

診 療

卵巣出血を起こした、先天性第V因子欠乏症と von Willebrand病の複合合併症の1例

荒尾市民病院産婦人科 (院長: 山崎勝美)

* 荒尾市民病院中央検査室

恵良 一郎 松尾 勇 坂本 卓史 山田 満*

A Case of Ovarian Bleeding with Combined Congenital Deficiency of Factor V and von Willebrand's Disease

Ichiro ERA, Isamu MATSUO, Takashi SAKAMOTO
and Mitsuru YAMADA*

Department of Obstetrics and Gynecology, Arao City Hospital, Kumamoto

*Central Clinical Laboratories, Arao City Hospital, Kumamoto

Key words: Factor V • von Willebrand's disease • Ovarian bleeding

緒 言

先天性凝固異常症のなかでは第V因子欠乏症は極めてまれな疾患とされ、1947年 Owren⁴⁾が Parahemophilia と称して発表して以来、今日までに世界で100例程度の報告がみられる。一方、第VIII因子の機能障害を引き起こす von Willebrand 病³⁾も比較的まれな疾患であるが、血友病 A に次いで多く、我が国では軽症例も含めると少なくとも350,000人に1人以上は存在するものと思われる。両者とも、血友病と違って常染色体遺伝性である。

今回、われわれは急性腹症 (卵巣出血) で緊急手術を行った患者が血液学的検査の結果、先天性第V因子欠乏症と von Willebrand 病を合併する、文献的に報告をみない、興味ある症例であつたので報告する。

症 例

患者: 16歳の女子高校生 (1972年5月12日生)

主訴: 下腹部痛。

家族歴: 血族結婚あり (両親がいとこ結婚)。

患者以外には出血性疾患を指摘された者はいない (家系図を図1に示す)。

既往歴: 母親の話によると、幼少の頃から他の

家系図

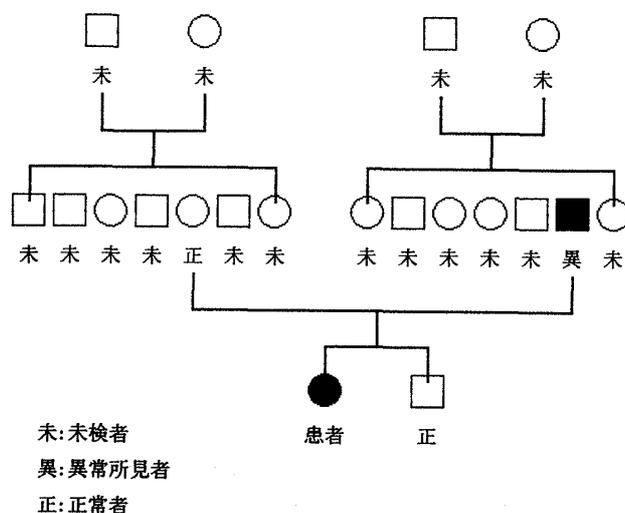


図 1

子供に比べ軽い打撲で手足に皮下血腫ができやすくよく湿布をしていた、とのことである。手術の既往はない。

月経歴: 初潮12歳, 周期30日型, 持続5日間, 中等量で障害なし。最終月経は1988年6月1日より5日間。

現病歴: 1988年7月4日, 午後1時頃, 急に下腹部痛出現。同時に月経が開始したので月経痛と

思い我慢をしていた。翌7月5日、いつもの通り登校したが、痛みは徐々に増強し歩行できないほどになったため、学校の保健婦に付き添われて午後0時当科を受診、入院した。

1) 入院時臨床所見 (7月5日)

顔貌やや貧血ぎみ、腹痛のため身体を前屈している。腹部はやや膨満し筋性防御がある。身長160cm、体重60.5kg、血圧100/60、脈拍116、体温37.0度、直腸診にてダグラス窩に著明な圧痛があり、性器出血(月経)を認める。

2) 入院時検査所見 (7月5日)

血液一般(WBC 8,600, RBC 351万, Hb 10.1g/dl, Ht 30.7%), 血液生化肝機能(血清総蛋白6.9g/dl, 総ビリルビン0.68mg/dl, GOT 8Iu/l, GPT 1Iu/l, LDH 268Iu/l, T-Cho 140mg/dl), 電解質(Na 132.5mEq/l, K 3.39mEq/l, Cl 104mEq/l), 尿素窒素(15.1m/dl), クレアチニン(0.6mg/dl), CRP(1.16mg/dl), 尿中HCG(20Iu/l), 出血素因(血小板25.9万, 出血時間10分以上, PT 21.2秒, APTT 65秒), 超音波断層撮影では左側卵巣部位とダグラス窩にMassが認められ, CT-scanでも同部位はhigh density area(写真1)であり血腫と診断した。

3) 手術所見 (7月6日・午後3時)

腹腔内に遊離血液300mlおよびダグラス窩に500gの血塊を認め、ほぼ正常大の左側卵巣に約1cmの嚢胞破裂部があり、そこから持続性に出血

していた。右側卵巣はクルミ大とやや大きく、黄体を認めた。子宮、卵管には異常を認めなかつた。デキソン糸にて破裂部を修復し、200gの濃厚赤血球を輸血し手術を終了した。

4) 術後経過と血液凝固学的検査

7月7日午前8時の血液検査は(WBC 7,000, RBC 295万, Hb 8.5g/dl, Ht 25.6%), 出血素因(PT 22.1秒, TT 70%, APTT 83秒, フィブリノーゲン298mg/dl, AT-III 92.0%)であつたが、午後3時、顔色不良のため再検査してみると(WBC 8,200, RBC 219万, Hb 6.3g/dl, Ht 19.3%)と強度の貧血に陥っており、超音波断層撮影にてダグラス窩に再び血腫が形成されていることが証明された。濃厚赤血球800gを輸血。

7月8日、濃厚赤血球400g輸血。再開腹も検討されたが腹腔内出血は一応自然止血していたため、再手術を見合わせ臨床経過を慎重に観察しながら凝固学的検索を進めることにした。術前術後の出血時間の延長, PTの低値とAPTTの延長、さらには手術内容からまず起こりえない腹腔内出血が起こつたことからわれわれは血液凝固異常症を強く疑つた。まず第V因子活性を単独で検査してみると9.4%と低値を示した。さらにローレル法による第V因子抗原量を定量してみると1%以下であり、本症例に第V因子欠乏症が存在することが明らかになった。先天性第V因子欠乏症は極めてまれな症例であるため他の全凝固因子についても検査した。その結果第VIII因子活性が11%と著しく低下していることがわかつた。同時に検査したvWF:AgおよびRCoFはそれぞれ45.1%, 59%と低値であつた。

本症例は幸いなことに、以後血腫は徐々に縮小し貧血も改善されて7月29日軽快退院した。

表1は患者の血液凝固学的検査結果の推移である。表2には本人の家族(両親, 弟)について示した。表3は本人と家族の第V因子抗原定量の結果を、表4に患者血液のインヒビターの検索結果を示した。

考 案

本症例は突発的な卵巣出血が契機となり出血素因(第V因子欠乏と第VIII因子凝固活性低下)の存

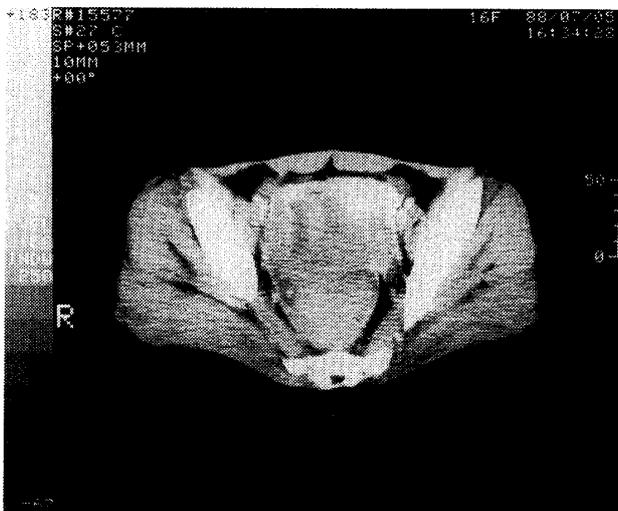


写真1

表1 凝血学的検査値の推移

	術前 (7/5)	術後 (7/7)	術後 (7/15)	術後 (7/21)	術後 (9/5)
血小板	25.9万	22.5万	25.3万		
出血時間	10分以上	10分以上	10分以上		
PT	21.2秒	22.1秒	19.2秒	22.6秒	21.8秒
APTT	65秒	83秒	70秒	65.3秒	94.6秒
AT-III		92%	90%		
TT		70%	100%以上		
Fibrinogen		298mg/dl	434mg/dl		
F II : C			100%	120.0%	
F V : C		9.4%	11%	4.8%	10.4%
F VII : C				102.0%	
F VIII : C				11.0%	10.7%
F IX : C				81.0%	
F X : C			98%	75.0%	
F XI : C				110.0%	
F XII : C				80.0%	
vWF : Ag				45.1%	30.7%
RCoF				59.0%	26.0%

表2 家族の凝固系検査値 (7/21)

	父親	母親	弟	本人
PT	14.5秒	14.2秒	15.0秒	22.6秒
APTT	31.9秒	27.9秒	25.6秒	65.3秒
FV : C	41.8%	76.0%	82.0%	4.8%

*Control PT 14.3秒
APTT 28.0秒

表3 ローレル法における第V因子抗原定量

検体	抗原量
本人	1%以下
父親	72%
母親	89%
弟	81%

在が偶然に発見された訳であるが、幼少のころより皮下出血をつくりやすかつたこと、現在二次性に出血傾向を引き起こす疾患が認められないこと、さらに家族の凝血学的検査の結果父親にも第V因子欠乏症が認められたことなどから先天性、遺伝性、凝固因子複合異常症と考えられた。

表4 インヒビターの検索

	検体	時間
PT	正常者	11.2秒
	患者	20.7秒
	患者+正常血漿(1:1)	13.3秒
APTT	正常者	30.5秒
	患者	81.1秒
	患者+正常血漿(1:1)	37.4秒

Owren (1947年) により先天性凝固異常症の一つ parahemophilia に欠損する因子として発見された第V因子は磷脂質と複合体をなし活性化X因子がプロトロンビンをトロンビンに転換させる時に補酵素のごとく働く。以来、本因子の単独欠損症は100例の報告がみられる。男女両性に発現し、常染色体不完全劣性遺伝の形式をとるものが多い。

第VIII因子はX染色体依存性の第VIII因子凝固蛋白 (VIII : C) と常染色体依存性の von Willebrand 因子 (vWF) との複合体 (VIII : C/vWF) として流血中に存在する。本因子も磷脂質と複合体をなし活性化IX因子が第X因子を活性化X因子に変換させる時に必要である。第VIII因子の単独欠損症がX染色体劣性遺伝の血友病Aであり、von Willebrand 因子 (vWF) の量的又は質的異常により凝固障害を引き起こすものが常染色体遺伝性の von Willebrand 病と考えられている。

血友病A (第VIII因子欠損症) と典型的な von Willebrand 病の鑑別は遺伝形式が異なる以外に検査所見として①血友病Aでは、出血時間、血小板粘着能が正常であるが von Willebrand 病では延長、低下する。②VIII R : WF, VIII R : Ag が血友病Aでは正常、von Willebrand 病でいずれも低下する。③VIII : C 輸注効果をみると von Willebrand 病では期待値以上の上昇がみられ、効果が血友病Aより長い。

本症例は、施行されなかつたVIII : C 輸注試験を除いてほかはすべて von Willebrand 病の病態条件に合っている。

先天性凝固因子複合欠損症の中では第V因子・

第VIII因子合併欠乏症の報告が世界で約50例と最も多い。男女両性に発生し、常染色体劣性遺伝と考えられているが単一疾患であるか否かも含めてまだ結論は出ていない。

われわれの症例が第V因子・第VIII因子合併欠乏症と異なつた点は、第VIII因子関連抗原の低下およびristocetin cofactor (VIII R: RCo) の低下がみられたことである。したがつて、本症例は第V因子欠乏と von Willebrand 病とが合併した極めて珍しい症例と考えられる。

本症は緊急のため出血素因の診断が不十分のまま手術となつたため、欠乏因子の補充療法がなされなかつた。当然の結果として術後出血(血腫)を引き起こしたが大事に至らず幸運であつた。本症例のような先天性凝固因子欠乏症の患者では手術、分娩、その他突発的な出血に際して欠乏因子の補充療法がなされなければ止血困難のため大量出血となる。医療処置前の出血傾向検査で異常値が出たら必ず原因を究明することが重要である。

第V因子欠乏には精製製剤がないため新鮮(凍結)血漿が用いられる。症状の程度にもよろうが第V因子活性は10%以上に保てばまず止血能には十分であると思われる。

von Willebrand 病に対しては第VIII因子濃縮製剤は無効であるのでDDAVP, クリオプレチピテートなどの製剤が用いられるが、こちらも新鮮(凍結)血漿で十分対処できる。手術や分娩時では

第VIII因子活性を50%程度、その後は数日間少なくとも10%以上は保つたほうが安全のようである。

本症と卵巣出血との因果関係は不明であるが、本邦の文献によると女性の先天性第V因子欠乏症として報告された中に卵巣出血という形で発症したものが3例¹⁾²⁾も含まれており、卵巣局所止血機構への凝固因子のかかわりは極めて興味深い。

先天性凝固因子複合欠損症ではそれが単一疾患であるか又はそれぞれの単独因子欠損症が偶然合併したものであるかも重要な問題である。家系図に示した本症例の親族は、遠方在住ではあるがすべて健在であるので今後も遺伝関係の調査をすすめていきたいと考えている。

文 献

1. 生駒次朗, 岩中久和, 坂本敦司, 福喜多茂夫, 東英敬, 南 昭治, 山崎茂郎: 第V因子欠乏症の1家系. 日内会誌, 76: 174, 1987.
2. 宮川創平, 山内 宏, 庄司 誠, 岩崎寛和, 長沢俊郎: 卵巣出血により腹腔内大量出血を起こした先天性第V因子欠乏症の1例. 産婦血液, 9: 57, 1985.
3. Nilsson, I.M., Blombäck, M., Jorpes, E., Blombäck, B. and Johansson, S.A.: von Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction 1-0. Acta Med Scand., 159: 179, 1957.
4. Owren, P.A.: Parahemophilia. Haemorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor. Lancet, 1: 446, 1947. (No. 6549 平1・2・7受付)