

特異的な膀胱出血を主訴とした血友病Aの1症例

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

川 村 寿 一
沢 西 謙 次
高 山 秀 則
上 山 秀 磨

京都大学医学部内科第1講座（主任：脇坂行一教授）

安 永 幸 二 郎
岡 本 美 恵 子“HEMOPHILIA A” PRESENTING UNUSUAL VESICAL BLEEDING,
REPORT OF A CASEJuichi KAWAMURA, Kenji SAWANISHI, Hidenori TAKAYAMA and
Hidemaro UYAMA*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*
(Chairman : Prof. T. Katō, M. D.)

Kōjiro YASUNAGA and Mieko OKAMOTO

From the Department of Internal Medicine, 1st Division, Faculty of
Medicine, Kyoto University
(Chairman : Prof. G. Wakisaka, M. D.)

A 43-year-old man with moderate hemophilia A developed vesical bleeding hard to control. The cause of hemorrhage was found to be an infiltrating cancer of the bladder, histology of which was undifferentiated carcinoma with focal transitional carcinoma interestingly in the muscular layer. Malignant alteration in this case was thought to be induced by mechanical stimulation such as frequent fulguration, cystotomy, and long-term catheter indwelling.

Recently, major surgery on hemophiliacs has become much safer by replacement of the deficient factor. Besides transfusion of fresh blood and frozen plasma, various type of factor VIII preparations have made the pre-and postoperative management easier and greatly improved the operative results. Cryoprecipitate of our own make gave the good result in maintaining the antihemophilic factor level.

はじめに

「血尿」はわれわれ泌尿器科領域では、日常よく遭遇する症状であるが、その多くは原因疾患が尿路に求められ、治療方針も確立される。また、内科的疾患のなかでも、血液凝固に関係した疾患ではその1症状として血尿を見ることがよく経験されるところであり、とくに、血友

病患者ではかなりの頻度で認められる。しかし、その血尿が原発的に尿路疾患に由来している、血尿のみをとりあげて、治療の対象とされすることは少なく、広く血友病性の出血症状に対して、血液凝固機序の上になった欠乏因子の補給が中心にしてなされ、外科的処置を必要としたということもあまりきかない。

従来は血友病患者の外科手術、それもいわゆ

る“major surgery”の死亡率は高く、危険を伴うことが多かったが、近年、血液凝固機序の解明とともに、その治療面でも、新鮮全血、新鮮血漿のほかに、欠乏因子を高濃度に含んだ製剤がいろいろ開発され、臨床的に使用されてくるにつれて、手術成績もかなり向上してきた。

最近、われわれは内科的に血友病Aと診断された患者で、がんこに血尿が持続し、その止血に対して外科的処置を必要として、かつ、その1年4カ月にわたる泌尿器科入院の経過をとおり、興味ぶかい膀胱組織所見を得たので、ここに報告する。

症 例

神○富○ 43才 男子 陶器製造業

初診：1966年6月8日

入院：1966年11月8日

主訴：血尿

既往歴：子供のころから皮下出血、鼻出血をよくきたし、15～16才ではじめて肉眼的血尿を2日間見たことがある。17才で左膝関節の腫脹をきたし、24才および30才で左腰臀部にも腫脹を見ている。30才で左眼に外傷を受け、失明している。

家族歴：調べた範囲内では Fig. 1 のごとく、家系内には血族結婚に伴う多数の血友病患者が認められ、明らかに血友病の遺伝歴が証明されている。第Ⅷ因子レベル1.6%が本患者である。

現病歴：1964年4月ころ（入院2年8カ月前）から種々の程度の肉眼的血尿を見たが、止血剤の投与を受けたにとどまった。1965年3月血尿の程度が強くなり、はじめて輸血を受けた。1966年2月ふたたび肉眼的血尿の程度が増強し、某院で膀胱高位切開による凝血塊の除去を受けた。そのときの膀胱内部は左尿管口周囲の発赤腫脹を認めるも出血部位は不明であったとの記載がある。1966年6月血友病Aとの診断のもと、本院第1内科へ入院し、同年9月ころから血尿の程度が増強し、凝血塊による膀胱タンポナーデをひきおこし、外来にて再三再四、経尿道的に凝血塊の除去を行ない、膀胱鏡にて出血部位をみるに、主として左尿管口周囲に発赤と粘膜出血斑を認めるのみであったので、同部の電気凝固による止血を試みた。しかし、これら経尿道的操作と内科的な欠乏凝固因子の補充にもかかわらず、膀胱出血がとまらぬため、1966年11月8日当科へ転科された。

現症：体重 45.0kg、身長 167.0cm、体格中等度、

やせ形、栄養やや不良。顔貌正常。体温 36.8°C、脈搏 80/分。腹部平坦、抵抗なく、肝、脾は触れず。右腎は下極に触れるが、左腎は触れない。下腹部正中線上にケロイド状の手術瘢痕あり。膀胱部には圧痛、抵抗あり。外陰部には異常を認めない。前立腺は触診上正常。

臨床検査成績（入院時）

血圧110/60、心電図ならびに胸部レ線像、正常。

一般検血：赤血球数 428×10^4 、ヘモグロビン14.6g/dl (91%)、白血球数11,100（好中球50%、好酸球2%、好塩基球0%、単球6%、リンパ球42%）、粒球数 17.5×10^4 。

血液生化学：血清総蛋白 7.2g/dl、Al. 49.3%、 α_1 5.2、 β 16.5、 γ 26.0、A/G 比 0.97。

NPN 33.3mg/dl、クレアチニン 0.93mg/dl、尿酸 4.95mg/dl、P 3.0mg/dl。

Na 145.5mEq/L、K 4.8mEq/L、Ca 4.82mEq/L、Cl 109.0mEq/L、Fe 191 γ /dl、Cu 240 γ /dl。

肝機能：モイレングラハット5、Co-R 6、Cd-R 6、TTT 1～2、ZnSO₄ 4、GOT 137、GPT 150 $\uparrow$ 、アルカリフォスファターゼ8.25、アシドフォスファターゼ4.0。CRP(－)、ASLO 100T.U.、RAT(－)。

PSP：15分 30% 120分 Σ 67%。

検尿：蛋白(+)、糖(－)、ウロビリノーゲン 正。沈渣 赤血球無数、白血球10～15/ $\times$ 400、上皮細胞10～15/ $\times$ 400、円柱(－)。

尿培養：Pseudomonas aeruginosa 検出。

検便：潜血(－)、虫卵(－)。

血液凝固関係の検査 (Table 1)

出血時間は正常、凝固時間の延長、トロンボプラスチン生成試験で BaSO₄ による患者吸着血漿に異常所見がみられる。また、凝固因子のうち、第Ⅷ因子が正常の1.6～2.3%と著しく減少、低値をみている。

泌尿器科的検査

排泄性腎盂撮影：単純撮影 (Fig. 2)、15分像 (Fig. 3) にて上部尿路は正常である。

膀胱鏡所見：外来時および入院時の所見を模式的に書いた (Fig. 4)。数回の膀胱鏡検査施行にさいして、いつも左尿管口の周囲に出血部位を思わせるところがあり、頻回にわたる電気凝固のため、粘膜は一部壊死に陥っている。左右尿管尿はいつも清澄で、青排泄試験も正常であった。

入院後の経過

1966年11月8日入院から1968年3月13日死亡までの経過を Fig. 5 および Fig. 6 に掲げた。上段には欠乏せる第Ⅷ因子補給のため、われわれの使用した新鮮

Table 1

Coagulation Studies (T.K.)			
Test	Method	Result	Normal range
Bleeding time	Duke	1.5-2'	2-3'
Platelet count	Rees Ecker v. Borbelly	14-30x10 ⁹ -60	15-30x10 ⁹ 100-250/mm ³
Capillary fragility	Rumpel-Leeda	(-)	
Clotting time	Lee & White	17-27'	5-10'
	with siliconed test tube	37'	
Prothrombin time	Quick	14.8"	13"
Partial thromboplastin time	Langdell	130-200"	60-80"
Thromboplastin Screening test	Hicks-Pitney	21.6-38.4%	<16%
Clot retraction test	MacFarlane	(+)	
Recalcification time		55-6'	15-2'
Prothrombin consumption test	Quick	30.2%	
Thromboplastin Generation test	Biggs & Douglas		
Adsorbed plasma		12.6/5'	
Serum		8.1/3'	
Adsorb-plasma		13.6/4'	
Platelet		103/3'	
Circulating anticoagulant		(-) - (+)	(-)
Prothrombin	Matsuoka	100 %	
Factor V	Kikuch with the plasma of factor VII deficiency	65 %	>60%
VII		92 %	
VIII	Hardisty	1.6-2.3%	
IX	Fukui with the plasma of factor X deficiency	50-70%	
Fibrinogen	Tyrodin	326 mg/dl	200-400
Fibrinolysis	Plate	(-)	(-)

全血，冷凍新鮮血漿，第Ⅷ因子製剤の cryoprecipitate を示し，中段には貧血の程度（赤血球数とヘマトクリット）および血清総蛋白，NPN の変化を示してある．下段には肉眼的血尿の程度をおおよそ3段階に分けて示した．

内科より転科後，さらに膀胱出血が高度となり，く

わえて貧血も強くなってきたので，出血部位の病変を確かめるために，1966年12月8日膀胱高位切開にて血塊を除去したが，膀胱内にはとくに出血部位を認めず，左尿管口周囲の膀胱粘膜生検では hemorrhagic cystitis の像をえたにとどまり，悪性所見は認められなかった (Fig. 7)．術後，ふたたび膀胱タンポナドをきたしたため，1966年12月14日再度膀胱を開き凝血塊を除くとともに，両側内腸骨動脈を結紮した．この2回目の手術後は膀胱タンポナドをおこすほどの著明な膀胱出血は認められなくなったが，肉眼的血尿は反復し，欠乏因子を主として cryoprecipitate にて補給し，因子レベルを最低20-30%に保ったにもかかわらず，尿路感染が加わり，手術創の一次的治癒は望めなかった．

1967年6月には，長期にわたる尿道ネラトン留置のため，尿道瘻を陰茎根部に形成し，いちどは閉じた膀胱瘻をふたたび使用せざるをえなくなった．この尿道瘻は4ヵ月後の1967年11月12日に尿道形成術を行なって閉じている．このときは cryoprecipitate のみを用いて，止血効果もよく，瘻孔は一次治癒を見た．

1967年12月より，しばしば高熱発作が続き排泄性腎盂撮影で右腎結石と両側水腎症を認めた．Fig. 8 は単純，Fig. 9 は15分像を示す．

1968年1月より，各種抗生物質の投与にもかかわらず，膿腎症から腎機能低下をきたし，尿路変更を施行したが，尿毒症，肺感染症にて1968年3月13日死亡した．

欠乏第Ⅷ因子補給の実際

Family Tree (T.K.)

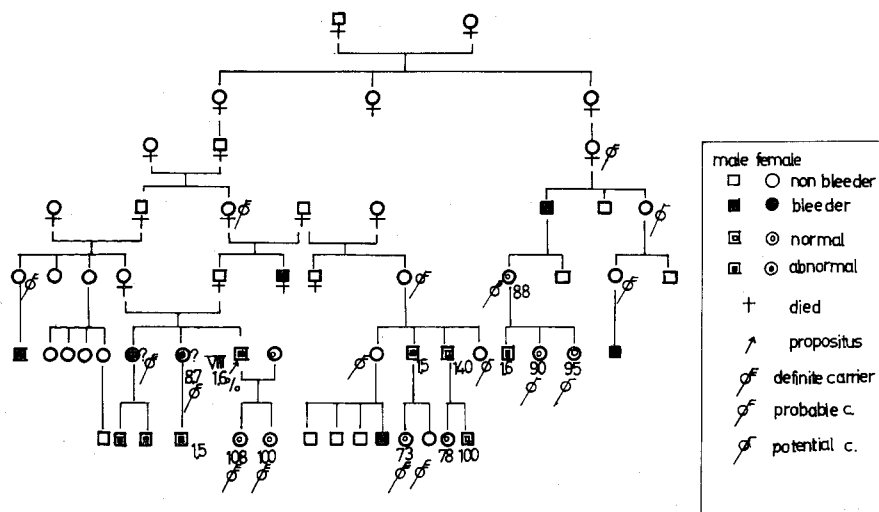


Fig. 1

Fig. 5, Fig. 6 にも示したごとく、経過中、欠乏せる第Ⅷ因子の補給には、貧血が強いと新鮮全血を、そうでないときは冷凍新鮮血漿をおもに使用したが、術後は循環血液量の増加をきたしたため、第Ⅷ因子濃縮剤である cryoprecipitate をあらかじめ試作してきたが、ようやく数量も増してきたので使用に供した。これによって、第Ⅷ因子レベルを維持し、術後の出血防止と創部治癒の目的を果たすことができた。

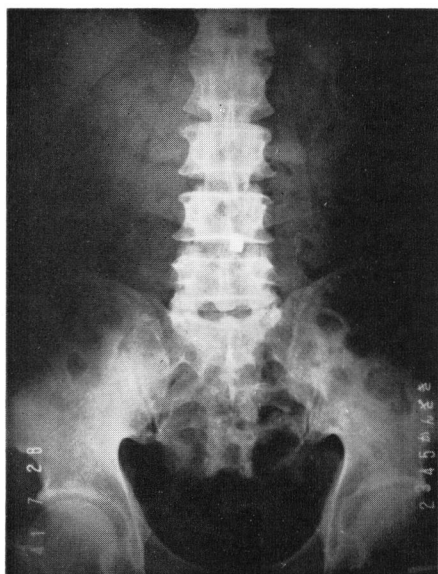


Fig. 2 排泄性腎盂撮影（単純）

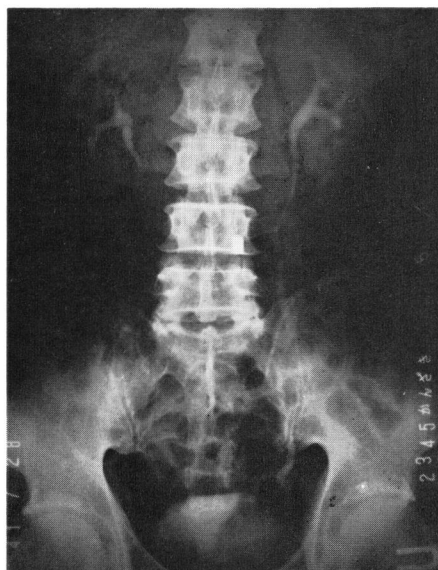
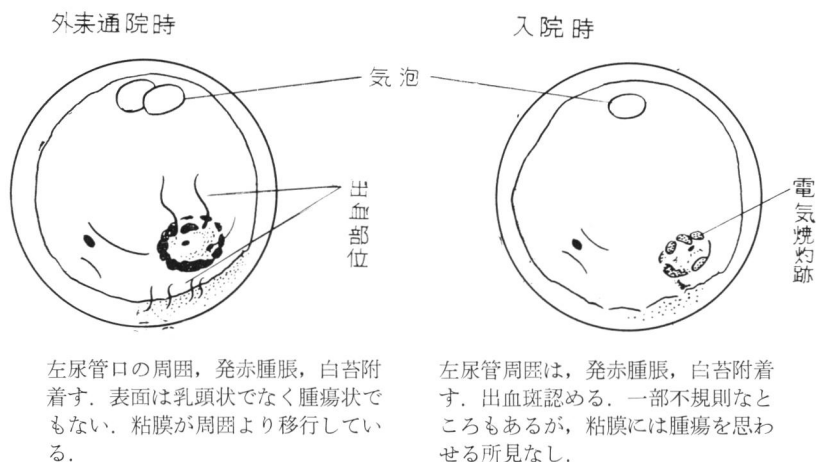


Fig. 3 排泄性腎盂撮影（15分像）



左右尿管尿は清澄!!

Fig. 4

Fig. 10 は、手術前に、市販されている因子製剤の AHG ミドリおよび新鮮全血の授与による血中の第Ⅷ因子のレベルを見たものであり、これに対して Fig. 11には、われわれの使用した冷凍新鮮血漿と cryoprecipitate の補給による第Ⅷ因子レベルの変動を示した。この成績からもわかるように cryoprecipitate のみにも、最低20~25%くらいには因子レベルをじゅうぶんに保ちうるし、AHG 製剤に比べて遜色なく、

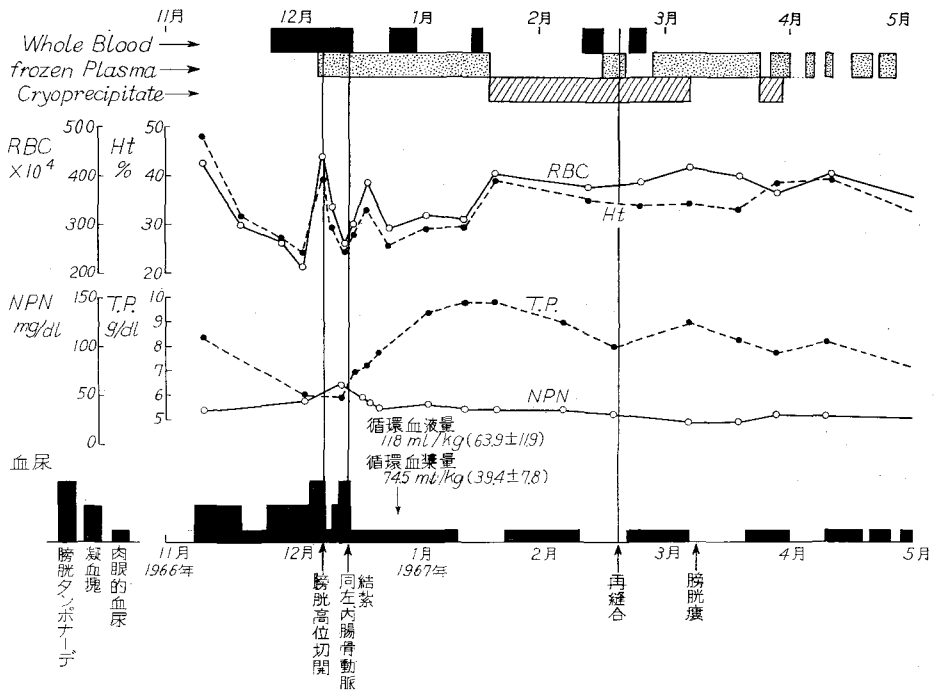


Fig. 5

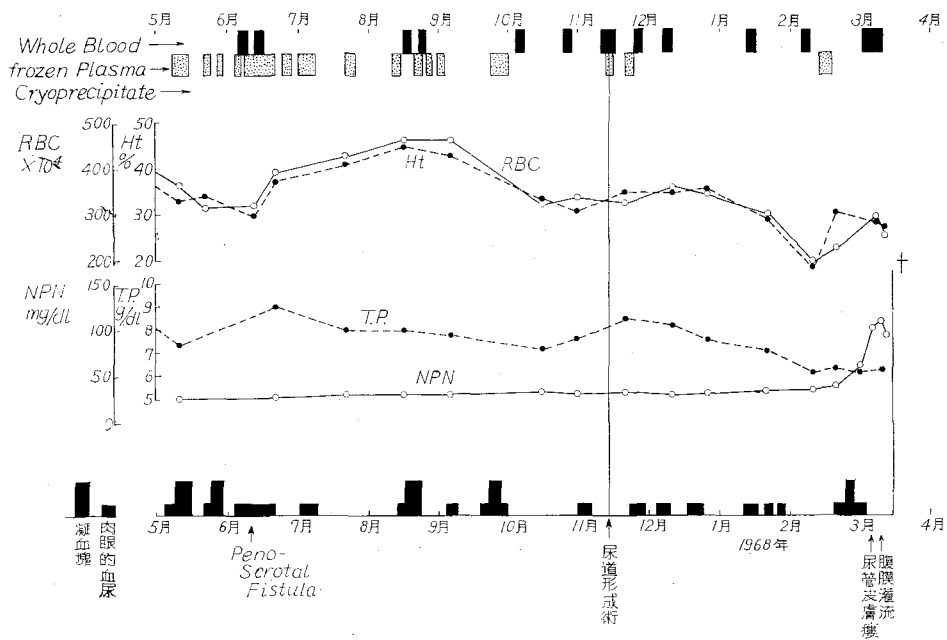


Fig. 6

むしろ血中レベルの維持がよいようである。

これらの成績をもとにして、膀胱高位切開にさいしては、新鮮全血、冷凍新鮮血漿の2本立てで第Ⅷ因子レベルの維持に努めた (Fig. 12)。だいたい60~70%の因子レベルで手術を開始し、術中は止血困難な出血をみることはなかった。術後はやや因子レベルが低下し、30~40%で維持したが、一時20%以下に低下したためか、膀胱縫合部からの出血をみて、再度膀胱を開けて、内腸骨動脈の結紮という外科的止血法を併用せざるをえなかった。

Fig. 12 下段には、術後の創傷治癒に cryoprecipitate を使用したが、そのときの血中第Ⅷ因子レベルを一部示したものである。

剖検所見 (Table 2)

死亡原因は化膿性腎盂腎炎、壊死性化膿性腹膜炎、肺水腫、肺炎によるものと思われる。膀胱所見はFig. 13 に示すごとく、壁は厚く肥厚し、粘膜は全体に浮腫状で、充血が強く、粗で不規則、一部にビラン面が認められる。しかし、腫瘍を思わせる所見はない。組織学的にみると、膀胱壁には異型性の強い未分化細胞癌の所見がみられ、おもに retrotrigone を中心に壁内性に強く浸潤が広がっていた (Fig. 14, 15)。また、筋層内 (Fig. 16)、血管内 (Fig. 17) へも腫瘍細胞の浸潤を認めた。

また、壁内へ浸潤している未分化細胞成分にまじって、一部に移行上皮癌と思われる部分が巣状に認められることが注目され、筋層内に浸潤した形をとっている (Fig. 18, 19, 20)。

Table 2 剖検所見

1. 出血性素因 (血友病, 第Ⅷ因子欠乏).
 - i) 回盲部後腹膜部血腫 (超手拳大).
 - ii) 腸間膜, 腹膜面出血斑.
 - iii) 腹腔および小骨盤腔内における凝血塊存在.
 - iv) ダグラス窩漿膜面出血斑.
 - v) 胸膜出血斑.
 - vi) 皮下出血斑.
2. 膀胱癌 (Ⅲ~Ⅳ型).
膀胱粘膜にびまん性, 一部乳頭状に増生浸潤.
3. 右腎石症 (指頭大, 大豆大各2個, その他腎砂多数).
4. 両側化膿性腎盂腎炎.
5. 両側尿管拡張.
6. 壊死性化膿性腹膜炎.
7. 両肺うっ血水腫および化膿性肺炎.
8. 尿管皮膚瘻, 膀胱皮膚瘻造設術術後状態.
9. 胃, 空腸上部の出血性びらん.
10. 大腸黒色症.

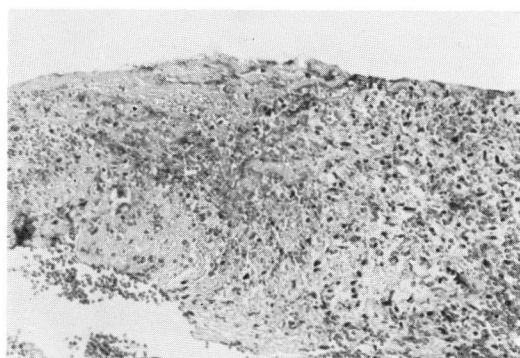


Fig. 7 出血性膀胱炎 (膀胱粘膜生検)

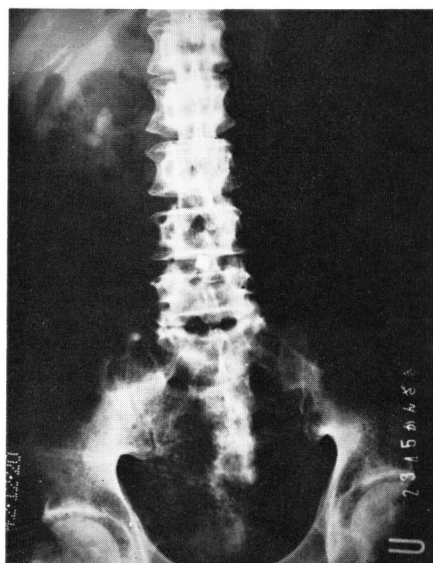


Fig. 8 排泄性腎盂撮影 (単純)

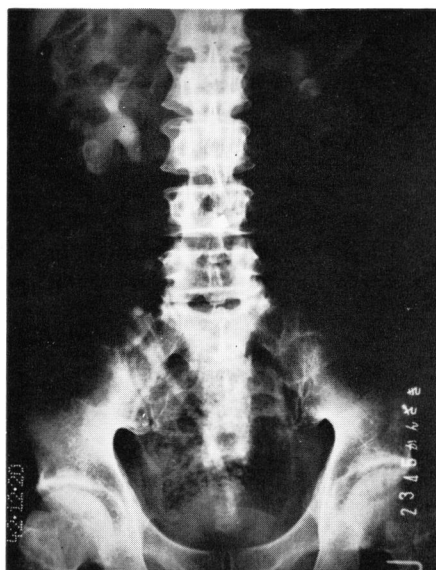


Fig. 9 排泄性腎盂撮影 (15分像)

Effect of multiple infusions of
MIDORI's AHG & Whole blood

(T.K.)

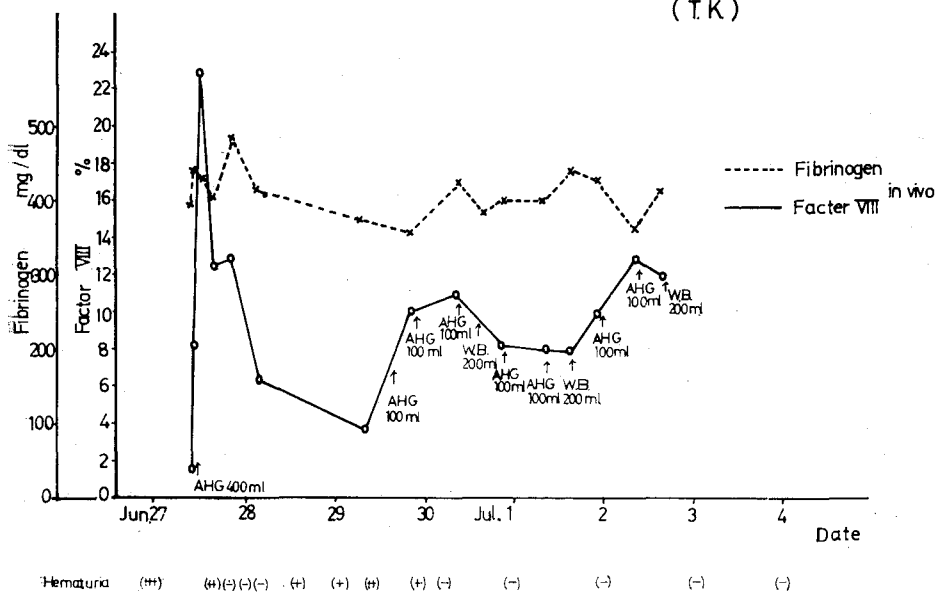


Fig. 10

Effect of multiple infusions of Fresh
frozen plasma & Cryoprecipitates

(T.K.)

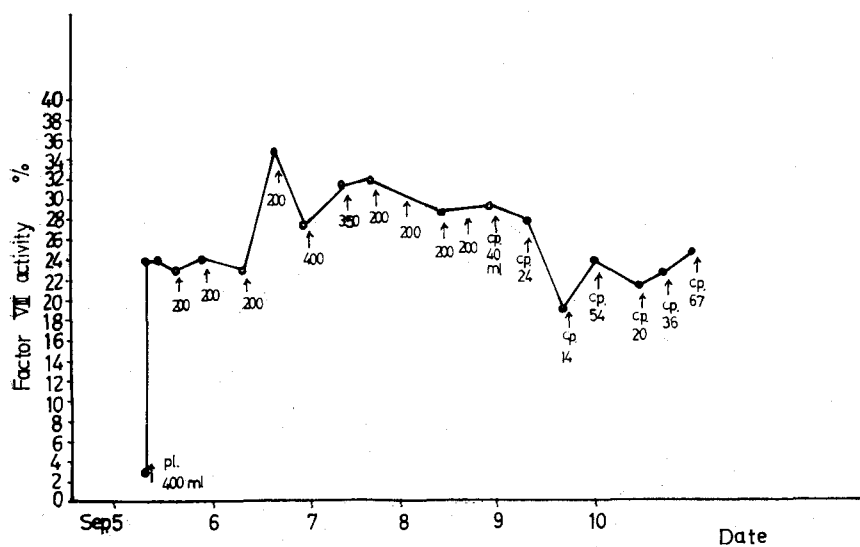


Fig. 11

Effect of Blood, Plasma and Cryoprecipitate Infusions on Factor VIII Activity (T. K.)

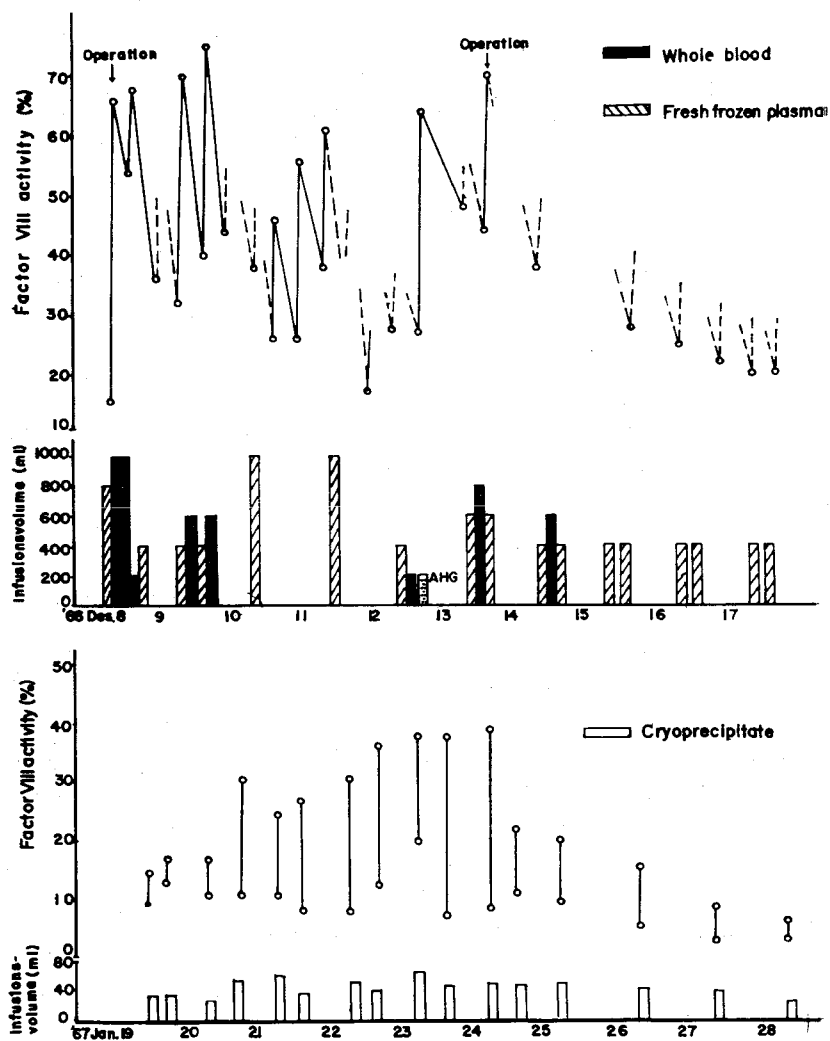


Fig. 12

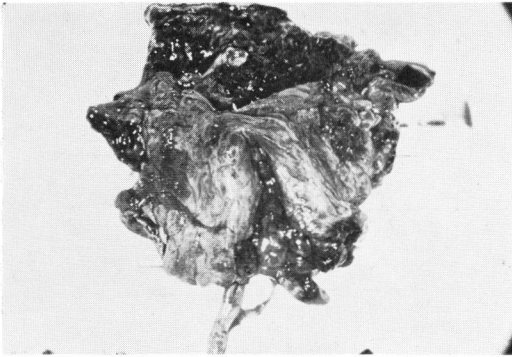


Fig. 13 膀胱内腔（剖検）

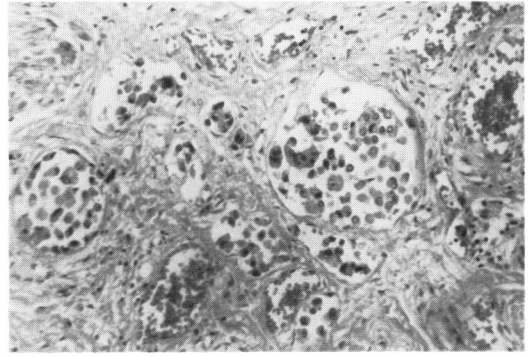


Fig. 17 膀胱癌（血管内浸潤）

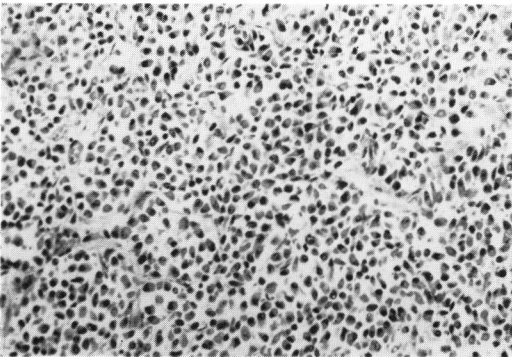


Fig. 14 膀胱癌（未分化細胞癌）

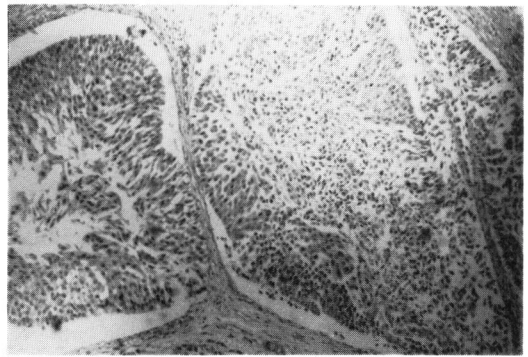


Fig. 18 膀胱癌（移行上皮癌）

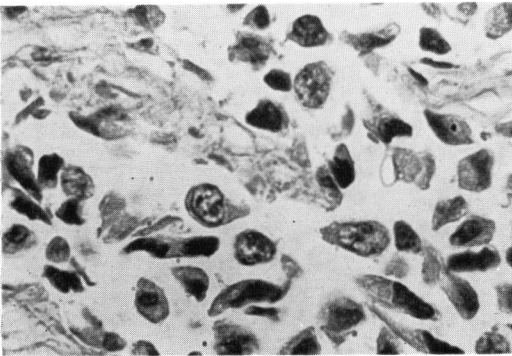


Fig. 15 未分化細胞癌（強拡大）

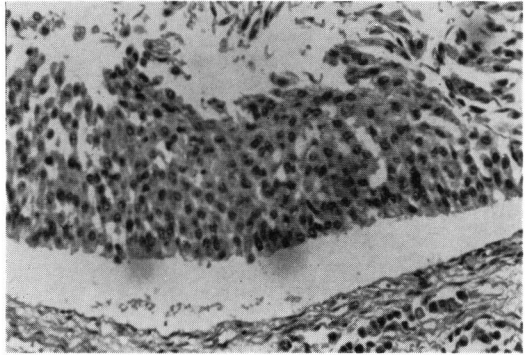


Fig. 19 移行上皮癌（中拡大）

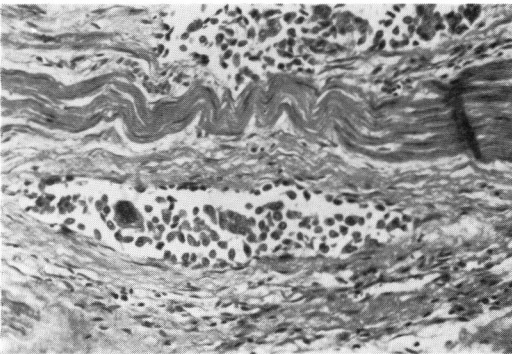


Fig. 16 膀胱癌（筋層内浸潤）

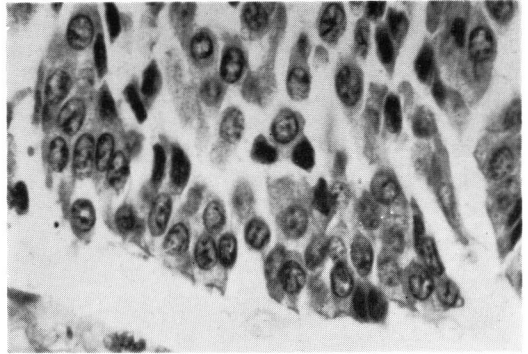


Fig. 20 移行上皮癌（強拡大）

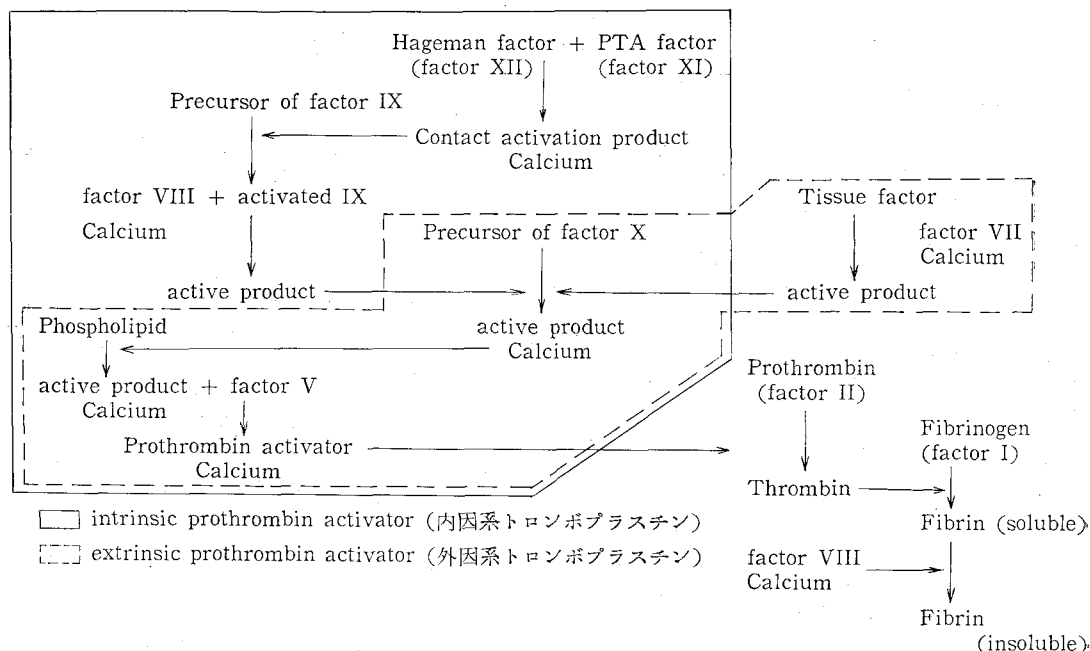


Fig. 21 凝固機序 (Biggs & Macfarlane, 1962)

A CLASSIFICATION OF HAEMOPHILIA, ACCORDING TO THE PATIENT'S PLASMA LEVEL OF ANTI HAEMOPHILIC FACTOR (AHF OR FACTOR VII)

Severe haemophilia A: AHF < 1 per cent of normal.

Moderate haemophilia A: AHF 1-4 per cent of normal.

Mild haemophilia A: AHF 5-25 per cent of normal

Fig. 22

考 按

血友病の概略

血友病は有史以前より存在すると推定される先天性出血性疾患であるが、臨床的記載はOtto (1803年)に始まり、血友病 (hemophilia) なる病名は1828年に Schönlein の弟子 Hoff が記載して、もともと Schönlein により提唱された haemorrhaphilia を短縮したものであるといわれている¹⁾。

血友病は出血した血液が凝固しにくいのが特徴であるが、その凝固障害に関しては、こんにち、一般には凝固因子の欠乏によると考えられている。凝固学の進歩にともない、血液凝固機序は漸次解明され (Fig. 21)²⁾、かつ多くの凝固因子が発見された (Table 3)。こんにちでは、血友病は内因系トロンボプラスチン生成に

関与する因子の欠乏であることが一般に認められている。

Table 3 血液凝固因子

Factor	Synonyms
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin (Tissue extract)
IV	Calcium
V	Proaccelerin, labil factor, accelerator globulin
VI	欠
VII	Proconvertin, serum prothrombin conversion accelerator (SPCA), auto-prothrombin I
VIII	Antihæmophilic factor (AHF), Anti-hæmophilic globulin (AHG), Platelet cofactor I, Antihæmophilic factor A
IX	Plasma thromboplastin component (PTC), Christmas factor, Platelet cofactor II, autoprothrombin II, Anti-hæmophilic factor B.
X	Stuart-Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)
XII	Hageman factor
XIII	Fibrin stabilizing factor (FSF)

また、本症は明らかに遺伝性疾患であって、その遺伝形式は Bauer¹⁾ (1922) によって解説されたものであるが、伴性劣性の遺伝形式をとり、本症の発症は常に男性に限られ、女性には遺伝因子の伝達者 (conductor, carrier) となるが、通常は血友病患者とはならない。かくのごとく、血友病は遺伝病の代表的なものであるが、遺伝に関する家族歴を正確にとることはなかなか困難で、遺伝の明らかでないことも多く、散発的、偶発的な症例もかなり認められる。

自験例は血友病Aと内科的に診断されているが、従来、血友病として取り扱われていた疾患は実は単一なものでなく、血液凝固機序の類似した欠陥をもったもの、すなわち、血液トロンボプラスチン生成不良の病態を有する疾患群であることが明らかにされてくるにつれ、血友病の定義に変化をきたし、研究者によって名称に関する見解に相違が生じてきた。本邦の血友病に関しては、1963年から1965年にわたり、文部省科学研究助成による「本邦人の血友病ならびに類縁疾患に関する研究班」が吉田邦男教授を班長として組織され、本邦の実態調査をされている関係で、同教授の定義を引用すると、自験例の血友病Aについての同義語として、古典的血友病、真性血友病、AHF (antihemophilic factor) 欠乏症、AHG (antihemophilic globulin) 欠乏症、PTF-A (plasma thromboplastin factor A) 欠乏症をあげている。

本邦における血友病の発生頻度を、吉田教授らの報告³⁾ にみてもと、1965年における患者数は735家族906名で、うち血友病A 637名、血友病B 141名、類縁疾患128名で、さらに班外協力者からの患者を加えて全国で血友病患者923名を確かめている。

また、年間の人口移動、住民移動の少ない7県をモデル地域として選び、その患者数より男子人口10万人に対する生存血友病患者を算出すると4.19 (血友病A 3.39, 血友病B 0.8) となり、これより全国的に推計すると血友病A 1,899人、血友病B 463人、計2,362人と、約2,400人が生存中ということになる。

また、出生頻度は男子出生10万人に対して、7.76となり、別に小児科班員の担当した地域の

出生頻度9.63と違いが出ているが、これは内および小児科の科の違いによる発見者数の差小児期の患者には未診断のものが多数かくれていることを示唆するものと思われる。

また、これら患者数を諸外国のそれと比較すると、本邦では1960年は人口10万人に1.7~2人であったのに比べると、1965年の4.19人は加しているとはいえ、アメリカ、スウェーデン、フィンランドなどの欧米における10万人あた10人前後という数に比べると少ないことになる。これは日本人の発生率が低いのかあるいはそうでないかすれば未発見例が多いということになる。

つぎに血友病A 174家族222人の遺伝歴の調査から偶発性出現率が54% (家族)、42% (患者) を示したのは注目に値すると思われる。

また、血友病患者の平均死亡年令は1939年以前13.6年 (スウェーデンと同じ)、1940~1965年13.8年 (スウェーデンより短命) となっており、約1/3例は5才以下で、10才以下で約半数が死亡することになる。

血友病の臨床

1. 遺伝形式 血友病A、Bともに劣性伴性の遺伝形式を示すが、散発例の存在も忘れてはならない。

2. 臨床症状 一般に出血症状としては関節出血、筋肉内出血が特徴的であるが、その外皮下出血 (ときに大血腫)、鼻出血、歯肉出血 (口腔内出血)、抜歯後出血、創傷出血、吐血、下血、血尿、腎周囲組織出血 (後腹膜血腫形成)、神経系出血、胸腔内、腹腔内出血など身体各所に出血がみられ、小外力、ときに歩行すら出血の原因となる。また、これらの出血には季節的変動もみられる。

つぎに、関節出血にもとづく関節の運動障害をひきおこし、歩行困難、四肢運動障害を訴えるものが多い。

しかし、これらの出血は血友病の種類やその程度によっても異なるもので、Ramgren (1962)⁴⁾ によると、Fig. 22 に示すように、第VIII因子の血中レベルにしたがって3段階に分けて考えると理解しやすいと思われる。これによると初発年令、初発症状としては、1) 重症

Table 4 Age at onset of first clinical symptoms in haemophilia A and B (Ramgren⁴⁾ より引用)

Haemophilia Type	No. of cases	Years of age						
		Before 1	1—2	3—5	6—7	8—10	11—15	After 15
A severe	71	25	42	3	1	—	—	—
A moderate	28	5	9	4	5	2	2	1
A mild	34	1	10	9	2	1	2	9
B severe	19	7	12	—	—	—	—	—
B moderate	10	2	2	3	3	—	—	—
B mild	14	1	3	2	1	1	1	3

¹ Clinical symptoms have not yet appeared in 2 cases (P. F. and N. F., family 64).

Table 5 First clinical symptom in haemophilia A and B (Ramgren⁴⁾ より引用)

Haemophilia Type	No. of cases	Subcutaneous haemorrhage	Haemarthrosis	Gastro-intestinal haemorrhage	Renal haemorrhage	Dental haemorrhage	Wound haemorrhage	Post-operative haemorrhage	Nasal haemorrhage
A severe	71	36	18	2	—	2	11	1	1
A moderate	28	9	5	—	—	3	9	1	1
A mild	34	5	3	—	1	8	13	2	2
B severe	19	12	4	—	—	—	3	—	—
B moderate	10	4	2	—	—	2	2	—	—
B mild	14	3	—	1	—	2	4	—	2

Table 6 Haemarthrosis in haemophilia A and B (Ramgren⁴⁾ より引用)

Haemophilia Type	No. of cases	No. of cases with haemarthrosis	No. of cases with repeated haemarthrosis in						No. of cases with impaired joint function after haemarthroses in					
			Ankle joints	Knee joints	Hip joints	Shoulder joints	Elbow joints	Wrist joints	Ankle joints	Knee joints	Hip joints	Shoulder joints	Elbow joints	Wrist joints
A severe	71	68	63	63	38	44	64	53	18	44	1	1	28	—
A moderate	28	23	22	23	13	10	19	14	2	6	—	—	2	1
A mild	34	16	8	11	6	3	6	5	—	—	—	—	—	—
B severe	19	19	17	18	10	11	17	13	6	11	—	2	6	1
B moderate	10	9	5	9	5	2	6	4	—	4	—	—	3	—
B mild	14	4	2	3	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—

Table 7 Bleeding manifestations other than haemarthrosis in haemophilia A and B (Ramgren⁴⁾ より引用)

Haemophilia Type	No. of cases	Gastrointestinal haemorrhage		Renal haemorrhage		Cerebral haemorrhage	Dental haemorrhage	Post-operative haemorrhage	Wound haemorrhage
		Isolated	Repeated	Isolated	Repeated				
A severe	71	7	18	9	34	2	12	4	24
A moderate	28	3	4	10	9	—	17	8	15
A mild	34	4	8	3	8	—	23	12	10
B severe	19	4	6	4	8	—	10	—	5
B moderate	10	3	2	3	2	—	5	2	7
B mild	14	1	1	1	3	—	8	5	1

群(severe hemophilia)では3才までに発現し、皮下出血が多く見られる。2) 中等症群(mode-rate hemophilia)では8才までに現われることが多く、創部出血、皮下出血が多い。3) 軽症群(mild hemophilia)は1～5才までで、抜歯後出血や創部出血として気づかれることが多いといわれている(Table 4, 5)。

また、身体各部の出血症状について、同じくRamgren⁴⁾から引用すると、Table 6, Table 7 のようになる。重症群では関節出血が1位で、ついで腎出血となる。中等症群では腎出血が1位で、軽症群では1位が関節出血、2位が術後出血、抜歯後出血、3位が腎出血と胃腸管出血となっており、各群ともに腎出血の頻度が案外に多いことがうかがわれる。

3. 血友病性血尿について 一般に、血友病患者における血尿の頻度をしらべると、尿路のどの部位からの出血かは不明であるが、Ramgren⁴⁾は前述したごとく、腎出血として、重症血友病Aでは60.6%、中等度血友病Aでは67.9%、軽症血友病Aでは32.3%。Marder & Shulman⁵⁾は10例中7例に、程度はいろいろであるが血尿をみていると述べ、本邦では吉田¹⁾(1965)によると33.3%、京大第1内科の統計(1968)では、調べた各種血友病50症例中23例(46%)に血尿をみている。これらは泌尿器科的検査を受けたかどうか不明で、泌尿器科的疾患の合併の有無は不詳である。

ふりかえて、自験例をみると、初期には明らかに左右尿管尿は清澄で、膀胱出血を特徴としていたが、後半に、腎結石、水腎症を併発してから、上部尿路からの出血も加わったわけである。

血友病の腎出血に関しては、従来から特発性腎出血との関係から論じられたこともあったが、こんにちでは、ほぼ両者の関係は否定されている^{6,7)}。特発性腎出血は多くは片側性であり、血友病性血尿はまず両側性と考えられるが、たまたま片側性の出血を認めたという報告もある。古沢ら⁸⁾の報告も、外力的障害が加わらずに片側性の腎出血であると考えられる。一般に、血友病性血尿は皮膚や関節出血とは異なり、外傷によらず、特発性にくることが多いと

思われる。

楠⁹⁾によると尿路からの出血部位は腎臓が多いが、膀胱からの出血もありうると述べているが、自験例のごとき、がんこな膀胱出血が続いた例はあまりみえていない。しかし、膀胱癌という病変が基礎にあったとするなら、血尿が続くのは当然であるが、血友病に膀胱癌が合併して、その治療がなされたという報告はないものと思われる。この点、血友病患者は短命で、病発生年齢までの生存者が少ないことも大いに影響しているものと思われる。

4. 凝血学的検査¹⁰⁾ 血友病患者の発見ならびに診断のための凝血学的検査項目とその成績はTable 8のごとくで、その項目の詳細は内科の凝血学、血液学の専門書にゆずり省略する。

Table 8 血友病と凝血学的検査成績

検 査 項 目	○ 正 常 × 異 常 △ 時に正常のこともある		
	血友病A	血友病B	血友病AB
出 血 時 間	○	○	○
血 小 板 数	○	○	○
毛 細 血 管 抵 抗	○	○	○
血 餅 退 縮 能	○	○	○
全 血 凝 固 時 間	△	△	△
ガ ラ ス 管 法	×	×	×
シ リ コ ン 塗 布 管 法	×	×	×
Ca 再 加 時 間	×	×	×
PTT	×	×	×
TST	×	×	×
プロトロンビン消費	△	△	△
TGT・吸着血漿能	×	○	×
TGT・血清能	○	×	×
TGT・血小板第Ⅲ因子	○	○	○
対血友病A 交叉試験	×	○	×
対血友病B 交叉試験	○	×	×
第Ⅷ 因 子 量	×	○	×
第Ⅸ 因 子 量	○	×	×
第Ⅹ 因 子 量	○	○	○
接 触 因 子	○	○	○
プロトロンビン	○	○	○
第Ⅴ 因 子	○	○	○
第Ⅶ 因 子	○	○	○
トロンビン時間	○	○	○
フィブリノーゲン量	○	○	○
線維素溶解現象	○	○	○
循環抗凝固物質	○	○	○

まず、スクリーニング・テストとして、出血時間、血小板数、毛細血管抵抗、血餅収縮能の検査成績が正常であれば、血小板障害、毛細血管の障害ではないと考えられ、全血凝固時間が延長しておれば、凝固障害を推定し、プロトロンビン時間が正常で、partial thromboplastin time (PTT), thromboplastin screening test (TST) あるいはプロトロンビン消費能が異常のときは血友病を疑う。さらに、血友病の種類を知るために、thromboplastin generation test (TGT) ならびに交叉試験を行ない、総合的に判断する。

また、血友病の凝固障害を知るために、第Ⅷ因子定量(血友病A)、第Ⅸ因子定量(血友病B)などをあわせ施行することが必要である。血友病の外科的手術ならびに欠乏凝固因子補給について(おもに血友病Aについて)

血友病患者に対する外科的手術は1950年代を境にして、その成績はいちじるしく向上してきた。これはひとえに血液凝固機転が明らかにされてくるにつれ、欠乏せる各凝固因子の解明がなされてきたことによるもので、さらに、この凝血学の進歩に伴って、治療面でも、従来からの新鮮全血や冷凍新鮮血漿に加えて、欠乏せる因子製剤がいろいろの形で使用されてきたことも、手術成績の向上に大いにあずかることがあったものと思われる。

血友病患者の手術にさいして、いちばん問題になるのは、止血に必要な欠乏凝固因子の *in vivo* でのレベルが正常者のそれに比べてどれくらいであればよいかということであった。

Langdell ら¹¹⁾ は最小限止血に必要なレベルは1%以上、Brinkhous ら¹²⁾ は5%, Graham ら¹³⁾ は15~20%, Soulier¹⁴⁾ は20%, Aggeler¹⁵⁾ は30%と述べているが、Biggs & Douglas¹⁶⁾, Macfarlane ら¹⁷⁾ は四肢切断、内臓に侵襲の加わる場合には25~30%は必要と述べているし、だいたい、最低30%は必要とこんにちでは考えられている。もちろん、因子レベルはその手術侵襲の大きさ、程度によって左右されることはいうまでもない。歯科領域の手術では15%くらいでもよいといわれている¹⁸⁾。

術前、術後を通じて、この因子レベルを保た

んがために、従来から、新鮮全血および冷凍新鮮血漿が使用されてきたが、循環血液量の増加を伴う難点があり、ことに、術後は hypervolemia の傾向になり、循環不全を生来することは多く経験される ところであった。このために、第Ⅷ因子の濃縮剤の使用が考えられて、human plasma 由来のものあるいは animal plasma 由来の製剤が実用化されてきている。後者は bovine あるいは porcine plasma から作ったもので、human plasma の8~13倍もの第Ⅷ因子を含みうる利点がある反面、antigenicity があって、アナフィラキシー様の反応をおこす欠点が指摘され、こんにちでは human plasma からの第Ⅷ因子濃縮剤が使用されつつある。これについてはあとで述べる。

さて、死亡率からみた手術成績については、Craddock¹⁹⁾ は1948年までの“internal surgery”を受けた18例について5例の死亡(27%死亡率)を報告し、このうち臨床データのそろった7例については3例の死亡(44%死亡率)をみている。1950年以降については、各種の第Ⅷ因子製剤の使用によって、外科的手術例の増加とともにその死亡率も減少してきている。Macfarlane ら¹⁷⁾ は約20%の死亡率と述べているが、Marder ら(1966)⁵⁾ は128例の外科的手術症例について、死亡率は10%くらいに減少したといっているし、Britten ら(1966)²⁰⁾ は血友病ならびに類似疾患について、その欠乏因子別に手術内容をまとめている。それによると、死亡率は、血友病AおよびBでは149例中25例(16.8%)、von Willebrand's disease では38例中11例(28.9%)、先天性フィブリノーゲン欠損症では10例中1例(10%)、先天性プロトロンビン欠損症、4例中1例(25%)、第Ⅴ因子欠損症、23例中8例(34.8%)、第Ⅶ因子欠損症、16例中14例(87.5%)のような結果をえている。ただし、以上いずれも歯科手術を除いた数字である。

泌尿器科領域での血友病の手術症例は案外報告が少ない。欧米文献から次のような症例を拾うことができる。

1) Mathé & Mitchell²¹⁾ (1929) 経尿道的に膀胱ポリープの切除と前立腺中柵の電気切除。

- 2) Hinman ら²²⁾ (1933) 会陰式前立腺摘除術。
- 3) Mertz & Meiks²³⁾ (1938) 腎摘除術 (膿腎症)。
- 4) Green & Mack²⁴⁾ (1947) TURP。
- 5) Vermooten²⁵⁾ (1948) TURP。
- 6) Vermooten²⁵⁾ (1950) 腎摘除術 (腎結石)。
- 7) Young & Sacks²⁶⁾ (1957) 会陰式前立腺摘除術。
- 8) Mookini & Kelly²⁷⁾ (1960) 腎尿管摘除術 (尿管腫瘍)。
- 9) Loeliger ら²⁹⁾ (1961) 腎摘除術。
- 10) Nilsson ら³⁰⁾ (1962) 腎盂切石術と腎摘除術、さらに反対側の尿管切石術。
- 11) Owen ら³¹⁾ (1962) 腎摘除術。前立腺摘除術。
- 12) Leadbetter³²⁾ (1964) 前立腺摘除術。

腎摘除術や前立腺摘除術が多いようであるが、最近の論文から興味をひくのは、両腎結石の症例で右側の pyelolithotomy 後、その手術側からの大出血のため、膀胱タンポナードをきたし、急性腎不全を見たとの Tourkantonis らおよび Winckelmann らの報告^{84,85)}である。この患者に A-V シヤントを設置し、2回の人工腎臓による血液透析を行なって尿毒症症状を改善して、右腎摘除を行なって、無事に利尿期を迎えている。さきにあげた 10) Nilsson らの症例³⁰⁾とよく似ているが、この症例は尿毒症にて死亡している。

もちろん、このほかにもあると思われるが、術後の死亡率が高かったため、失敗例は報告されなかったものと推測される。

本邦の手術成績については、抜歯など歯科領域の手術を除いて、いわゆる“internal surgery”に属する大手術は、神前・田中 (1963)⁸³⁾によると13例くらいと述べているが、その後、症例数が増して、20症例前後になるのではないかと推測される。

血友病患者の手術に関して、治療方針は Owen (1955)⁸⁴⁾のいうごとく、primary hemostasis と secondary hemostasis に分けて考えられる。前者は術中の出血の防止であり、後者は

術後、創傷治癒までの止血である。

まず、術前出血があって、貧血のある場合は新鮮全血の補給が必要であるが、その手術術式に合わせて、第Ⅷ因子レベルをどれくらいに保つべきか、また、その補給の回数、頻度を決める必要がある。そのためには患者の体重を考慮して、使用する因子製剤の種類に応じて、その力価、血中半減期、血管外への分布のしかたおよび投与前の血中因子レベルが check されるべきである。このうち血中半減期については、Brinkhous ら¹²⁾は4時間、Orr ら³⁵⁾は12時間、Biggs³⁶⁾は11時間、Loeliger & Hensen²⁹⁾10時間、Douglas³⁷⁾は9時間、Pool ら³⁸⁾は10時間、van Creveld ら³⁹⁾は3～5時間、吉田ら⁴⁰⁾8時間と報告者によっていろいろであるが、患者の有熱、感染巣の存在が第Ⅷ因子の血中での破壊を促進するし、出血部位があると、そこでの因子の消費が増すことがいわれている。また、術後状態ではそうでない状態に比して血中での第Ⅷ因子の破壊が早いという人もいる (Blomböck & Nilsson⁴¹⁾)。

手術術式は、もちろん、最小限の手術侵襲となるものを選び、創部の一次治癒を旨とするべきである。手術創の管理としては、チューブ、ドレーン類はできるだけ避けるのが望ましい。この点、泌尿器科領域での尿路手術にさいしては、一次的にしる、永久的なものにしる、urinary diversion を必要とし、カテーテルの使用も多いことゆえ、尿感染とともに術後管理の困難なところである。事実、前立腺摘出術の症例では、創部の一次治癒はほとんどみていない。尿瘻を形成したり、創感染が必発なようである²⁶⁾。

こんにちでは、この術後管理が血友病患者の手術予後を決める要因の一つと思われるが、たえず、すみやかに、因子レベルを check することも忘れてはならない。

つぎに、局所的、全身的な血友病の止血のための治療の種類をあげると、

1. 局所療法

- 1) エピネフリンその他血管収縮剤の使用。
- 2) 電気凝固 (Sawyer ら⁴²⁾)
- 3) トロンビンその他の凝固剤の使用。

4) 皮膚移植 (Conway ら⁴³⁾, Mckittrick⁴⁴⁾, Fowler⁴⁵⁾)

5) 蛇毒製剤.

これらのうち 1), 3) は一時的な効果しか期待できない. 歯科領域や表面的な傷に対して使用される. 2) は一時的な止血効果は期待できるが, 一度できた凝血物質がはずれるとふたたび出血する可能性が大である. 泌尿器科領域で行なわれてきた経尿道的操作に伴う手術の止血はこれによるものである. 4) は哆開創を覆うために考えられたもので, 形成外科的な処置である. 5) については, Russel の viper venom は Ca イオンとリン脂質の存在下で強力なトロンボプラスチン作用を有するといわれ⁴⁶⁾, 局所的止血の目的で歯科領域で使用が可能といわれている. Reptilase はトロンビン様作用を有して, 直接フィブリノーゲンを凝固させるとされ⁴⁷⁾, 注射によって用いられるが, 作用機序については議論のあるところである.

2. 全身的療法

1) 輸注による欠乏第Ⅷ因子補給

新鮮全血や冷凍新鮮血漿は従来から使用されてきたが, hypervolemia をひきおこす不都合はすでに述べたところであるが, 手術にさいして大量に一時に入手することは現在のわが国の供血と輸血の事情から必ずしも容易ではない. したがって, 保存に耐えて, 第Ⅷ因子を大量に含みかつ全体量の少ない濃縮剤の必要性が生じてきた.

今までの経過を見てみると, おもに英国では bovine あるいは porcine 由来の濃縮剤の開発がなされ^{17,48~51)}, 市販されているときも⁵²⁾. しかし, 頻回の使用によって, 使用された個体が, これら動物血清で感作を受けて, 使用後7~10日 ころからアナフィラキシー様の反応が出現すると報告されている. また Macfarlane ら¹⁷⁾は bovine 製剤で thrombocytopenia をひきおこした症例を報告しているし, 何回か使用しているうちに第Ⅷ因子レベルが上昇しない場合もあることが述べられており, 第Ⅷ因子の破壊物質の存在が考えられている^{48,17)}. このようなときには, その動物種を変えとか human 製剤を使用すべきであろう. 患者自身は以前に

使われた第Ⅷ因子製剤の種類を知っておく必要があるが, animal 製剤は human 製剤の使用できない緊急の場合に使用されるべきであろう. しかし, Bidwell⁵³⁾は porcine 製剤を使って, 2回目, 3回目と反復使用できることを述べているので, 今後の検討が期待される.

つぎに human origin の第Ⅷ因子製剤については, 近年目ざましく開発され, 臨床的には Kekwick ら⁵⁴⁾ および Blombäck ら⁴¹⁾ によって, 血友病患者の手術に使用されて以来, こんにちまで, いろいろの種類のもが登場してきた. 例えば, エタノール沈降製剤^{41,55~57)}, エーテル沈降製剤^{54,58,59)}, グリシン沈降製剤⁶⁰⁾, ポリエチレン・グリコール沈降製剤⁶¹⁾, 高力価グリシン沈降製剤⁶²⁾, 血漿寒冷沈降製剤 (cryoprecipitate)^{63~66)} などのごとく, 各国で各人各様の作り方があるようである. このうち血漿寒冷沈降製剤については, 最近, Brown ら⁶⁷⁾, Bennett ら⁶⁸⁾によって, 従来の Pool 氏法^{63,64)}の改良がおこなわれて, 臨床的にも有効なことが証明されてきているが, 本邦では, AHG-ミドリ (抗血友病 ヒト・グロブリン) が使用されてきたが^{69,70)}, 安永, 岡本らによって, cryoprecipitate が試作され, 従来の AHG-ミドリとの比較検討の経験が発表されている⁷¹⁾.

その製剤を簡単に述べると, 新鮮な ACD 1/5 加ヒト血液から血漿を分離し, 直ちに冷凍させ, これを一昼夜 4°C で保存, 冷凍融解させ, このさい生ずる白色不溶解物 (cryoprecipitate) を遠沈してえたものをクエン酸ソーダ加生理食塩水で1回洗浄, 遠沈分離し, 同食塩水を加えて使用時に溶解しやすくするために, 糊状沈殿物をいったん溶解したのち, 凍結真空乾燥して保存に相当としたものである. こうしてえられた第Ⅷ因子濃縮剤について, 新鮮人血液に対する第Ⅷ因子の回収は約80%である. 100%を呈する血漿 1ml 中の第Ⅷ因子を1単位とすると1びん中の第Ⅷ因子は80~165単位 (平均119単位) を含有し, その他多量のフィブリノーゲンと僅少の各種凝固因子を含有している. 体質研究会血液研究所から「クリオグロブリン・京血」として製剤化されており, 自験例にはその治験製品を使用したわけである. なお, 近時,

日赤、その他からも試作品が出されている。

しかし、これら第Ⅷ因子濃縮剤の使用にさいして副作用がないわけではない。すなわち、これら濃縮剤のあるものはフィブリノーゲンの含有が高いため、滲透圧の関係から溶血をおこすとの報告がある^{17,55,72)}。また, Marder & Shulman⁵⁾によるとこの原因はフィブリノーゲン・レベルが高いためではなく、抗A、抗Bの同種抗体が関与しているという。しかし、われわれの使用した cryoprecipitate では溶血は見えない。

つぎに問題になっているのは肝炎の発生である。すなわち、輸血を含む血友病の各種治療の結果、肝炎の合併をあげているわけで、必ずしも第Ⅷ因子製剤のみの影響とは考えられないが、McMillan ら⁵⁵⁾ (1961) は14例中1例に、Maycock ら⁵⁹⁾ (1963) は30例中3例に、Newcomb & Watson⁷²⁾ (1963) は10例中1例（死亡）に、Cronberg ら⁷³⁾ (1963) は107例中15例（死亡1）に、Anderson ら⁷⁴⁾ (1960) は453例中34例（死亡1）に、それぞれ肝炎の発生をみたと報告され、だいたい10%前後の発生頻度となるようである。

また、Marder & Shulman⁵⁾は、1954年来の128例の手術症例における肝炎の発生頻度は30%であると述べ、かれらの10症例については、治療前に黄疸とか頻回の輸血を受けたことのない4例をとりあげると、3例に肝炎の発生をみたと述べ、75%の高い頻度となっている。これらの症例に対して γ -globulin の注射をおこなったが、防ぎえなかったともいわれている。しかし、手術前あるいは術直後に γ -globulin を、かつ術後は少なくとも最初の1カ月に1度は必要であるという人⁷⁵⁾もいる。

その他の副作用として、顔とか舌にシビレ感がきたり、筋肉の痙攣、悪心、嘔吐の報告⁵⁾もある。Maycock ら⁵⁹⁾は意識障害、低血圧、視力障害を、McMillan ら⁵⁵⁾は無呼吸の発作を報告している。

2) 抗プラスミン剤、副腎皮質ホルモン剤

これら薬剤の血友病性出血に対する作用機序はじゅうぶんに解明されていないが、抗プラスミン剤の使用によって、thrombelastogram 上

で、凝固異常の改善を認めたり⁷⁶⁾、血友病性腎出血にも効果を見たとの報告もある^{77,78)}。副腎皮質ステロイドの使用は Trieger ら⁷⁹⁾ (1962)、Stefanini⁸⁰⁾ (1962)、Shulman⁸¹⁾ (1963)、Abildgaard ら⁸²⁾ (1965) によって有効なることが述べられているが、血尿については腎性出血に効き目があるようである。

その他 vitamin K₁ の内服が血友病性偏腎出血に有効であったとか⁸⁾、血友病性両腎出血に対して、プレマリンおよび抗プラスミン使用が奏効したとの報告⁸³⁾に接する。

自験使についての考察

本症は第Ⅷ因子 1.6~2.3 %レベルの moderate hemophilia A に属するもので、頻回に反復せる血尿（膀胱出血）は欠乏因子補給にかかわらず、日を追って、がんこにその程度が増強してきた。膀胱鏡的には左尿管口の周囲からの出血が特に著明で、左右の尿管尿は明らかに清澄であった。外来にて、経尿道的に凝血塊の除去と出血部位の電気凝固、欠乏因子の補給につとめたが、出血は一時的には止まるが、再三再四反復し、しだいに経尿道的操作だけでは追いつかぬようになった。この時期には膀胱鏡的に明らかに膀胱粘膜に腫瘍性変化を認めることはできなかった。しかし、この患者の血友病の程度から考えると、これほどがんこな血尿は理解できぬ点であって、何か器質的な病変の存在が疑われた。やむなく、膀胱の出血部位の確認と膀胱粘膜の病変をしらべるため、膀胱高位切開に踏み切ったが、明らかな出血部位は見当たらず、粘膜の生検にて出血性膀胱炎という所見をえたにすぎなかった。この手術にさいしては、術前から出血のための貧血が認められたため、新鮮全血と冷凍新鮮血漿をおもに用いて、術前の第Ⅷ因子レベルを60~70%にまであげ、術中は止血に困難を感じることはなかった。しかし、術後は因子レベルを最低20~30%に保ったにもかかわらず、膀胱感染（尿感染、膀胱および尿道カテーテル留置）と創部出血のため、再手術を余儀なくされ、左右内腸骨動脈の結紮を併用した。この2回にわたる手術後は欠乏因子補給に伴う循環血液量の増加をきたしたので、あらかじめ試作していた cryoprecipitate の数

量もそろってきたこともあって、冷凍新鮮血漿からこれに切り替えて術後の管理を行なった。創部出血は認めなかったが、われわれの手術が再手術で、尿路感染に各種抗生剤が難治性を示したため、因子レベルはじゅうぶんに保ちえたにもかかわらず、手術創の一次的治癒は望めなかった。以来、1年間にわたって尿道カテーテルの留置を行ない、ときに膀胱内に小出血を認めるも、膀胱タンポナードとなることはなかった。この間、尿道ネラトン留置の合併症として、副睾丸炎および尿道瘻孔を形成するに至ったため、閉じていた膀胱瘻を尿道瘻閉鎖まで再使用した。この尿道瘻の閉鎖術 (urethroplasty) を行なうにあたって、cryoprecipitate を使用して因子補給を行ない、じゅうぶんなる止血効果と創部の一次的治癒がえられた。

しかし、長期臥床と長期にわたる膀胱内カテーテル留置、さらに尿路感染が加わって、萎縮膀胱をひきおこし、膀胱尿管逆流現象もみられ、両側水腎症と右腎結石の発生をみた。さらに膿腎症となり腎機能は著しく低下し、緊急の尿路変更術にもかかわらず、肺合併症のため死亡した。

剖検所見はすでに述べたところであるが、膀胱には、壁内性に広く浸潤している未分化細胞癌が見つかったわけであり、さらによく組織学的にしらべてみると、この未分化細胞の中にまじって、一部に移行上皮癌と考えられる細胞集団が筋層内に認められた。これは移行上皮癌が壁内性に深く浸潤し、その過程でさらに悪性化して、個々の細胞が未分化細胞へ移行していったと推測される。

もし、この移行上皮癌が膀胱内腔へ現われておれば、膀胱鏡的にも、手術時にも確かめられたところであり、早期に対処することができたと思われる。しかし、本患者が moderate hemophilia の範疇にはいり、しかも膀胱出血をがんこに繰り返す点を考えて、膀胱にあくまで何か病変の存在を期待し、膀胱粘膜を深部まで精査しておれば癌病変は見つかったかも知れない。

また、この膀胱癌が長期カテーテル留置による刺激から生じたとの考えもあるが、根拠はな

い。やはり、一次的に膀胱粘膜に発生した移行上皮癌（もちろん、初期には浸潤度の少ない papilloma であったかも知れない）が、頻回にわたる膀胱内の機械的、電気的刺激の影響もあって、粘膜面へは顔を出さず、壁内性に広く浸潤していったものと考えられる。

結局、このがんこに続いた血尿はこの膀胱癌に由来するものとするのが妥当であると思われるが、今日の血友病に対する手術管理の進歩を考えると、尿路変更術、膀胱全摘術はじゅうぶんに行なえたものと考えられ、早く診断がついておればと深く反省させられる点である。

ま と め

1. 43才男子の中等度血友病A患者に見られたがんこな膀胱出血の1例を報告し、本症例に行なった膀胱高位切開術や尿道形成術にさいして、われわれの行なった欠乏凝固因子の補給の実際を述べた。

2. この症例に見られたがんこな血尿の原因は剖検によってはじめて見つかった未分化細胞癌によるものと考えられ、膀胱壁内に広く浸潤していた。また、興味ぶかい点はこの未分化細胞癌にまじって、筋層内に移行上皮癌と思われるところが一部に認められたことで、これは移行上皮癌が壁内に深く浸潤して広がって行った過程で、個々の細胞が未分化細胞へと悪性化していったのではないかと推測される。

3. 本邦における血友病の疫学的調査から、現在、血友病患者は約2,400人くらいにのぼると考えられ、その出生頻度は男子出生10万人に対して、7.76人となっているが、その約半数は10才以下で死亡するという結果を知ることができる。

4. 一般に、血友病患者の“major surgery”における、術前、術後の管理について考察し、その欠乏因子補給にあたっては、新鮮全血や冷凍新鮮血漿のほかに、近年開発の途上にある各種の第Ⅷ因子濃縮剤が使用され、このために手術成績は明らかに向上してきたと考えられる。われわれも第Ⅷ因子濃縮剤の一つである cryoprecipitate を試作し、臨床的応用を検討してきたが、本症例にも術後の因子レベルの維持に

使用し、見るべき効果をあげることができた。
また、本剤についての副作用は今のところ報告
されていない。

稿を終えるにあたって、ご校閲くださった加藤篤二
教授ならびにご指導くださった脇坂行一教授に深謝い
たします。

なお、本論文の要旨は第19回日本泌尿器科学会中部
連合地方会（1968年11月3日、大阪市）にて、川村が
口演した。

文 献

- 1) 吉田邦男：日本血液学全書，4：732，丸善
東京，昭和40（1965）。
- 2) Biggs, R. & Macfarlane, R. G. : Human
blood coagulation and its disorders, 3rd
Ed., Blackwell Scientific Publications,
Oxford, 1962.
- 3) 吉田邦男：Acta Haem. Jap., 31 : 5, 1968.
- 4) Ramgren, O. : Acta Med. Scand., 171 :
237, 1962.
- 5) Marder, V. J. & Shulman, N. R. : Amer.
J. Med., 41 : 56, 1966.
- 6) Senator, H. : Berl. Klin. Wschr., 28 : 1,
1891.
- 7) Sheede (1889) : 清水：日本泌尿器科全書，
21 : 369, 1960 より引用。
- 8) 古沢ら：皮膚と泌尿，28 : 124, 1965.
- 9) 楠隆光：泌尿器新書，H-I : 35, 1953.
- 10) 山田ら：Med. Postgraduates, 7 : 1, 1969.
- 11) Langdell, R. D. et al. : Proc. Soc. exp.
Biol. Med., 88 : 212, 1955.
- 12) Brinkhous, K. M. et al. : Arch Path.,
61 : 6, 1956.
- 13) Graham, J. B. et al. : Amer. J. Med.
Sci., 225 : 46, 1953.
- 14) Soulier, J. P. : Presse méd., 64 : 499,
1956.
- 15) Aggeler, P. : Blood, 11 : 81, 1956.
- 16) Biggs, R. & Douglas, A. S. : J. Clin.
Path., 6 : 23, 1953.
- 17) Macfarlane, R. G. et al. : Lancet, 2 :
251, 1957.
- 18) Biggs, R. : In : The Hemophilias. Ed. by
K. M. Brinkhous, p. 371. Chapel Hill :
University of North Carolina Press, 1964.
- 19) Craddock, C. G. et al. : Ann. Surg., 128 :
888, 1948.
- 20) Britten, A. F. H. & Salzman, E. W. :
Surg., Gynec., & Obst., 123 : 1333, 1966.
- 21) Methe, C. P. & Mitchell, V. : J. Urol.,
21 : 401, 1929.
- 22) Hinman, F. : Surg. Clin. North Amer.,
13 : 63, 1933.
- 23) Mertz, O. & Meiks, T. : Urol. & Cutan.
Rev., 42 : 557, 1938.
- 24) Green, F. L. & Hack, F. J. : J. Urol.,
60 : 247, 1947.
- 25) Vermooten, V. : J. Urol., 63 : 30, 1950.
- 26) Young, J. D. JR. & Sacks, M. S. : J.
Urol., 78 : 644, 1957.
- 27) Mookini, R. K. JR. & Kelly, E. F. : J.
Urol., 84 : 47, 1960.
- 28) Vermooten (1948) : ibid. より引用。
- 29) Loeliger, E. A. & Hensen, A. : Thromb.
Diath. Haemorrh., 6 : 391, 1961.
- 30) Nilsson, I. M. et al. : Acta med. Scand.,
Suppl. 379, 171 : 61, 1962.
- 31) Owen, C. A. et al. : Med. Clin. N. Amer.,
46 : 935, 1962.
- 32) Leadbetter, G. : Personal communication
with Britten, A. F. A.
- 33) 神前・田中：日本臨床，83 : 109, 1963.
- 34) Owen, C. A. & Cooper, T. : Arch. Int.
Med., 95 : 194, 1955.
- 35) Orr, J. A. & Douglas, A. S. : Brit. med.
J., i : 1035, 1957.
- 36) Biggs, R. : Lancet, 2 : 311, 1957.
- 37) Douglas, A. S. : J. Lab. & clin. Med.,
51 : 850, 1958.
- 38) Pool, J. G. & Robinson, J. : Brit. J.
Haemat., 5 : 23, 1959.
- 39) van Creveld, S. & Mochtar, I. A. : In
Hemophilia and other hemorrhagic states.
Ed. by K. M. Brinkhous, p. 27. Chapel
Hill : University of North Carolina Press,
1959.
- 40) 吉田ら：奈良医学雑誌，13 : 173, 1962.
- 41) Blombäck, M. & Nilsson, I. M. : Acta
med. Scand., 161 : 301, 1958.
- 42) Sawyer, P. N. et al. : Ann. Surg., 154 :
556, 1961.
- 43) Conway, H. & Stark, R. B. : Plast. &
Reconstr. Surg., 13 : 446, 1954.

- 44) Mckittrick, J. E. : Ann. Surg., **154** : 48, 1961.
- 45) Fowler, R. JR. : Med. J. Australia, **49** : 420, 1962.
- 46) Macfarlane, R. G. : Brit. J. Haemat., **13** : 437, 1967.
- 47) v. Klobusitzky, D. : Wiener Med. Wschr., **109** : 631, 1959.
- 48) Spaet, T. H. & Kinsell, B. G. : Proc. Soc. exp. Biol. Med., **84** : 314, 1953.
- 49) Macfarlane, R. G. et al. : Lancet ; **1** : 1316, 1954.
- 50) Fraenkel, G. J. & Honey, G. E. : Lancet, **2** : 1117, 1955.
- 51) Bidwell, E. : Brit. J. Haemat., **1** : 35, 1955.
- 52) Ingram, G. I. et al. : Lancet, **1** : 135, 1960.
- 53) Bidwell, E. : In : The Hemophilias. Ed. by K. M. Brinkhous. Chapel Hill : University of North Carolina Press., 1964.
- 54) Kekwick, R. A. & Wolf, P. : Lancet, **1** : 647, 1957.
- 55) McMillan, C. W. et al. : New Eng. J. Med., **265** : 224, 277, 1961.
- 56) Nitschmann, H. S. et al. : Vox Sang., **2** : 100, 1957.
- 57) Sgouris, J. T. : In : The Hemophilias. Ed. by K. M. Brinkhous. p. 115. Chapel Hill : University of North Carolina Press, 1964.
- 58) Holman, C. M. & Wolf, P. : Lancet, **2** : 4, 1963.
- 59) Maycock, W. d'A. et al. : Brit. J. Haemat., **9** : 215, 1963.
- 60) Webster, W. P. et al. : Amer. J. Med. Sci., **250** : 643, 1965.
- 61) Johnson, A. J. et al. : abstracted, Blood, **28** : 1011, 1966.
- 62) Brinkhaus, K. M. et al. : J. A. M. A, **205** : 613, 1968.
- 63) Pool, J. G. et al. : Nature, **203** : 312, 1964.
- 64) Pool, J. G. & Shannon, A. E. : New Eng. J. Med., **273** : 1443, 1965.
- 65) Hershgold, E. J. et al. : J. Lab. & Clin. Med., **67** : 23, 1966.
- 66) Brüster, H. et al. : Dtsch. Med. Wschr., **92** : 1858, 1966.
- 67) Brown, D. L. et al. : Brit. med. J., **ii** : 79, 1967.
- 68) Bennett, E. et al. : Brit. med. J., **ii** : 88, 1967.
- 69) 吉田ら : 臨床血液, **9** : 514, 1968.
- 70) 安部ら : 日本臨床, **25** : 2381, 1967.
- 71) 岡本ら : 臨床血液, **8** : 233, 1967.
- 72) Newcomb, T. F. & Watson, M. E. : J. A. M. A., **185** : 631, 1963.
- 73) Cronberg, S. et al. : Lancet, **1** : 967, 1963.
- 74) Anderson, H. D. et al. : Vox Sang., **5** : 83, 1960.
- 75) Mirick, G. S. et al. : New Eng. J. Med., **273** : 59, 1965.
- 76) 山田外春 : 日本血液学会雑誌, **31** : 81, 1968.
- 77) Steiger, B. et al. : Lancet, **2** : 421, 1963.
- 78) 勝見ら : 診断と治療, **51** : 694, 1963.
- 79) Trieger, N. & McGovern, J. J. : New Eng. J. Med., **266** : 432, 1962.
- 80) Stefanini, M. : Lancet, **1** : 194, 1962.
- 81) Shulman, I. : Ann. Rev. Med., **14** : 339, 1963.
- 82) Abildgaard, C. F. et al. : J. Pediat., **66** : 117, 1965.
- 83) 樋口正士 : 泌尿紀要, **14** : 401, 1968.
- 84) Tourkantonis, A. et al. : In : E. D. T. A. Proceedings, Vol. V. Ed. by D. N. S. Kerr, p. 348. Excerpta Medica, Amsterdam, 1969.
- 85) Winkelmann, G. et al. : Dtsch. med. Wschr., **94** : 466, 1969.

(1969年9月11日受付)