von Willebrand 病と産婦人科出血

弘前大学医学部産科婦人科学教室（主任 品川信良教授）

真木 正博 永山 正剛 佐々木勝次

出血時間の延長を主徴とする von Willebrand 病は、女性にはきわめて稀な血友病¹⁾とは異なり、女性に発生率の高い先天性・遺伝性出血性素因である^{2)~10)}。

過多月経などをきたすことがあるので、婦人科医が本症を発見する機会も多いと考えられるので、著者らの症例を含めて、本症について概説したい。

われわれの経験した症例

症例 1

昭和28年4月生れの女子で、初診は昭和40年2月22日で当時12才であつた。

病歴； 特別な既往はなく、また出血傾向なども認められなかつたが、初経（12才7カ月）後、過多月経の傾向があり時々凝塊を混じ、昭和40年2月22日に入院してきた。

入院時所見； 身長 149cm、体重43.5kgで正常発育の女子で、内診所見では子宮はやや小さいが、骨盤腔内に腫瘍などもふれず病的所見は認められなかつた。子宮内膜は採取し得なかつた。

血液の一般検査では、やや貧血性（赤血球 353～395万、ヘモグロビン51～62%）のほか、血清蛋白量、A/G 比、肝機能などには異常を認めず、尿、糞便にも異常所見はなかつた。

止血機構検査は表1の如くで、時々著明な出血時間の延長を認めるほか、第Ⅷ、Ⅸ因子および血小板には異常がなかつた。すなわち、pseudo-hemophilia 型の von Willebrand と考えられた。

その後の経過； その後も時々過多月経の傾向があるが、以前よりはるかに軽快し、アドレノクローム、フラボノイド系の薬剤、トランサミンなどを投与すると出血量は少なくなり、現在、元気で通学している。

症例 2

この症例は症例1の母親である。

病歴； 外傷にさいしてなかなか止血しにくいことや、初経後しばらくの間、過多月経の傾向があつたという。しかし分娩時（分娩経験は症例1の長女を生んだ時の1回のみ）の出血や子宮筋腫の手術時（昭和39年）の出血はとくに病的ではなかつたという。

検査成績； 昭和43年4月にたつた1回血液検査を行なう機会を得たが、出血時間の軽度の延長が認められた。しかし、その他の止血機構に異常がなかつたことからみると、やはり長女と同型のしかも軽症な von Willebrand 病ということがいえると思われる（表1参照）。なお、夫のほうには全く異常を認めなかつた。

症例 3

患者は昭和18年4月8日生れの（初診昭和42年11月27日）女性である。

病歴； 子供の頃から外傷時の出血がなかなかとまらないということ、某院で出血時間の延長を指摘されたことがある。23才のとき結婚したが、以上のようなわけで、もし妊娠・分娩した場合の出血を懸念して来院した。

家族歴では父母、同胞3人とも健康で出血傾向などはないという。

月経歴では、初経が14才で、以後規則正しく、経血量は特に多いとは思われず、持続期間は5～6日間であるという。

所見； 体格栄養中等度で、婦人科的診察でも異常を認めることができなかつた。

血液の検査成績は表1に示すごとく、出血時間の延長を認めただけで、血小板や凝固因子の異常は認められなかつた。

、以上のことから考えてこの患者は pseudo-hemo-

表1 検査成績

症例	1	1	1	1	2 (1の母)	1の父	3	4	5 (4の兄)	正常値
検査項目										
出血時間 (Duke, 分)	21	2.5	46	14	12	3	15	9.5	12	1—3
Rumpel-Leede	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—
全血凝固時間 (分)	8		8				8	9	7	5—10
血栓弾性, r (mm)				33	33	27.5	11	18	28	16
K (mm)				11	12	13	7	13	14.5	12
ma (mm)				67	58.5	61	64	57	59	50
血餅収縮	良好		良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好
血小板 ($\times 10^9$)	220		264				270	212	109	20
トロンビン時間 (秒)	14.8	10.1	10.0	10.6	10.4	11.4	12.0	12.0	12.0	12
プロトロンビン時間 (秒)	10.0	11.0	11.0	12.0	14.3	13.2	13.0	12.0	12.0	12
第V因子 (%)			100	100	92	100	92			100
第VIII因子 (%)		92	98	100	100	100	100	100	100	100
第IX因子 (%)		110	100	100	100	100	100	100	100	100
線維素原 (mg%)	227	190	233	224	262	340	325	316		300
プラスミノーゲン ($\times 10^{-3}$ 単位)	14.2		14.7	17.7	15.7	14.3	15.6	14.2		15
検査年月日	40.2.22	40.3.1	40.5.18	43.4.2	43.4.2	43.4.2	42.11.27	43.4.25	43.4.25	

philia 型の軽症 von Willebrand 病といえると考えている。

妊娠・分娩時には当科で取扱うことにして経過観察中である。

症例 4 および 5

患者は35才の1回産婦である。皮下出血傾向、受傷後の止血困難などのために、本院小児科に入院中の患児（4才の女兒）の母親で、たまたま検査の機会に恵まれた。

病歴； 生来健康で著患はなかつた。2～3年前よりなほら特別な誘因がなく下肢に紫斑ができたり、肩をもんでもらつた後に皮下出血ができたという。

初経は14才で、その後しばらくの間は過多月経ぎみであつたというが、次第に正常化して現在ではその傾向はない。

27才の時、妊娠3カ月で自然流産を、29才で女兒（患児）を分娩したが、いずれの場合も出血量は病的ではなかつたという。しかし、分娩後に血性悪露が6週間も続いたという。

所見； 昭和43年4月25日の診察時の所見では、体格栄養中等度で特別な異常は認められなかつた。

つた。

母児の止血機構についての検査成績は表1の通りで、出血時間のみ延長を認めた。すなわち pseudo-hemophilia 型の von Willebrand 病と考えられる。

わが国における von Willebrand 病

昭和40年の第27回日本血液学会において、von Willebrand 病とその類似疾患という円卓討議会が行なわれたが、その時の集計では43例であつた⁴⁾。その後、本疾患が注目を引くようになり血液学会などにおいて相次いで症例報告がなされている^{11)~16)}。前記の著者らの例を含めて探し得た症例は計54例であつた。

それらをまとめてみると次の通りである。

(1) 性別： 調査例54例中男性は21例 (38.9%)、女性は33例 (61.1%) で、一般にいわれているように女性に多かつた。

(2) 発見年齢：10才以下で発見されたものが27例で全体の半数を占めていた。高年齢で発見されたものは、軽症のものが多く、家系的検査で見出されたものが多かつた。

(3) 遺伝関係：家族的に認められたものは悉

半数で、遺伝関係の明確でないものも多かつた。

(4) 症状：主な症状は皮下出血，鼻出血，歯肉出血，受傷後の止血困難が多く，その他血尿，喀血を伴つたものもあつた。女性では過多月経を訴えるものもあつたが，多くは初経後1～2年間のみで，その後は正常化しているものも多かつた。

分娩時の出血について聴取し得たのは2例のみであるが，いずれも正常であつたという。

特記すべき事項は，本症では真性血友病AやBにみられるような関節出血が1例もなかつたことである。

(5) 血液検査成績：出血時間は全例に延長していた。全血凝固時間の延長が認められたのは，54例中8例だけで，他は正常であつた。プロトロンビン時間は1例を除いてほぼ正常であつた。第Ⅷ因子の低下をみたものは32例で半数以上であつた。第Ⅸ因子の低下が観察されたのは1例に過ぎなかつた。血小板数は大部分は正常であつた。血小板機能が正常と思われたのは42例で，他は血小板粘着率や凝集能の低下が認められた。また，血管抵抗性の減弱は約半数に認められた。

(6) von Willebrand 因子：van Creveld や Nilsson によつて提唱された plasma antibleeding factor や AHG-stimulator (これを総称して von Willebrand 因子という) の検査を行なつたのは7例だけであつたが，1例を除いた6例に異常が認められた。

von Willebrand 病の診断

以上のことから，von Willebrand 病の診断の基準として次のようなことがあげられよう。

(1) 本症は遺伝性(autosomal dominant trait)で，血友病AやBと異なつて男性，女性共に見られ，特に女性に多い。

(2) 皮下出血，紫斑，受傷後(外傷，抜歯，手術後など)の止血困難，鼻出血，歯肉出血，時に血尿や消化管出血，女性では過多月経などをみるが，関節出血はない。

(3) 出血時間の延長を主徴とし，しばしば血管抵抗性の減弱が認められる。しかし，凝固時間やプロトロンビン時間の延長は認められないことが多い。

(4) 血小板の異常や凝固因子の異常の有無によつて表2のような病型に分けられる。

(5) von Willebrand 因子：正常人または血友病A患者の全血または血漿を輸血して，出血時間が正常化し，患者の第Ⅷ因子量が投与された第Ⅷ因子量よりもはるかに上廻るようであれば，von Willebrand 因子(antibleeding factor, AHG-stimulator など)の欠乏が考えられる。

以上のように本症にはかなりの variety があるため，von Willebrand 病とは呼ばないで，von Willebrand 症候群あるいは von Willebrand-Jürgens 症候群と呼んだほうが良いとしているものもある。

産婦人科出血と von Willebrand 病

表2 von Willebrand 病の病型とその鑑別

病 型	同 義 語	出血時間の延長	凝固因子の低下	血小板の異常
Angiopathia 血管性血友病，偽血友病	Vascular hemophilia Pseudothrombophilia	+	—	—
Angiohemophilia A 血管性血友病A，偽血友病A	Vascular hemophilia A Pseudothrombophilia A	+	第Ⅷ因子低下	—
Angiohemophilia B 血管性血友病B，偽血友病B	Vascular hemophilia B Pseudothrombophilia B	+	第Ⅸ因子低下	—
Thrombopathia (体質性)血小板異常(病)症	Constitutional thrombopathia	+	—	+

注：第Ⅷ因子以外の凝固因子，例えば第Ⅸ因子，antibleeding factor, AHG stimulator, 血小板第3因子などの欠乏があるものを総称して pseudothrombophilia B としているものもある。なお，以上の病型の混合型のようなものも考えられる。

von Willebrand 病が女性により多くみられる先天性出血性素因でありながら、産婦人科医の話題に余り上らなかつたのは(1)比較的最近になって注目されるようになってきた疾患であること、

(2)頻度も少ないこと、(3)重症のものは産婦人科医の対象にはならない幼少時に死亡してしまっており、産婦人科医の対象となるものは比較的軽症なものが多いこと、(4)症状として過多月経を訴えるものがあるが、月経回数を重ねるにつれて正常月経に移行するものが多いこと、(5)分娩時に大出血を来すようなことは少ないこと²⁾¹⁷⁾などがあげられよう。

分娩時に大出血を来すことが少ないのは、妊娠時に線維素原をはじめとする種々の凝固因子、とくに第Ⅷ因子が増加することなどがあげられる¹⁸⁾。また、分娩後の子宮収縮、退縮さらに子宮や胎盤、脱落膜に含まれる組織トロンボプラスチンが止血に効果的に働くことはひとしく認められているところである¹⁹⁾。

なお、本症は遺伝性の疾患であるから、場合によつては、とくに現に何人かの児をもっているような場合には優生手術の対象と考えるのも良いものと思う。

本症は女性に多い疾患であるから、例えば、過多月経を訴える患者について単に出血時間を測定するだけの簡単な検査で産婦人科医が本症を発見する機会は、Seaman からも述べているように、意外に多いのではないかと考えられる。

本症は時に増悪、時に軽快を繰返すが、軽度の出血時間の延長を認めるだけで、無症状型になってしまうこともかなり多いようで、すべてが治療の対象となるわけではない。

治療法としては、pseudohemophilia 型のものにはアドレノクローム系の薬剤が効果的である。もちろん輸血もよい。また、その他の型には全血または血漿の輸血がすすめられる。

おわりに

von Willebrand 病は出血時間の延長を主徴とする遺伝性の先天性出血性疾患である。まれな疾患ではあるが女性により多くみられ、時に過多月経などを伴うので、産婦人科医が本症を発見する

機会は比較的多いのではないかと考え、著者らの経験した症例を含めて、von Willebrand 病について概説した。

文 献

- 1) 前山昌男他：第Ⅷ因子の重篤低下ある血友病保因者の人工妊娠中絶について、第1回産婦人科血液研究会、大阪、1967年。—2) Seaman, A. J. & Benson, R.C.: Coagulation studies of patients with abnormal uterine bleeding, Am. J. Obst. & Gynec., 79, 5—10, 1960. —3) von Willebrand, E.A.: Hereditär pseudohämofile, Lakaresallask Handl., 68, 87—112, 1926. 4)より引用。—4) 安部英, 福武勝博: von Willebrand 病の歴史と本邦における症例(第27回日血総会, 円卓討議会用テキスト)。—5) Jürgens, R.: Über ein neues vererbbares Blutungsübel: die konstitutionelle Thrombopathie, Dtsch. Arch. Klin. Med., 175, 453—483, 1933. 4)より引用。—6) Alexander, B. & Goldstein, R.: Dual hemostatic defect in pseudohemophilia, J. Clin. Invest., 32, 551, 1953. —7) van Creveld, S., Jordan, F.L.J., Punt, K. & Veder, H.A.: Deficiency of anti-hemophilic factor in a woman, combined with disturbance in vascular function, Acta Med. Scand., 151, 381—389, 1955. —8) Nilsson, I.M., Blombäck, M., Jorpes, E., Blombäck, B. & Johansson, S.A.: von Willebrand's disease and its correction with human plasma fr. 1—0, Acta Med. Scand., 159, 179—186, 1957. —9) Schulman, I., Smith, C.H., Erlanson, M. & Fort, E.: Vascular hemophilia: A familial hemorrhagic disease in males and females characterized by combined anti-hemophilic globulin deficiency and vascular abnormality, Am J. Dis. Child., 90, 526—527, 1955. —10) Nilsson, I.M., Blombäck, M. von Francken, I.: On an inherited autosomal hemorrhagic diathesis with anti-hemophilic globulin deficiency and prolonged bleeding, Acta Med. Scand., 159, 37—57, 1957. —11) 伊藤正一他: von willebrand 病の1例, 臨血誌(会), 7, 98, 1966. —12) 佐藤琢司, 尾形邦産, 細川真澄男, 佐久間均一: von Willebrand 病の同胞例, 臨血誌(会), 7, 98—99, 1966. —13) 松岡恒美, 荻原洋三, 中山良子: 12への追加発言, 臨血誌(会), 7, 99, 1966. —14) 高橋健次他: von Willebrand 病の1例, 臨血誌(会), 8, 324, 1967. —15) 桜田恵右他: von Willebrand 病の1家系, 臨血誌(会), 8, 235, 1967. —16) 白川充, 兵働貞夫: von Willebrand 病の1例, 臨血誌(会), 8, 235, 1967. —17) Stamm, H.: Koagulopathien während der Geburt und im Wochenbett, Geburtsh, Fraenkh., 22, 671—685, 1962. —18) Beller, F.K.: Treatment of coagulation disorders in pregnancy, Clin. Obst. & Gynec., 7, 372—389, 1964. —19) 品川信良, 村上章, 佐々木京子: 特発性血小板減少性紫斑病を伴った妊婦, 産婦の実験, 16, 241—246, 1967.

(No. 2163 昭43・7・15受付)