母子3人にみられた von Willebrand 病について

中尾恵之輔・尾崎登喜雄・大野 彰 彦・加 藤 斎

On three familial cases with von Willebrand's disease

Keinosuke NAKAO・Tokio OSAKI・Akihiko OHNO・Itsuki KATO

Abstract: It is well known that von Willebrand's disease (v.Wd) is a coagulation disorder caused by the insufficient activity of von Willebrand factor (VIII: WF) which is associated with factor VIII related antigen (VIII: AG). This disease is inherited as a autosomal dominant trait. Three familial patients of classical v.Wd were admitted and received surgical treatments. The summaries of the respective cases were as follows:

Case I: Mother, 46-year-old, showed severe hemorrhagic diathetic tendency; bleeding time (BT) is longer than 15 min, platelet adhesiveness (PA) is lower than 6%, restocetin-induced platelet aggregation (RIPA) is 19%, factor VIII activity (VIII: C) is 26.5%, VIII: AG is 15% and VIII: WF is lower than 6%. With the transfusion of a commercial cryoprecipitate preparation (AHF 200 unit), numerous extractions of decayed teeth $\left(\frac{642}{8} \mid \frac{13456}{5678}\right)$ and enucleations of radicular cysts $\left(\frac{-4}{1} \mid \frac{1456}{5}\right)$ were carried out. Hemostasis after the operation was performed by both the additional administration twice of AHF (200 unit) and the application of the splint.

Case II: Daughter, 14-year-old. The results of blood examination were: BT > 15 min, PA 10%, RIPA 3%, VIII: C 20%, VIII: AG 17.5% and VIII: WF < 5%. She received AHF (200 unit) and was extracted $\left(\frac{6}{6}\right)$. No bleeding occurred after the extraction.

Case III: Daughter, 12-year-old. BT > 15 min, PA 12%, RIPA 53%, VIII: C 18.5%, VIII: AG 15% and VIII: WF < 6%. After the scaling of tooth stone, gingival bleeding could not be controlled by pressing; however, hemostasis was obtained by electro-coagulation.

On case I and II, time course examinations of VIII: AG, VIII: C, VIII: WF, RIPA and BT were carried out. From factors examined in vitro and clinical courses the followings were confirmed: RIPA was a more satisfactory marker than VIII: WF and BT for the clinical hemostatic conditions were more correlated with RIPA, and the relation between kinetics of VIII: C and BT after the AHF transfusion and the clinical course were not evident. Additionally, it may be also mentioned that numerous tooth extraction at a time was more advantageous by considering the improvement in RIPA and other factors by AHF than the only few teeth extraction.

Key words: von Willebrand's disease, numerous extraction, RIPA

高知医科大学医学部附属病院歯科口腔外科

(主任: 尾崎登喜雄教授)

Department of Oral Surgery, Kochi Medical
School Hospital (Chief: Prof. Tokio Osaki)

受付日: 昭和59年7月1日

はじめに

von Willebrand 病は, 1926年 Eric von Willebrand¹⁾
により血小板数, 凝固時間および血餅収縮は正常である

が、出血時間の延長および常染色体優性遺伝を示す先天性出血性疾患として最初に報告された。その後、本症に対し幾多の報告および生化学的・免疫学的検索がなされ、現在、血液凝固第Ⅷ因子は、常染色体に座位する遺伝子に調節され血管内皮細胞および骨髓巨核球より産生される高分子部分 (HMW) すなわち第Ⅷ因子関連抗原 (VIII: AG) と、X染色体に依存する酵素 (X-dependent enzyme or structural protein) に調節されている低分子部分 (LMW) すなわち第Ⅷ因子凝固活性 (VIII: C) よりなり、VIII: AG の量的減少または質的異常をきたしたものが von Willebrand 病と考えられている²⁻⁶⁾。

本症の定型例における特徴的所見は、

- 1. 出血時間 (B.T) の延長
- 2. ristocetin による血小板凝集能 (ristocetin induced platelet aggregation: RIPA) の低下
- 3. 血小板停滞率 (粘着能) の低下
- 4. VIII: AG の低下または欠如
- 5. von Willebrand 因子 (VIII: WF) の低下
- 6. VIII: C の低下
- 7. 正常血漿ないしクリオ製剤輸注による VIII: C の期待値以上かつ漸増の上昇⁷⁻⁹⁾

などがあげられる。しかし現在これらの所見のうちいくつかを欠く variant の存在も報告され、本症は heterogeneous な疾患としてとらえられている^{7,8,10,11)}。

今回われわれは、classical type of von Willebrand 病の母子 3 人について、クリオプレシペート製剤輸注の下に、多数歯抜歯を行った 2 例および、除石後の歯肉出

血に対し電気メスによる焼灼止血を行った 1 例を経験したので報告するとともに、出血時間、RIPA と VIII: AG との関連性についても若干の考察を加えてみた。

症 例

症例 I : 46 歳 (母)。

初 診 : 昭和 57 年 7 月。

主 訴 : 齲蝕処置および抜歯希望。

既往歴 : 昭和 47 年 10 月左卵巢巣捻転および子宮との癒着にて、左卵巢および子宮摘出。術後 2 日目に大量出血が認められ 2,000 cc の輸血を受ける。昭和 48 年 7 月慢性肝炎にて治療。昭和 52 年慢性肝炎にて 40 日間入院加療を受けた。昭和 52 年より 55 年の間に高血圧にて 3 回入退院を繰り返し、昭和 54 年 8 月糖尿病の診断を受けた。昭和 55 年 6 月より B 型肝炎にて 2 か月間入院し、現在、高血圧、糖尿病、肝炎の治療を受けており、食事制限およびインシュリン 20 単位/日を自己注射している。この間、幼少時より幾度となく出血のエピソードを繰り返し (表 1)、昭和 51 年には娘 2 人とともに von Willebrand 病と診断された。

現 症 : 全身所見としては、体格やや肥満体、栄養状態良好、血圧 118/78 にて皮膚粘膜の出血斑は認められなかった。口腔内は、 $\frac{642}{8} \frac{13456}{5678}$ に C₃~C₄ の齲歯が認められ $\frac{414}{1}$ 頬側歯肉に瘻孔形成および排膿を認め (写真 1)、レントゲン所見にて、 $\frac{41456}{5}$ の根尖部にエンドウ大の境界明瞭な透過像を認めた (写真 2)。

表 1 母娘 3 人の出血に対する既往歴

症例 I (母)	症例 II (長女)
幼少時 : 鼻出血をたびたび認む。 乳歯脱落期 : 特記すべき出血はなかった。 30 歳 (抜歯時) : 後出血が生じ、止血処置を受け、4 日目に止血をみた。 34 歳 : 月経時、大量出血を認め止血処置を受ける。 37 歳 : 卵巣と子宮の癒着のため、摘出術を受ける。術後 2 日目より大量出血をきたし、2,000 cc の輸血を受け止血。 41 歳 : von Willebrand 病と診断される。 46 歳 : 歯肉出血を認め、某病院で AHF の輸注を受け止血。	7 歳 : 虫垂突起切除を受けるも出血傾向を認めず。 8 歳 : 妹 (症例 III) の出血傾向に対する精査と同時に検査を受け von Willebrand 病と診断される。 9 歳 : 血尿に続く貧血のため、輸血を受け、その後 B 型肝炎にて入院加療を受ける。 : その後、ときどき手足に出血斑を認めるようになる。 13 歳 : 鼻出血をきたし、cryoprecipitate 製剤の輸注を受け止血。 症例 III (次女) 6 歳 : 吐血し、某大学病院で輸血処置を受ける。精査の結果 von Willebrand 病と診断される。その後、確定診断のため、某病院を母娘 3 人で受診し、3 人とともに、classical type of von Willebrand 病と認定される。

表 2 初診時の血清学的検査および処置内容

	症 例 I 46 ♀	Ⅲ 14 ♀	Ⅲ 12 ♀
血清学的検査			
B.T. min.	>15	>15	>15
Pl-ad %	< 6	10	12
RIPA %	19	3	53
VIII : C %	26.5	20	18.5
VIII R : AG %	15	17.5	15
VIII R : WF %	< 6	< 5	< 6
処 置			
抜 歯	6 4 2 1 3 4 5 6 8 5 6 7 8	6 6	/
嚢 胞 摘 出	4 4 5 6 5	/	/
歯 石 除 去			7 + 7 6 5 4 3
止 血 処 置			
補 充 療 法	AHF	AHF	/
局 所 止 血	床副子	床副子	電気焼灼

写真 1 初診時の口腔内所見

写真 2 初診時のパノラマX線写真

図 1 RIPA (Ristocetin f.c: 1.5 mg/ml) 曲線

処置および経過: $\frac{642}{8} | \frac{13456}{5678}$ の慢性根尖性歯周炎および $\frac{4}{5} | \frac{456}{5}$ の歯根嚢胞の診断のもと前者の抜歯および後者の歯根嚢胞摘出の一括処置を計画し、血清学的精査を行った。血清学的検査(表2, 図1)において、出血時間15分以上と延長し、血小板粘着能6%以下, RIPA 19%と著明な低下を示した。また VIII: C 26.5%, VIII R: AG 15%, VIII R: WF 6%以下と著しい因子活性の低下を認め, classical von Willebrand 病と診断, 昭和57年9月当科に入院した。

入院時の血液一般検査, 血液生化学検査, 尿一般検査

図2 AHF 輸注後の各因子活性の変動 (症例1)

図3 AHF 200 u 輸注後の RIPA 曲線の推移 (症例1)
(Ristocetin f.c.: 1.5 mg/ml)

にて、血清トランスアミナーゼ値の軽度上昇、尿糖および血糖の上昇が認められるものの、他に特記すべき異常所見は認められなかった。昭和57年9月 Cryoprecipitate 製剤 (AHF, ミドリ十字) 200 単位を静注し、その30分後に浸潤麻酔下にて $\frac{642}{8} | \frac{13456}{5678}$ の抜歯および $\frac{41456}{5}$ の歯根嚢胞の摘出を行い、創部は局所止血剤 (Oxycel) を挿入し、術前より作成しておいた Coe-pac およびレジン床副子にて圧迫止血および創の保護を図った。Cryoprecipitate 製剤輸注後26.5%であった VIII: C が、輸注後15分には36.0%、3時間後には48%と期待値以上の上昇を示し、また VIII: AG についても、輸注前15%であったものが、15分後には40%、3時間後には62%、VIII: WF も輸注前6%以下が、15分後には21%、3時間後には45%の著明な上昇を認めた。しかし出血時間についてみると、輸注前15分以上であったものが、15分後には4分と著明な短縮を示したものの、3時間後には6分と再度延長傾向を認めるようになった (図2)。術後4時間後 $\overline{5}$ 抜歯窩より軽度の出血

写真3 術後の口腔内所見

を認め、RIPA の低下 (図3) および出血時間の延長傾向を認めたため、Cryoprecipitate 製剤 200 単位の追加輸注を行い、あわせてレジン床副子の再適合を行い止血をみたが、12時間後再度同部よりの慢性の出血を認め、再度 Cryoprecipitate 製剤 200 単位を輸注し完全止血をみた。その後抜歯窩内の肉芽形成もみられ、経過順調なため、9月 レジン床副子の除去を行い9月 退院した (写真3)。その間血糖値および尿糖値の著明な上昇が認められるも、食事療法およびインシュリン療法にてコントロールを行った。

症例 II: 14歳 (長女)。

初診: 昭和57年7月。

主訴: 抜歯希望。

既往歴: 小学2年生時、虫垂切除受けるも出血傾向は認められなかったが、その後幾度か原因不明の止血困難な出血をきたした (表1)。8歳時症例 I, II とともに凝血学的精査を受け von Willebrand 病と診断された。

現症: 全身所見としては特記事項なく、口腔内は、 $\frac{6}{6}$ が残根状態となっており、周囲歯肉に軽度の発赤および腫脹が認められるものの、出血は認められなかった。

処置および経過: 術前の血清学的検査 (表2) によると、出血時間15分以上と延長を示し、血小板粘着能10%、RIPA 3% (図1) と低下していた。また VIII: C 20%、VIII: AG 17.5%、VIII: WF 15%以下と著明な低下を示し、症例 I と同様、classical type of von Willebrand 病と診断した。昭和57年8月 $\frac{6}{6}$ 日、AHF 200 単位を輸注し、その30分後浸潤麻酔下にて $\frac{6}{6}$ の抜歯を行い、創部に局所止血剤 (Oxycel) を挿入し、Coe-pac および床副子にて局所圧迫止血を図った。術後15分後出血時間は5分30秒、1時間後4分30秒と短縮し、VIII: C 15分後32%、1時間後32%、VIII: AG 15分後55%、1時間後65%、VIII: WF 15分後25%と期待値以上の上昇を示した (図4)。術後抜歯窩よりの後出血も認めず、経過順調であったが、12時間後、 $\overline{6}$ 抜歯窩より軽度微出血および RIPA の低下を認めたため (図5)、

図4 AHF 輸注後の各因子活性の変動 (症例2)

図5 AHF 200 u 輸注後の RIPA 曲線の推移 (症例2)

(Ristocetin f.c: 1.5 mg/ml)

AHF 200 単位を追加輸注し完全止血を得た。その後拔牙窩の血餅形成、肉芽形成ともに良好で、後出血も認めなかったため、9月■日床副子を除去し9月■日退院した。

症例III: ■ 12歳 (少女)。

初診: 昭和57年9月■日。

主訴: 歯石除去および口腔内審査希望。

現病歴: 昭和51年2月吐血し、止血しないため、某大学病院を受診し、輸血にて止血した。同大学病院にて1か月入院精査の結果、von Willebrand 病と診断された。その後確定診断のため、某国立病院を症例1、2とともに受診し、3人とも von Willebrand 病の確定診断を受けた (表1)。

現症: 表2に示すごとくの凝血学的検査以外に全身所見としては、特記事項はなく、口腔内には観血的処置を要する歯牙は認められなかった。7+7 全体に著明な歯石の沈着および軽度歯肉炎を認めた。

処置および経過: 血清学的検索では、出血時間15分以

上と延長を認め、血小板粘着能 12%, RIPA 53% と低下を示し、VIII: C 18.5%, VIII:R: AG 15%, VIII:R: WF 6% 以下と他2症例と比し、RIPA の低下は軽度ではあるものの classical von Willebrand 病の症状を呈していた (表2, 図1)。

本症例においては、他の2症例と異なり、RIPA が53% と低下が軽度で歯石除去による出血程度は軽度と考え、Cryoprecipitate 製剤の輸注を行わず、7+7 歯石除去を施行した。除石後歯肉縁全体より微量持続出血を認め、ガーゼにて圧迫止血を試みたが、凝血を認めず、電気メスによる電気焼灼を行ったところ、止血を得ることができた。当日の含嗽およびブラッシングの禁止を指示しそのまま帰宅させた。後出血・歯肉壊死は認めなかった。

考 察

von Willebrand 病の拔牙報告例は、血友病に比してきわめて少なく、またその止血管理・一回拔牙本数においても定説はなく、血友病に準じたものが多く認められる。

今回われわれは、症例1において $\frac{642}{8} | \frac{13456}{5678}$ の拔牙および $\frac{41456}{5}$ の歯根囊胞摘出を一括に同時施行した。しかし多数歯拔牙に対し反対説も認められる¹²⁾。その反対理由として、多数歯同時抜去による患者の精神身体的負担・床副子等の局所圧迫の困難性、出血による欠乏因子の消費の増大等があげられるが、輸注回数をできるだけ減らすことにより、血清肝炎等の肝機能障害、インヒビターの発生、高フィブリノーゲン血症の発生の危険性を減ずることができると考えられる。また多数歯一括拔牙により出血量が増すため、一次止血に必要な第VIII因子関連抗原の高分子部分が溢出するとの議論に対しても、出血絶対量自体が少なくこの点は問題とされないと考えられ、著者はこれらの点を総合的に判断したならば多数歯拔牙の方が優利であると考えられる。

現在 von Willebrand 病の主要診断項目として、出血時間、血小板停滞率、VIII: C, VIII:R: AG, VIII:R: WF, RIPA があり、症状の marker としては、出血時間が多用されている¹³⁾。図2, 4は、症例1および症例IIの VIII: C, VIII:R: AG, VIII:R: WF, BT における拔牙および囊胞摘出時の Cryoprecipitate 製剤 (AHF 200 unit) 輸注前後の時間推移をグラフにして示したものである。AHF 200 unit 輸注による VIII: C の上昇期待値は、症例1が6.5%, 症例IIが8.4%であったが、通常いわれているごとく期待値以上の上昇が認められ、またその持続時間の延長も認められた。また興味ある所見は、症例I・IIともに輸注3時間後 VIII:R: AG, VIII:R: WF の上昇が認められながら、BT の延長が認

められたことである。この所見より、von Willebrand 病に関し、VIII: AG, VIII: WF は絶対の指標となり得ないことを示し、また同時に BT が VIII: AG, VIII: WF と相関しないことを示している。そこで著者らは RIPA に着目し、その時間推移を調べてみた。図1は術前の RIPA を3症例について検査し、比較したものである。これによると症例Ⅰ・Ⅱともに著明な RIPA の低下を示し、特に症例Ⅱでは Ristocetin によりほとんど血小板は凝集していないことを示した。そこで RIPA の著明な低下を認めたこれら2例の AHF 輸注後における RIPA を経時的に検索してみた。図3、5にみられるごとく、症例Ⅰにおいては、輸注直後に RIPA の上昇がみられるものの、2時間後では輸注前値に近似するまで低下していたが、症例Ⅱにおいては、輸注後5時間までは著しい RIPA の低下を認めなかった。この RIPA の推移と術後出血との間に関連性がみられ、症例Ⅰでは RIPA 初回輸注後4時間の時点で、症例Ⅱでは12時間後に後出血を認め、RIPA が AHF 輸注前の値近くまで低下してより2～3時間して出血を生じたこととなる。一方、BT に関しては、Cryoprecipitate 製剤輸注に対し全く BT の短縮のみられなかったもの、2日間も BT の短縮のみられたものとその反応の大きな相違がみられたとの報告もあり¹⁴⁾、われわれの結果でも AHF 輸注後に BT の短縮は認めたものの、BT と術後出血との間に関連は認められず、BT よりも RIPA の方が重要な marker であると考えられた。

止血管理の面よりみると、症例Ⅰにおいては、4時間後および12時間後、症例Ⅱにおいては、12時間後に微量ながら後出血を認め、それぞれ RIPA の低下をも認めたため、追加輸注を施行した。症例Ⅰにおいて抜歯窩の一部より4時間後に認められた後出血の原因としては、術前の RIPA 曲線が症例Ⅱに比べ上昇しているにもかかわらず、輸注後の RIPA の上昇持続時間が非常に短かったこと、多数歯一括抜歯および歯根窩同時摘出と、症例Ⅱに比べ手術侵襲が大きかったことおよびそれに伴い、シーネによる局所圧迫が不十分となり凝血塊の保持が困難となったことが考えられる。また症例Ⅰ、Ⅱにおける12時間後の後出血は、因子活性の低下は当然考えられるものの、一次止血が完了した後の出血であった点を顧み、咀嚼・唾液等の局所因子が主として関与したものと考えられる。これらのことより、因子補充は第1に RIPA を参考にすること、床副子等による局所止血を可及的に完全とすることが肝要であり、これらの点に留意することにより因子補充量は相当節約できるものと考えられる。

症例Ⅲにおいて、歯石除去後の辺縁歯肉よりの慢性出血に対し、われわれは電気メスによる電気焼灼を行い完全止血を得たが、辺縁歯肉よりの微少出血に対しては、因子輸注を行うのは最終手段とすべきで、本症例

のごとく、局所圧迫と、電気メスによる電気焼灼を併用することは、有効な手段である。

近年合成バゾプレッシン製剤 DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) が血友病 A・B および von Willebrand 病の止血管理に用いられ、興味深い知見が得られている^{15,16)}。VIII: AG および VIII: WF は血管内皮細胞より産生されるわけであるが、DDAVP 投与により VIII: C, VIII: AG, VIII: WF を上昇させるとともに、プラスミノゲン-アクチベーターの放出を起こすことが報告されている¹⁷⁻²¹⁾。しかし、DDAVP による第Ⅷ因子の上昇が急速であること、反復使用により反応が不良となることより、第Ⅷ因子の産生を刺激するのではなく、貯蔵部位よりの放出を導くものであると考えられることより、重症例の von Willebrand 病患者への使用効果には疑問がもたれる。しかし、長期連用による精神症状、嘔気、嘔吐などの低ナトリウム血症²²⁾を除き、問題となる副作用は認められず、インヒビターの発生や肝炎発症の可能性も全くないことより、症例によっては、止血管理に有効に应用できると思われる。なお、従来より出血時間の測定法として、その測定精度の点から Duke 法より Ivy 法が信頼がおけるとして使用されてきた²³⁾が、von Willebrand 病においては、DDAVP 輸注後 Duke 法にて出血時間の改善のみられるものは、臨床上の止血効果が認められるとの報告もみられ^{24,25)}、今後 Ivy 法と合わせて検討が必要と思われる。

結 論

classical type of von Willebrand 病の母娘3人について報告した。このうち2例に対しては、Cryoprecipitate 製剤輸注の下、多数歯抜歯および歯根窩一括摘出を施行し、VIII: C, VIII: AG, VIII: WF, RIPA, BT について経時的に測定した。多数歯一括抜去が少数歯抜歯に比べ、有利であること、von Willebrand 病の病症程度の指標として RIPA が有効であること、BT (Ivy 法) と VIII: AG, VIII: WF との間に相関は認められず、輸注3時間後には、かえって VIII: AG, VIII: WF の上昇がまだ認められるにもかかわらず、BT の延長が認められ、VIII: AG, VIII: WF が、本症の病態の marker となり得ないことを示した。

また歯石除去後の微少出血に対し、電気メスによる焼灼を行い良好な止血管理を得、辺縁歯肉よりの微少出血に対する止血管理に電気焼灼が有効な手段であると考えられた。

本論文の要旨は、第37回日本口腔科学会総会で発表した。なお、稿を終えるにあたり、凝血学的検索にご懇切なるご指導をいただいた本学第3内科学教室新谷憲治講

師に深甚なる謝意を表します。

引用文献

- 1) von Willebrand, E.A.: Hereditär pseudo-hämofili. Finsk Läkaresällsk Handl 68: 87-112 1926.
- 2) Nilsson, I.M., Blombäck, M., et al.: von Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction I O. Acta Med Scand 159: 179-188 1957.
- 3) Salzman, E.W.: Measurement of platelet adhesiveness. A simple *in vitro* technique demonstrating an abnormality in von Willebrand's disease. J Lab Clin Med 62: 724-735 1963.
- 4) Howard, M.A. and Firkin, B.G.: Ristocetin a new tool in the investigation of platelet aggregation. Thromb Diath Haemorrh 26: 362-369 1971.
- 5) Weiss, H.J., Hoyer, L.W., et al.: Quantitative assay of a plasma factor deficient in von Willebrand's disease that is necessary for platelet aggregation. Relationship to factor VIII procoagulant activity and antigen content. J Clin Invest 52: 2708-2716 1973.
- 6) Zimmerman, T.S., Ratnoff, O.D., et al.: Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor VIII deficiency) and von Willebrand's disease. J Clin Invest 50: 244-254 1971.
- 7) Hoyer, L.W.: von Willebrand's disease. In Spaet, TH (ed): Progress in Hemostasis and Thrombosis. Vol 3, New York, Grune and Stratton, 1976, p 231-287.
- 8) Bloom, A.L.: The von Willebrand syndrome. Semin Hematol 17: 215-227 1980.
- 9) 高橋芳右, 小池和夫, 他: von Willebrand 病自験例の臨床所見. 臨床血液 21: 179-188 1980.
- 10) 福井 弘: von Willebrand's disease. 臨床血液 18: 575-586 1977.
- 11) Nilsson, E.M.: Report of the working party on factor VIII-related antigens. Thromb Haemostas 39: 511-526 1978.
- 12) 井上憲昭, 渡辺一郎, 他: 血液疾患における口腔出血管理に関する研究. 第17報 von Willebrand 病の出血管理. 口科誌 32: 1-9 1983.
- 13) 傾家と男, 川本洋子, 他: von Willebrand 病患者の抜歯経験と止血管理上の問題点. 日口外誌 27: 923-930 1981.
- 14) 福井 弘, 高瀬俊夫, 他: von Willebrand 病に対する第VIII因子濃縮剤の輸注効果: von Willebrand 因子活性, 第VIII因子関連抗原及び第VIII因子凝固活性の消長. 奈医誌 29: 117-128 1978.
- 15) 小林 勲, 高橋芳右: DDAVP の血友病への臨床応用. 日血会誌 45: 93-104 1982.
- 16) Mannucci, P.M., Ruggieri, Z.M., et al.: 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. Lancet 1: 869-872 1977.
- 17) Mannucci, P.M., Pateti, T.I., et al.: Studies on the prolonged bleeding time in von Willebrand's disease. J Lab Clin Med 88: 662-671 1976.
- 18) Mannucci, P.M., Ruggeri, Z.M., et al.: 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin: A new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. Lancet 1: 869-872 1977.
- 19) Nilsson, I.M., Holmberg, I., et al.: The release of plasminogen activator and factor VIII after injection of DDAVP in healthy volunteers and in patients with von Willebrand's disease. Scand J Haematol 24: 351-359 1980.
- 20) Ludlam, C.A., Peake, I.R., et al.: Factor VIII and fibrinolytic response to deamino-8-D-arginine vasopressin in normal subjects and dissociate response in some patients with haemophilia and von Willebrand's disease. Brit J Haematol 45: 499-511 1980.
- 21) Takahashi, H., Itoh, M., et al.: Properties of the factor VIII after DDAVP(1-deamino-8-D-arginine vasopressin) infusion in normal subjects. Tohoku J Exp Med 132: 133-140 1980.
- 22) 小林 勲, 高橋芳右, 他: 軽症血友病A患者に対する(1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin)の臨床応用. 臨床血液 19: 1614-1621 1978.
- 23) Bowie, E.J.W. and Owen, C.A. Jr.: The bleeding time, in Spaet TH (ed): Progress in Hemostasis and Thrombosis, New York, Grune and Stratton. vol 2, 249-271 1974.
- 24) Nilsson, I.M., Blombäck, M., et al.: Its pathogenesis and treatment. Acta Med Scand 164: 263-278 1959.
- 25) 小林 勲, 高橋芳右, 他: 新合成バソプレシン 1-deamino-8-D-arginine Vasopressin(DDAVP)の臨床応用—第2報: von Willebrand 病の止血管理—. 臨床血液 20: 364-371 1979.