅧ：Cの安定化に必要であり、

Von Willebrand 病の1家系

表3 Von Willebrand 病の分類 (文献⁸⁾より改変)

| | 出血時間 | VIII C (U/dl) | リストセチン凝集 | VIII RWF (U/dl) | VIII RAg (U/dl) | 二次元交叉免疫電気泳動像 | 第VIII因子関連蛋白の multimer 像 |
|-----------------------------------|---------|---------------|----------|-----------------|-----------------|--------------|-------------------------------------|
| ホモ接合体 vWD* | 延長 | <10 | 欠如 | <5 | <5 | 沈降アークなし | 欠如 |
| ヘテロ接合体 vWD* classical (type I) | 延長または正常 | 10~70 | 低下~正常 | 10~50 | 10~50 | 低アーク 正常位置 | 存在 (量的低下) |
| variant (type II) | | | | | | | |
| II A | 延長 | 30~100 | 低下 | 0~10 | 30~100 | 陽極側泳動 | large multimers 欠如 |
| II B | 延長 | 20~100 | 亢進 | 10~70 | 30~100 | 陽極側泳動 | large multimers 欠乏 |
| 血小板 type | 延長 | 30~100 | 亢進 | 10~70 | 50~100 | 陽極側泳動 | large multimers 欠乏 |
| II C* | 延長 | 67 | | 10 | 50 | | large multimers 欠乏 doublet units |

* 常染色体劣性遺伝性

また VIII : AG は VIII : C の産生または血漿中への放出を促す因子となっているため von Willebrand 病においても VIII : C が低下すると考えられている⁵⁾。

福井と吉岡³⁾⁸⁾は von Willebrand 病を表のように分類している(表3)。Homozygous disease は常染色体性劣性遺伝形式をとり、両親より VIII R の異常遺伝子を受けつた場合で、遺伝子による蛋白合成が欠如している。出血症状は重度であり、VIII : C, VIII R : AG, VIII R : WF は3因子とも著しく低下している。Heterozygous disease は出血症状が軽度のものであり、classical (type I) と variant (type II) に大きく分けられる。Type I は von Willebrand 病のうち最も高頻度に見られる病型である。本病型では欠陥遺伝子のヘテロ接合状態のため polymer 構造は正常であるが、VIII R の量的低下をきたし、VIII : C, VIII R : AG, VIII R : WF の3因子とも軽度から中等度低下がみられる。一方、type II は VIII R polymer に質的異常のみられるものである。そのうち II A は VIII R polymer の重合不全であり、VIII R : WF が著しく低下するのに対し、VIII R : AG, VIII : C は正常ないし軽度低下している。その他種々の variant type の報告もみられる。

本家系では、遺伝形式は血族結婚がなく、男女両性に発症していることより常染色体性優性遺伝と思われた。出血症状は鼻出血、皮下出血斑であり、関節内出血はみられなかった。検査所見では、VIII R : AG, VIII R : WF の低下、VIII : C の軽度低下がみられ、VIII R polymer の構造は正常であった。出血時間の延長、

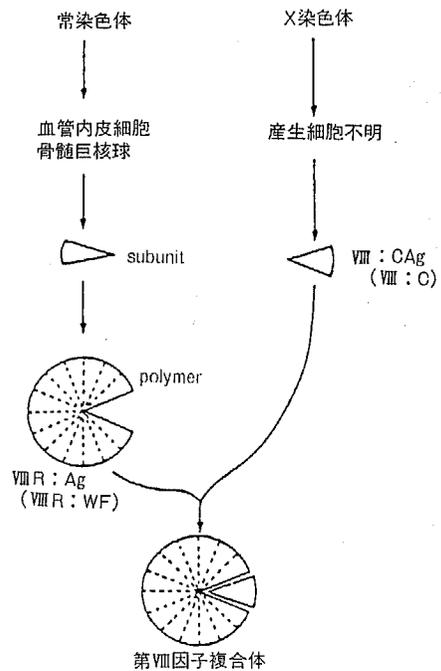


図4 第VIII因子の構造 (柴田と高橋⁵⁾より)

血小板粘着能の低下があり、第VIII因子製剤の輸注により出血時間が短縮し、その効果がより長期に認められた。以上により、von Willebrand's disease Heterozygous disease type I と診断した。

本小児例の出血症状は鼻出血、皮下出血のみであっ

たが、鼻出血は1回量が多く、しかも頻回であった。さらに家系における症例Cも同様に大量の鼻出血がみられた。一般的に von Willebrand 病 type I は、出血症状が軽度であるとされているが、このような大量鼻出血をおこす症例があることは、本病型においても緊急的な止血管理が重要であることを示している。

本例では初診時 APTT が正常であった点が注目された。くり返し行った検査でも APTT は正常値を示すことが多かった。一般的に APTT は VIII : C の障害を反映するとされている。本例では VIII R : AG VIII R : WF の低下が著明であったのに対し、VIII : C の低下は軽度であった。VIII : C の障害が軽度であったため APTT は正常値を示したのであろうか。von Willebrand 病の VIII : C の低下は VIII R : AG の低下による二次的なものであり、VIII R : AG の低下と VIII : C の低下には相関があるとされている⁹⁾が、このように VIII : C だけがほぼ正常活性を示す例があることは興味深く思われた。

DDAVP はその作用機序として、血管壁に作用して plasminogen activator, VIII R : AG を血管壁より放出させ、また VIII : C の血中濃度も上昇させる⁹⁾。したがって von Willebrand 病のうち type I にのみ有効であるとされている¹⁰⁾。本症例における DDAVP 静注試験でも出血時間の短縮がみられ、VIII R : AG, VIII R : WF, VIII : C の上昇がみられた。特に VIII : C の上昇は著明であった。しかしこの効果は短時間のみであり、臨床的止血効果は確かめられなかった。現在 DDAVP は抜歯、扁桃腺摘出術、血腫摘出術などの止血管理に使用され有効であったと報告されている⁴⁾¹¹⁾。従来より行われている第VIII因子製剤の静注は肝炎発症の危険性があり、このような副作用のない DDAVP の広範かつ安全な使用が望まれるが、その投与方法、投与量など今後さらに検討が必要と思われた。

今回家族の検索のなかで興味深いことは、患児の母は VIII : C, VIII R : AG, VIII R : WF の活性など患児とほぼ同様の所見であったにもかかわらず大量の鼻出血を反復したのは小児期のみであり、思春期以後はこのような出血がみられなかった点である。また家系の検索においても鼻出血がみられた人は、いずれも思春期を境に自然軽快している。これらの点から思春期における内分泌学的変化が von Willebrand 病の出血性素因に対して何らかの影響を与えている可能性もあり治療法とも関連して今後の検討が待たれる。

V ま と め

大量頻回の鼻出血を主訴とした8歳女児を発端者とする von Willebrand 病の1家系を経験し、特に本患者を中心として、臨床的ならびに凝血学的所見を報告した。遺伝形式は常染色体性優性であった。この家系内で小児期に出血症状のみられたものは、思春期以後自然軽快した。出血時間の延長、血小板粘着能の低下、リストセチン凝集能の低下があり、第VIII因子では VIII : C, VIII R : AG, VIII R : WF の3因子とも低下していた。VIII R polymer が正常であったことから Heterozygous disease type I と診断した。鼻出血は大量であり、緊急的止血管理が必要であった。VIII R : AG, VIII R : WF の低下に比べ VIII : C の低下が軽度で APTT が正常値を示すという特徴がみられた。また DDAVP 静注にて VIII : C を初めとする第VIII因子の上昇が観察され注目された。

本論文の要旨は、第65回日本小児科学会甲信地方会(1984年)において発表した。

なお、この報告に関し多大なご助言とご協力をいただいた奈良県立医科大学小児科 吉岡 章助教授、高瀬俊夫先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 福井 弘 : von Willebrand's disease. 臨床血液, 18 : 575-586, 1977
- 2) Hoyer, L. W. : The factor VIII complex : Structure and function. Blood, 58 : 1-13, 1981
- 3) 福井 弘 : von Willebrand 病の最近の知見. 血液と脈管, 14 : 129-141, 1983
- 4) 高瀬俊夫 : DDAVP による軽症血友病 A 及び von Willebrand 病の止血管理. 小児科の進歩, 3 : 183-185, 1983
- 5) 柴田 昭, 高橋芳右 : 血友病とその周辺 von Willebrand 病. 日本臨床, 39 : 3657-3665, 1981
- 6) Meyer, D., Obert, B., Pietu, G., Lavergne, J. M. and Zimmerman, T. S. : Multimeric structure of factor VIII/von Willebrand factor in von Willebrand's disease. J Lab Clin Med, 95 : 590-602, 1980
- 7) Hoyer, L. W. and Trabold, N. C. : The effect of thrombin on human factor VIII. Cleavage

- of the factor VIII procoagulant protein during activation. *J Lab Clin Med*, 97 : 50-64, 1981
- 8) 吉岡 章, 福井 弘 : 病気の生化学 (LXXXV) 血液凝固障害. 代謝, 20 : 557-571, 1983
 - 9) Mannucci, P.M., Åberg, M., Nilsson, I.M. and Robertson, B. : Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs. *Br J Haematol*, 30 : 81-93, 1975
 - 10) Ruggeri, Z.M., Mannucci, P.M., Lombardi, R., Federici, A.B. and Zimmerman, T.S. : Multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP : Implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes. *Blood*, 59 : 1272-1278, 1982
 - 11) Mannucci, P.M., Ruggeri, Z.M., Pareti, F.I. and Capitanio, A. : 1-deamino-8-arginine vasopressin : A new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet*, i : 869-872, 1977

(60. 3.19 受稿)