

第Ⅷ因子関連抗原 (FⅧR: Ag) に比較して 第Ⅷ因子凝固活性 (FⅧ: C) の増加を 示した von Willebrand 病症例

富山医科薬科大学検査部

風間 嘉晶・近藤 信一・丹羽 正弘・桜川 信男

富山医科薬科大学第三内科

井上 恭一・佐々木 博

新潟労災病院内科

貝 沼 知 男

A case of von Willebrand's disease with an increase in
Factor Ⅷ: C compared with Factor ⅧR: Ag

Yoshiaki KAZAMA, Shin-ichi KONDO, Masahiro NIWA
and Nobuo SAKURAGAWA

*Central Clinical Laboratory, Toyama Medical
and Pharmaceutical University*

Kyoichi INOUE and Hiroshi SASAKI

*The 3rd department of Internal Medicine, Toyama
Medical and Pharmaceutical University*

Tomoo KAINUMA

Internal Medicine, Niigata Rosai Hospital

先天性出血性素因で常染色体性遺伝形式をとり、3.5万人に1人の頻度で出現する von Willebrand 病¹⁾は、von Willebrand 因子の量的減少および質的異常に基づく遺伝性疾患である²⁾。

近年、その病態は生化学、および免疫学の進歩につれて、第Ⅷ因子の構造、機能、あるいは、血小板機能との関連の上から解明されてきた。

私共は、von Willebrand 病の症例で、第Ⅷ因子関連抗原 (FⅧR: Ag) に比して、第Ⅷ因子凝固活性 (FⅧ: C) の増加を認め、交叉免疫電気泳動 (CIE) で陽性への速い動き (anodal fast migration) を認めた von Willebrand 病 Type II A の症例を経験し、合わせてクリオプレシビテートによる補充療法と DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vassopressin) 静注による凝血学的変動を検討したので報告する。

〔症 例〕 53才。女性 (主婦)

〔主 訴〕 出血傾向

〔家族歴〕 特記すべきことなし

〔既往症〕 27才。長男出産時に大量出血をきたし、止血困難であった。36才。虫垂炎で手術。37才。左乳房および子宮筋腫で手術。49才。胃潰瘍で手術、その後、輸血後肝炎に罹患した。50才。右水腎症で手術し、その後再度、輸血後肝炎に罹患した。

〔現病歴〕 昭和58年10月27日、右下腹部皮下に直径約1cmの硬結節を触知した為、新潟労災病院で摘出手術を施行されたが、この際、止血困難であった。そこで凝血学的検査を行うと、第Ⅷ因子凝固活性 (FⅧ: C): 128%、第Ⅷ因子関連抗原 (FⅧR: Ag): 68%、第Ⅷ因子リソトセチン・コファクター活性 (FⅧR: RC₀): 39% であり、von Willebrand 病を疑われ、精査目的にて昭和

59年1月17日, 当大学病院へ入院した.

〔入院時現症〕 眼球結膜, 眼瞼結膜, 黄疸, 貧血なし. 心雑音なし. 肺音清. 左上胸部, 上腹部正中, 下腹部正中, 右側腹部に手術痕, および両膝部, 左頸部, 左手根部, 左臀部に紫斑を認めた.

〔入院時検査 (一般検査)〕 一般検尿, 検便, 生化学的検査成績には異常なく, 肝および腎機能とも正常であった.

〔入院時凝血学的変動〕 Table 1 のごとく, 出血時間 (Ivy 法) が22分と著明に延長したが, aPTT, PT, fibrinogen, FDP や Hepaplastin test はすべて正常であったが, FⅧR: Ag 68%, ⅧR: RCo 39% と低値を示した.

Table 1 Blood coagulation studies

Coagulation Study		Platelet Aggregation	
Bleeding time (Ivy method)	22 min	ADP (10 μ M)	83%
Coagulation time	9 min	epinephrine (0.3 μ M)	82%
PT	14 sec	collagen (3.0 μ M)	93%
aPTT	39.2 sec	ristocetin (1.2mg/dl)	12%
Fibrinogen	158 mg/dl	Platelet retention rate	3.6% (normal 15~45%)
FDP	5 μ g/ml	Platelets	16.4 x 10 ⁴ cells/mm ³
Hepaplastin test	92%		
FⅧ: C	128%		
FⅧR: Ag	68%		
FⅧR: RCo	39%		

1) クリオプレシピレート輸注による凝固因子の変動

von Willebrand 病に第Ⅷ因子濃縮剤のクリオプレシピレートを輸注すると, 第Ⅷ因子が輸注される量の期待値よりもはるかに大量に増加することが知られている.

本症例では第Ⅷ因子濃縮剤 (クリオプレシピレート) を10単位/kg, 450 単位静注して凝血学的変動を検索した.

Fig. 1 のごとく, FⅧ: C は期待値が20%であることに比して80%まで上昇し, 長時間持続した. 同時に測定した FⅧR: Ag, FⅧR: RCo も上昇し, 測定を施行した80時間にわたって高値を維持し, 一方これらの成績を反映して出血時間, 血小板停滞率や RIRA は Fig. 2 のごとく是正された.

2) DDAVP 静注による凝血学的変動

DDAVP の静注によって血管壁から第Ⅷ因子や plasminogen activator が放出されることが知られている³⁾.

本症例では DDAVP 0.3 μ g/kg, 即ち総量 14 μ g を

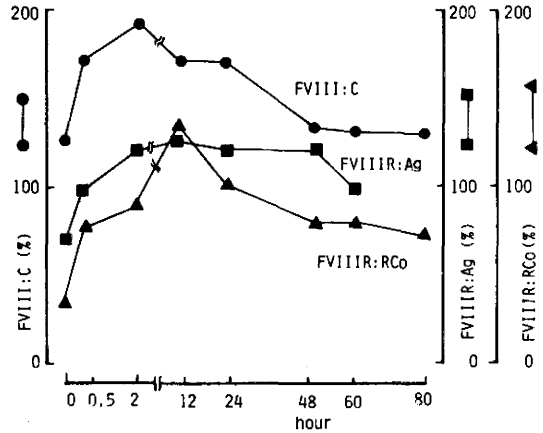


Fig. 1 Changes of factor VIII after administration of cryoprecipitate (450 units)

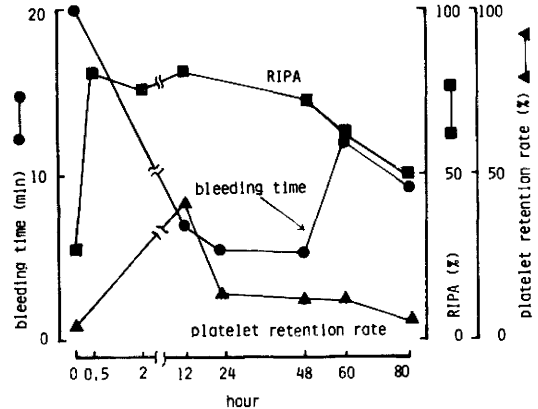


Fig. 2 Changes of bleeding time, platelet retention rate and RIPA after administration of cryoprecipitate (450 units)

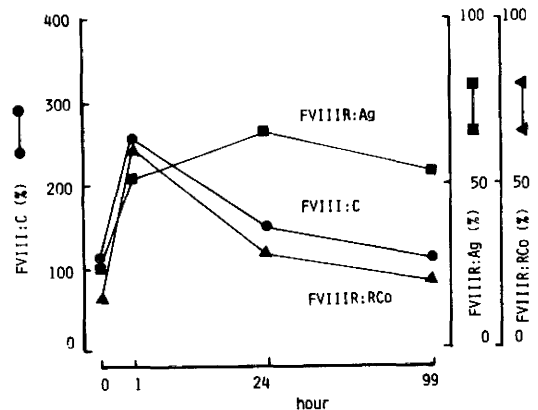


Fig. 3 Changes of factor VIII: C, ⅧR: Ag and ⅧR: RCo after administration of DDAVP (0.3 μ g/kg body weight)

静注すると Fig. 3 のように FVIII: C, FVIII: Ag および FVIII: RCo も上昇し, FVIII: C と FVIII: RCo はほぼ同じ動行を取り, 投与後24時間で減少し始め, 測定した範囲内の99時間ではごくわずかの上昇を残すのみであった. ところが, FVIII: Ag は99時間でも依然として高値をとり続けた. この場合の出血時間は Fig. 4 のごとく, 24時間までは正された状態を維持したが, 99時間目には延長を示した. ところが RIPA は明白な増加を示さなかった. これは測定検体の血漿成分の影響によるものかは不明である.

一方, 線溶系の変動を検討すると, Fig. 5 のごとく, ユーグロブリン溶解時間が短縮して線溶亢進状態を呈し, plasminogen および α_2 -plasmin inhibitor の減少はこれを裏付けている. 一方, fibrinogen も DDAVP

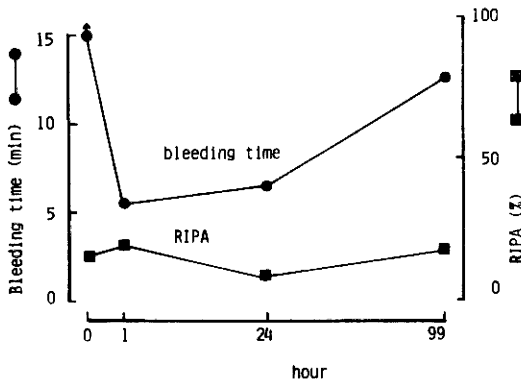


Fig. 4 Changes of bleeding time and RIPA after administration of DDAVP (0.3 μ g/kg body weight)

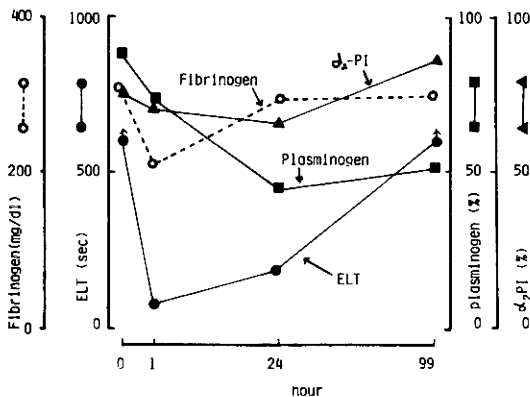


Fig. 5 Changes of fibrinolytic factors after administration of DDAVP (0.3 μ g/kg body weight)

静注1時間目で減少したが, 線溶亢進の結果とみれよう. しかし, これを裏付ける FDP 測定は行っていない.

3) 交叉免疫電気泳動法による解析

Fig. 6 のように右の対象と比較すると左の本例は陽性への速い動き (anodal fast migration) が認められ, von Willebrand 病 Type II A が推定された.

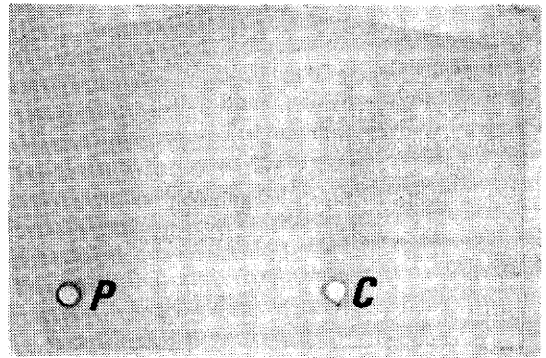


Fig. 6 Patterns of crossed immunoelectrophoresis
P: Patient C: Normal control
Anodal fast migration was observed in the patient plasma

総括ならびに考按

von Willebrand 因子の量的減少および, 質的異常に基づく, von Willebrand 病の症例に, クリオプレシテートと DDAVP 静注後の凝血学的変動, 並びに交叉免疫電気泳動所見を比較検討した.

1972年, Bennett らが新鮮凍結血漿および, クリオプレシテートを von Willebrand 病の患者に投与し, FVIII: Ag は24時間前後で前値に復するが, FVIII: C は高値を維持し, さらに上昇することあるとはじめて報告した⁴⁾. 以来, 「第VIII因子製剤輸注後の FVIII: C の期待値以上の上昇と比較的長時間の持続」は von Willebrand 病の1つの診断的特徴となっている.

この詳しい機序については, 不明な点が多いが, FVIII: Ag が FVIII: C の刺激物質として機能していることが推察されている. 本症例においても, Fig. 1 から明らかのように, この FVIII: C の期待値以上の上昇が認められ, これを反映するがごとく, 出血時間も著明に短縮した.

ところで, クリオプレシテートの FVIII: Ag 交叉

免疫電気泳動は、これまで正常血漿の arc の陰極側の大部分を占めることが示されており⁵⁾, autoradiography の multimer 構造の検討でも、ほとんど large multimer であることが提示されている⁶⁾。

従って、本症の補充療法として、高度純化の第Ⅷ因子濃縮製剤より、クリオプレシピテートの方が、より有用であると思われる。

一方、DDAVP は、1967年 Zaoral らによって合成された vasopressin 誘導体であり⁷⁾, 天然の vasopressin と次の2点でその構造を異にしている。① 1位のシステインの脱アミノ化、② 8位の L-アルギニンの D-アルギニンへの置換。このような構造上の変化により、この合成 DDAVP は天然の vasopressin に比して、より強力な抗利尿作用を有する一方、昇圧作用は弱い⁸⁾。1973年、Gader らは健康人に DDAVP を投与し、plasminogen activator が放出されることを報告し⁹⁾, 1975年には Mannucci らが、plasminogen activator とともに第Ⅷ因子が上昇することを確認した¹⁰⁾。臨床的には、軽症血友病 A や von Willebrand 病患者に DDAVP 投与すると、第Ⅷ因子活性が上昇し、出血時間の短縮も認められ、第Ⅷ因子製剤やクリオプレシピテート静注なしに抜歯や小手術が施行されることが報告された¹¹⁾。

このような変遷を有する DDAVP を本症例に投与すると、Fig. 3 に示すごとく、投与直後より、ⅧR: Ag, FⅧ: C, FⅧR: RCo 3者とも著明に上昇したことは注目される。

DDAVP 投与後の凝血学的変動から von Willebrand 病の subtype 分けも試みられており、DDAVP の投与後の Type I, Type II A における凝血学的変動は Ruggeri らによると以下のようなものである¹²⁾。

その病態が、血漿 von Willebrand 因子の量的減少 (つまり、産生部位からの von Willebrand 因子の放出低下、あるいは放出機構の異常) が想定されている Type I では、DDAVP 投与直後から FⅧR: Ag, FⅧR: RCo が上昇する。このことを autoradiography で検索すると、重合のより進んだ、large multimer から small multimer まで、量的増加が認められる。

一方、その病態が von Willebrand 因子の質的異常、すなわち protomer の重合不全によると思われる Type II A における DDAVP 投与後の凝血学的変動は、ⅧR: Ag は増加を示すが、その生物活性を表わす FⅧR: RCo はあまり増加しない。このことは autoradiogr-

Table 2 Types of von Willebrand's diseases

	Type I	Type II A
FVIII:C	↓	↓ ~ →
FVIII:Ag	↓	↓ ~ →
FVIII:RCo	↓	↓↓
RIPA	↓ ~ →	↓ or absent
Multimeric composition	present low concentration	lack of large multimers
CIE	low arc normal position	anodal fast migration

aphy による検索において、やや重合の進んだ multimer (intermediate multimer) は出現するが、生物活性を示す large multimer は出現しないことから裏づけられる。本症例の DDAVP 投与後の凝血学的変動は Type II A よりも Type I をうかがわせる所見である。

一方、本症例の交叉免疫電気泳動所見は、Type II A における陽極への速い動き (fast anodal migration) を示した。von Willebrand 病 Type I, Type II A は、Table 2¹⁾のごとく区別されているが、本症例の分類を確固たるものにする為には、autoradiography による von Willebrand 因子の multimer 構造の解析が必要である。

参考文献

- 1) 福井 弘: von Willebrand 病の最近の知見. 血液と脈管. 14: 129~141, 1983.
- 2) Zimmerman, T.S. and Ruggeri, Z.M.: Von Willebrand's disease. Clin. Haematol., 12: 175~200, 1983.
- 3) Ludlam, C.A., Peake, I.R., Davies, B.L., Furlong, R.A. and Bloom, A.L.: Factor VIII and fibrinolytic response to deamino-8-D-arginine vasopressin in normal subjects and dissociate response in some patients with haemophilia and von Willbrand's disease. B.J. Haematol., 45: 499~511, 1980.
- 4) Bennett, B., Ratnoff, O.D. and Levin, J.: Immunologic studies in von Willebrand's disease: evidence that the antihemophilic factor (AHF) produced after transfusions lacks an antigen

- associated with normal AHF and the inactive material produced by patients with classic hemophilia. *J. Clin. Invest.*, **51**: 2597~2601, 1972.
- 5) **Ober, J., Bouma, B.N., Mourik, B.J., Sixma, J.J., Vlooswijk, K.R. and Woudenberg, I.B.**: Heterogeneity of Human factor VIII. I Characterization of factor VIII present in the supernatant of cryoprecipitate. *J. Lab. Clin. Med.*, **91**: 32~46, 1978.
- 6) **Zimmerman, T.S. and Rugger, Z.M.**: Von Willebrand's disease. *Prog. Hemostas. Thromb.*, **6**: 203~236, 1982.
- 7) **Zaoral, M., Kolc, J. and Storm, F.**: Synthesis of 1-deamino-8-D-gamma-aminobutyryne-vasopressin, 1-deamino-8-D-lysine vasopressin. *Clect. Czech. Chem. Commun.*, **32**: 1250~1257, 1967.
- 8) **Sawyer, W.H., Acosta, M., Balaspiri, L., Judd, J. and Manning, M.**: Structural changes in the arginine vasopressin molecule that enhance antidiuretic activity and specificity. *Endocrinology.*, **94**: 1106~1115, 1974.
- 9) **Gader, A.M.A., Costa, J.D. and Cash, J.D.**: A new vasopressin analogue and fibrinolysis. *Lancet*, **ii**: 1417~1418, 1973.
- 10) **Mammucci, P.M., Aberg, M., Nilsson, I.M. and Robertson, B.**: Mechanism of plasminogen activation and factor VIII increase after vasoactive drugs. *Haemaol.*, **30**: 81~93, 1975.
- 11) **Mannucci, P.M., Ruggeri, Z.M., Paretl, F.I. and Capitanio, A.**: 1-deamino-8-D-arginine vasopressin: A new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet* **i**: 869~872, 1977.
- 12) **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.
- 13) **高橋芳右**: von Willebrand 因子と血小板の反応性の亢進を示す Type II_B および platelet type von Willebrand 病. *血液と脈管*, **15**: 111~127, 1984.

(昭和60年10月11日 受付)