原 著

軽症血友病 B の家系で出血傾向を呈した女児例
(女性血友病 B ?)

飯 塚 敦 夫* 長 尾 大*

A Girl with Hemorrhagic Diathesis in a Family of
Mild Hemophilia B (Female Hemophilia B ?)

Atsuo IIZUKA* and Takeshi NAGAO*

Key words: female hemophilia B, a family of mild hemophilia B,
normal karyotype, bleeding tendency

Female carriers of hemophilia are usually asymptomatic. Female hemophilia B or symptomatic carriers of hemophilia B are extremely rare and so far only 16 cases have been reported.

We report a girl with hemorrhagic diathesis in a family of mild hemophilia B, who was suspected female hemophilia B. The patient was referred to KCMC at the age of 8 years because of easy bruising, which had first been noted at the age of 3 years. The family history showed that father and brother were mild hemophilia B, whose factor IX activity was 36 % (4.5 %) and 15 %, and that her maternal paternal grandmother, uncle and her cousin had mild bleeding tendency. Mother had no bleeding tendency with normal activity of factor IX, but she was suspected a carrier of hemophilia B because her son was mild hemophilia B. The coagulation findings were as follows: Prothrombin time; 11.9 sec., Kaolin activated PTT; 55—63.5 sec., Factor IX activity; 4—16 %, Factor II, V, VII, VIII, X, XI, XII activity and Fibrinogen level were normal.

Platelet function tests: Bleeding time; 3 min. 30 sec., Platelet retention test; 24 %, and Platelet aggregation tests (ADP, Collagen and Ristocetin induced) were normal. The karyotype was found to be 46, XX, although sex chromatin was 4 %.

If mother is a silent carrier, it is possible for this patient to be female hemophilia B. If mother is not a carrier, we must postulate hemophilia B transmitted by autosomal dominant pattern of inheritance or new disease with low activity of factor IX.

We will study on immunological determination of factor IX and more precise family history.

* 神奈川県立子ども医療センター血液科 (〒233 横浜市内南区六ツ川2—138—4), Department of Hematology, Kanagawa Children's Medical Center, Kanagawa, Japan.

緒 言

女性血友病Bおよび出血症状を呈する血友病Bの保因者は、非常にまれであり、諸外国でもこれまで14例の報告があるにすぎない¹⁾²⁾。

我が国では2症例の女性血友病Bが登録されているにすぎない³⁾。

今回、われわれは、軽症血友病Bと思われる家系で、出血傾向を呈した女兒例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：8歳、女兒

主訴：出血傾向。

家族歴：父親と兄が軽症血友病Bと診断された。両親はいとこ結婚であり、父方の祖母とその弟および母親の妹の男児に出血症状を呈する者がいるが、検査はしていない(図1)。

現病歴：3歳の時、口唇を切り、止血困難があり、出血多量のため輸血をうけた。外傷後に皮下溢血斑ができやすく、7歳の時に抜歯後に4～5日間出血が持続したことがあった。出血傾向の精査のため当センターに入院した。

検査成績(表1)：入院時の一般的な検査所見は全て正常であった。血液凝固検査ではプロトロンビン時間は正常、カオリン加部分トロンボプラスチン時間(以下K-PTTと略す)は、55～63.5秒と軽度延長していた。

凝固因子活性の定量では、第Ⅸ因子活性は4～16%であり、多少の変動はあったが常に低下していた。その他の凝固因子活性は、表1のごとく全て正常であり、第Ⅷ因子抗原量も96%と正常であった。なお、抗第Ⅸ因子抗体は認められなかった。

血小板数 258,000/cmm であり、血小板機能検査では、出血時間 3 分30秒、血小板停滞率24%と正常であり、血小板凝集能もADP, Collagen, Ristocetin による血小板凝集は正常であった(表2)。

第Ⅷ因子製剤(AHF)輸注試験(図2)：AHF 200 単位を点滴静注し、第Ⅸ因子活性を経時的に測定したが、第Ⅸ因子活性は不変であり、輸注効果はみられなかった。

新鮮血漿輸注試験(図2)：新鮮血漿 300ml (10ml/kg)を点滴静注し、第Ⅸ因子活性の変動を経時的にみたが、輸注後5時間に最高20%まで上昇した。しかし、上昇の期待値は23%であったので、その上昇は期待値より低値であった。

第Ⅸ因子製剤(PPSB)輸注試験(図2)：PPSB 600単位を静注し、経時的に第Ⅸ因子活性を測定したところ、第Ⅸ因子活性は静注後1時間に40%に上昇したが、第Ⅸ因子活性の上昇はほぼ期待値の上昇であり、期待値以上の上昇はみられなかった。しかし、静注後24時間でも、第Ⅸ因子活性は44%であり、48時間後に輸注前の値

Fig. 1 Family tree

Table 1 Coagulation tests

	Propositus	Father	Brother	Mother
Prothrombin time (sec.)	11.9	11.6	12.0	10.4
Kaolin-PTT (sec.)	55—63.5	51.0	60.0	40.8
Fibrinogen (mg/dl)	360	—	—	400
Factor II (%)	100	—	—	115
V (%)	120	—	—	140
VII (%)	150	—	—	120
VIII : Activity (%)	100	—	—	100
Antigen (%)	96	—	—	152
IX (%)	4—16	36(4.5)	15	100
X (%)	86	—	—	86
XI (%)	94	—	—	110
XII (%)	58	—	—	86

Table 2 Platelet function tests

	Propositus	Father	Brother	Mother
Platelet count (/cmm)	258,000	340,000	—	326,000
Bleeding time (Ivy 法)	3.5min.	3.5min.	3min.	—
Platelet retention (Salzman 変法)	24%	27%	27%	—
Platelet factor 3 (Hardisty 法)	37.0sec.	33.5sec.	49.0sec.	—
Platelet aggregation				
ADP $2 \times 10^{-5}M$	58%	150%	60%	—
Collagen	130%	160%	100%	—
Ristocetin (1.5mg/ml)	80%	—	—	90%

に低下しており，第Ⅸ因子活性の半減期は通常に比して長いように思われた。

性染色質は，2回検査したが，ともに4%と正常下限の値であった。しかし，染色体分析では正常女性核型であり，異常はみられなかった。

入院後の経過：昭和51年5月には，右膝関節痛と腫脹のために，昭和52年7月と昭和53年7月には外傷後の出血で，第Ⅸ因子製剤の投与をうけた。

II. 家族的検索

父親：43歳，男

現病歴：小児期よりぶつけると出血斑ができやすかったが，当センターを受診するまで検査をうけたことはなかった。昭和48年12月に，額

Fig. 2

を切り，出血多量と血腫形成のため第Ⅸ因子製剤 (Konyne) の投与をうけた。

昭和49年7月には，左側上腕部に巨大血腫を形成し，Konyne の投与をうけ，昭和50年5月にも右前腕を打撲し，血腫を形成したために Konyne の投与を必要とした。

検査成績：血液凝固検査では、K-PTT が51秒と軽度延長しており、第Ⅸ因子活性は36%と軽度の低下を示した。その後の測定では、第Ⅸ因子活性が4.5%と低下しており、変動がみられるようであった（表1）。血小板機能検査では症例と同様に正常であった（表2）。

兄：12歳，男児

現病歴：3歳頃より、ぶつけると出血斑ができやすかった。5歳の時、頭を打って切り、縫合されたが、止血困難がみられた。

その後は鼻出血が時々みられる程度で、当センター受診以前に検査をうけたことはなかった。

検査成績：凝固検査では、K-PTT が60秒と軽度延長しており、第Ⅸ因子活性は15%と低下していた（表1）。血小板機能は、出血時間、血小板停滞率および血小板凝集能（ADP, Collagen）についてみたが、全て正常であった（表2）。

母親の第Ⅸ因子活性は100%であり、臨床的にも出血傾向は全くみられない。

母親の妹の子供（男児）に出血症状（主に鼻出血）を認めるが、検査していないので不明である。

III. 考 按

本症例は、女兒で出血傾向と第Ⅸ因子活性の低下を認めたが、出血時間と血小板停滞率は正常であり、新鮮血漿および第Ⅸ因子製剤の輸注試験でも第Ⅸ因子活性の期待値以上の上昇を認めなかった。Angiohemophilia B は考えにくい。父親と兄も出血時間と血小板停滞率が正常であり、凝固因子では第Ⅸ因子活性のみ低下していたので、軽症血友病Bである可能性が強いと思う。兄が血友病Bであるとすれば、母親の妹の子供に出血傾向を呈する男児がいることから、母親は、第Ⅸ因子活性は100%であるが、血友病Bの保因者である可能性が高い。本症例が女性血友病Bであるかまたは血友病Bの保因者であるかについては、母親が保因者であれば両者の可能性があるが、出血症状が強く、第Ⅸ因子活性も他の二人に比してより低値であることから、父親と母親から素因をひきついで、つ

まり女性血友病Bである可能性の方がより高いように思われる。母親が保因者でない場合は、常染色体性、優性遺伝形式をとる新しい型の軽症血友病Bまたは第Ⅸ因子活性の低下を示す他の疾患を考えなくてはならない。今後、母親の家系調査を詳細におこなうことと第Ⅸ因子の抗原量を測定する予定である。

女性血友病Bまたは出血症状を呈する血友病Bの保因者は非常にまれであり、14例の報告があるにすぎない。その中でも血友病Bの父親と保因者の母親から生まれた女性血友病Bの症例は、1969年に Strauss & Olson⁴⁾ が報告しているにすぎず、非常にまれである。

他の症例は、遺伝関係のはっきりしない症例、X染色体の異常（XO⁵⁾, XX/XO⁶⁾）のある症例、Mutation が考えられるもの⁷⁾等であり、その多くは保因者である。母親が保因者であることが確認できれば、本症例は非常にまれな症例であるので、今後検討する予定である。

文 献

- 1) Kitchens, C. S., et al.: Hemorrhagic diathesis in a carrier of hemophilia B. *Am. J. Med.*, **60**; 138~143, 1976.
- 2) Spinelli, A., et al.: Christmas disease (hemophilia B) in a girl with deletion of the short arm of one X-chromosome (functional Turner syndrome). *Br. J. Hematol.*, **34**; 129~135, 1976.
- 3) Yoshida, K.: Hemophilia in Japan. *Proc. IXth Cong. W.F.H.*, 1976, p. XI~XVII.
- 4) Strauss, H. S. and Olson, S. L.: Hemophilia B (Christmas Disease) in a female. *Pediatrics*, **44**; 268~271, 1969.
- 5) Bithell, T.C., et al.: Variant of factor IX deficiency in female with 45, X Turner's syndrome. *Blood*, **36**; 169~179, 1970.
- 6) Neuschatz, J. and Necheles, T. F.: Hemophilia B in a phenotypically normal girl with XX (Ring)/XO mosaicism. *Acta Haematol.*, **49**; 108~113, 1973.
- 7) Nillehn, J. E. and Nilsson, J. M.: Hemophilia B in a girl. *Throm. Diath. Haemorrh.*, **7**; 552~557, 1962.