血友病並びに血友病様疾患に対する A.H.P. (抗血友病性人血漿) の効果に関する研究

三重県立大学医学部小坂内科 (教授・小坂晋)

*山田 外春 井土 熊野 磯村 迪夫

日本ブラッドバンク

内藤 良一 森末 新一 古田 幸一

STUDIES ON THE EFFECT OF A.H.P. (NORMAL HUMAN PLASMA, DRIED SINGLE DONOR, ANTIHEMOPHILIC) INFUSIONS ON HEMOPHILIA AND HEMOPHILIA-LIKE DISEASE

by

Sotoharu YAMADA, Kumano IZUCHI, Michio ISOMURA

Department of Internal Medicine, Mie Prefectural University School of Medicine

(Director: Prof. S. Kosaka)

Ryoichi NAITO, Shinichi MORISUE and Koichi FURUTA

The Blood Plasma Corporation of Japan

Abstract

Normal Dried Human Plasma from a single donor (designated A.H.P.) is produced by The Blood Plasma Corporation of Japan. It contains no preservative and is not treated with ultraviolet radiation, but it is made from a single donor in order to minimize the chance of serum hepatitis. A.H.P., so produced, loses very little of its antihemophilic properties. A.H.P., as well as normal fresh blood, contains 100% AHF and 100% PTC. However, normal dried plasma and bank blood contain only 40% AHF, but they do contain 100% PTC.

A.H.P. infusion in the treatment of the coagulation defect in hemophilia A, hemophilia B and hemophilia AB produced the same effect as did fresh blood transfusion. The patients' thromboplastic activities were elevated and hemorrhagic symptoms improved.

Since A.H.P. preserves the antihemophilic properties of whole fresh blood, is easily stored, and a large amount may be given at one time, it is more useful than fresh blood

for emergencies.

It should be emphasized that the measurement of the whole blood clotting time is valueless as a test for evaluating the therapeutic effectiveness of transfusion of fresh blood or infusion of A.H.P. in hemophilia or hemophilia-like states, because the whole blood clotting time is sometimes transiently prolonged after administration of either agent. However, the prothrombin consumption test and the thromboplastin generation test are valuable; as the prothrombin consumption and thromboplastic activity become normal coinciding with a favorable response in the hemorrhagic symptoms.

目次

第I章 緒言

第II章 A.H.P. の調製法並びに凝固機能について

第1節 A.H.P. の調製法

第2節 A.H.P. の凝固機能

第1項 凝固機能検査項目並びに術式

(1) Ca 再加時間 (全血漿の凝固時間) 測定

- (2) プロトロンビン活性度測定
- (3) トロンボプラスチン生成試験
- (4) フィブリノーゲン量測定

第2項 凝固機能検査成績

- (1) Ca 再加時間
- (2) プロトロンビン活性度
- (3) トロンボプラスチン生成試験
- (4) フィブリノーゲン量

第3節 A.H.P. と正常人新鮮血、従来の乾燥血漿並びに銀行血（保存血）との凝固能に於ける比較

第Ⅲ章 A.H.P. の血友病並びに血友病様疾患に対する効果

第1節 A.H.F 欠乏症（血友病A型）に対するA.H.P. の輸注効果

第2節 P.T.C 欠乏症（血友病B型）に対するA.H.P. の輸注効果

第3節 A.H.F・P.T.C 合併欠乏症（血友病AB型）に対するA.H.P. の輸注効果

第Ⅳ章 考 按

第Ⅴ章 総括並びに結語 文 献

第1章 緒 言

正常人の新鮮な血液が血友病患者血液の凝固能を促進させることは早くから Sahli¹⁾ 等によつて発見されているが、一方血友病の病態生理の解明と共に、臨床的に血友病様症状を呈するトロンボプラスチン（以後トプと略）生成に関与する因子の欠乏に由来する疾患は古典的血友病である Anti-hemophilic factor A.H.F 欠乏症（血友病A型）の他に Plasma thromboplastin component P.T.C 欠乏症²⁾³⁾（血友病B型, Christmas 病）, P.T.A 欠乏症⁴⁾（血友病C型）が存在することが知られ、更に西峰因子欠乏症⁵⁾, Car 因子欠乏症⁶⁾, Prower あるいは Stuart 因子欠乏症⁷⁾⁸⁾⁹⁾, 辰己物質欠乏症¹⁰⁾等が報告されており、更にこれらのトプ生成因子の合併欠乏症も報告されている¹¹⁾。しかしこれらの血友病様疾患群のうち最もしばしば経験されるのは血友病A型（A.H.F 欠乏症）と血友病B型（P.T.C 欠乏症）である。

このA.H.F 欠乏症、P.T.C 欠乏症に新鮮血が最も有効なことは論を俟たないが、出血患者と血液

型同型の新鮮血を一時に大量集めることは供血者制度の完備した所でなければ困難な場合が多く、またこれ等の出血患者の血液凝固能を正常化せしめるに必要な因子は血漿中に含まれており、出血による貧血を伴わないかぎりには赤血球の輸注は必要としない。

かくてこれら出血患者の治療に新鮮血のみならず保存血、乾燥血漿も用いられる様になり、Quick¹²⁾ らは乾燥血漿も有効であると述べている。この際P.T.Cは保存に対して比較的安定な因子である為、P.T.C 欠乏症に対する保存血、乾燥血漿などの輸注はかなり効果を期待し得るが、A.H.Fは保存に対して不安定なため、保存血、乾燥血漿中のA.H.F量は新鮮血の約 $\frac{1}{2}$ 程度と云われ¹³⁾¹⁴⁾、実際に輸血した成績もかなり劣るとされている¹⁵⁾。故にA.H.F 欠乏症患者の出血に対して主として新鮮血輸血が行われている現況である。

然し一方 Alexander & Landwehr¹⁶⁾ は採血後極めて短時間に血球を分離し凍結した血漿はその抗血友病性効果を失わないことを認め、実際に Hyland Laboratories で作製した乾燥血漿が完全な抗血友病性効果を有していたと Alexander¹⁰⁾ は述べている。Johnson¹⁸⁾ も採血後数時間内に凍結乾燥した血漿は新鮮血同様の抗血友病性効果を有していると報告した。

今回、日本ブラッド・バンクにおいてもA.H.Fを十分に含んだ人血漿—乾燥（単一供血者、抗血友病性）—B-Bankすなわち抗血友病性人血漿（A.H.P.）を作製し、われわれはこれを血友病並びに血友病様疾患の内、A.H.F 欠乏症（血友病A型）、P.T.C 欠乏症（血友病B型）並びに A.H.F-P.T.C 合併欠乏症（血友病AB型）に使用してその効果を検討し、良好なる成績を得たのでここに報告する。

第Ⅱ章 A.H.P. の調製法並びにその凝固機能について

第1節 A.H.P. の調製法

新鮮なる人血液より血漿を採血後6時間以内に分離し、可及的すみやかに凍結・乾燥し、特に防腐剤を用いず、また紫外線照射を施さずにて抗血

友病性因子を保存形態となした。採血は供血者血液が正常の凝固機能を有していることを確認した上で行ない、また肝炎感染等の危険を少なくするために単一の供血者血液より製品化した。

第2節 A.H.P. の凝固機能

A.H.P. の製品の中から任意の40 Lot を抜き取り各 Lot の凝固機能を検査し、抗血友病性因子の保存状態を調べた。

第1項 凝固機能検査項目並びに術式

(1) Ca 再加時間(全血漿の凝固時間)測定
A.H.P. を乾燥前の液量に溶解したのち、その0.1ml を小試験管中に入れ、これに M/40 塩化カルシウム液 0.2ml を加え、37℃恒温槽中で線維素の析出する時間を測定した。

(2) プロトロンビン活性度測定

Quick 1 段法によるブ時間を測定 (血漿 0.1

Table 1. Coagulation Activities of A.H.P.

Lot No.	Clotting time of N.H. P.	Prothrombin Time		Thromboplastin Generation Test						Fibrinogen Inclusion Ratio %
		Sec.	Activity %	After 1min	After 2min	After 3min	After 4min	After 5min	After 6min	
	Sec.			Sec	Sec	Sec	Sec	Sec	Sec	
1	95.9	16.8	47	34.5	25.5	15.5	11.8	11	11	
2	173.7	15.9	53	43	23	13	12	12	12	
3	67.4	14.8	63	46.7	28	18	14	13	13	5.0
4	67.6	15.7	54	45.5	25	13	13	13	13	6.1
5	71.4	14.5	68	47.5	36	18.5	15.9	15	15	10.4
6	140.8	15.1	60	51.8	38	12.1	12.2	12.1	12.1	9.0
7	96.8	14.9	63	68	38	11.5	10.2	10	10	5.3
8	169.8	16.7	49	51	25.2	16.2	14.8	13.5	13.5	5.9
9	124.8	15.5	56	80	50	26.5	11.0	11	11	5.6
10	128.9	13.9	80	73	28	15	15	13.1	13.1	7.5
11	95.3	14.1	73	71.2	28	16.2	15.1	14.2	14.1	9.3
12	236.2	20.2	34	61.4	25.8	18.8	12.0	11.9	11.9	7.6
13	77.2	15.1	60	48.5	20.5	15.9	11.6	11.5	11.6	
14	124.7	16.9	47.5	31.2	15.8	12.9	10.9	10.9	10.9	7.0
15	89.2	14.5	68	53.8	20.7	16.8	12.0	12.1	12.0	4.8
16	67.1	15.1	60	59	18.2	15.1	11.5	11.4	11.4	6.3
17	65.9	15.1	60	54.3	15.0	11.5	12.0	11.5	11.5	6.7
18	103.0	15.5	56	45	25.3	13.3	13.1	13.3	12.0	7.1
19	76.2	16.3	50	38.9	28.7	13.0	15.1	12.8	12.5	5.8
20	101.2	16.3	50	51	23	13.8	9.4	12.7	10.8	4.8
21	113.3	15.4	55	39	14.5	10.5	12.1	11.5	11.5	9.3
22	105.5	15.1	60	44	25.6	11.9	9.8	10.5	12.1	8.2
23	96.2	15.2	59	38.4	23.0	13.9	13.0	10.8	11.0	5.2
24	91.2	15.4	55	45	35	15	12.1	11.4	11.3	7.1
25	76.2	16.1	49	59	25.0	16.8	10.8	10.8	11	6.6
26	104.6	15.6	58	65	20.2	13.5	11.5	11.7	11.5	7.4
27	119.9	18	41	52	38	20.8	10.1	12.3	12.0	7.8
28	94.4	19.2	37	53	39	17.4	13.4	12.7	13.1	5.3
29	92.6	20.2	34	58	33.8	16.6	13.6	12.9	13.2	5.7
30	91.9	15.9	53	49	18.5	10.2	12.1	10.5	10.6	7.2
31	88.5	14.9	63	57	27	11.5	10.4	13.9	13.3	8.4
32	93.9	16.6	51	60	15	10.2	11.0	11.0	11.0	6.1
33	75.3	15.4	55	56	20.1	12.2	11.9	11.8	12.0	6.6
34	75	15.4	55	58	17.6	11.5	11.7	12.0	11.5	6.7
35	114.8	13.7	84	55	27.5	11.5	13.0	11.0	12.1	10.9
36	96.5	14.9	63	58	23.0	10.5	10.5	11.0	11.0	
37	102.4	18.9	38	52	25	15.9	12.8	10.1	12.2	7.4
38	75.4	16.5	49	61	17.6	13.6	11.7	11.5	12.0	6.5
39	84.2	15.2	59	49	15.0	11.7	12.0	10.5	13.3	6.2
40	85.5	14.7	65	57	19.8	11.3	13.3	11.0	11.2	7.1

ml にトロンボプラスチン (Dade 社製) 0.1ml 及び M/40 塩化カルシウム液 0.1ml を加え, 37°C 恒温槽中で線維素の析出する時間を測定し, 別に正常新鮮血漿を用いてプロトロンビン活性度曲線を作成し, これに A.H.P. のプ時間を当てはめ活性度を求めた。

(3) トロンボプラスチン生成試験

トプ生成試験は Biggs & Douglas¹⁹⁾ の方法に従った。

(4) フィブリノーゲン量測定

日立電気泳動装置を用いて A.H.P. 中のフィブリノーゲン含有比を検査した。

第2項 凝固機能検査成績

各検査項目について実施せる検査成績の総括は表 1 に示す如くである。これを更に各検査項目毎に検討すると次の如くである。

(1) Ca 再加時間 (図 1, a)

40 Lot 中 37 件の Ca 再加時間が新鮮血漿の Ca 再加時間の正常値である 60—150 秒の範囲内にあり, 2 件が 150—180 秒の範囲内にあり, 僅か

に 1 件のみが 236.2 秒と軽度の延長を示したのみであつた。この成績を横軸に Ca 再加時間, 縦軸に検体数を取り分布図として画くと図 1 (a) の如くになり, Ca 再加時間 90 秒の所に最高件数を認めた。

(2) プロトロンビン活性度 (図 1, i)

プ活性度は 40 Lot 中 33 件が正常値の 40—70% の範囲内にあり, 3 件が 70—85%, 4 件が 30—40% の範囲にあつて, ややプ活性度の低下が見られた。しかし 30% 以下に低下したものは 1 件も認めなかつた。この成績を Ca 再加時間同様に, 横軸にプ活性度, 縦軸に検体数を取つて分布図を作製すると図 1 (b) の如くになり, プ活性度 50—60% の所に最高件数を認めた。

(3) トロンボプラスチン生成試験 (図 1, c)

トプ生成試験における最短凝固時間は殆んど全例 (40 Lot 中 39 Lot) が 9—14 秒の正常値にあり, その平均は 11.4 秒と極めて良好な成績であつた。ただ 1 例のみがその最短凝固時間 15 秒と僅かに越していたのみであつた。この成績を図示すると図 1 (c) の如くである。

(4) フィブリノーゲン量 (図 1, d)

フィブリノーゲンの含有比は最大 10.9%, 最小値 4.8%, 平均値 6.8% で, 各 Lot とも新鮮血漿の正常範囲内に入っており, 図 1 (d) の如く 6—8% に最多件数が見られた。

以上の如く任意に取出した A.H.P. の 40 Lot は 1 例を除いてすべてトプ生成能が正常であり, Ca 再加時間も殆んど全例が正常値を示し, 且フィブリノーゲン量は全例正常であり, プ活性度のみがやや低下していたが, その多くが 40—70% の範囲内にあり, この A.H.P. は抗血友病性因子を殆んど完全に保存形態となし得たと考えることが出来, 血友病患者に対し新鮮血同様の効果が期待し得る。

第3節 A.H.P. と正常人新鮮血, 従来の乾燥血漿並びに銀行血 (保存血) との凝固能における比較

表 2 に示す如く, Ca 再加凝固時間は従来の乾燥血漿並びに銀行血が各々 3 分 09 秒, 2 分 20 秒と

Eig. 1

Table 2. Coagulation Activities of Normal Fresh Blood, A.H.P., Normal Dried Plasma, Bank Blood, AHF-deficient Blood and PTC-deficient Blood.

	Normal Fresh Blood	A.H.P.*	Normal Dried Plasma**	Bank Blood***	AHF defi. Plasma	PTC defi. Plasma
Recalcification Time	1'45''	1'29''	3'09''	2'20''	3'30''	4'47''
Prothrombin Time (one stage)	17''	21'' $\frac{1}{2}$	27'' $\frac{1}{2}$	20''	17''	17''
Factor V (%)	100	67.5	60.0	67.5	100	100
Factor VII(SPCA)(%)	47.7	32.0	36.3	31.8	44.8	36.3
Thrombin Time	12''	13'' $\frac{1}{2}$	17'' $\frac{1}{2}$	15''	12''	12''
AHF (%)	100	100	40	40	14	100
PTC (%)	100	100	100	100	100	1

* Normal Human Plasma, Dried, (Single Donor, Antihemophilic). stored for 13 months at 4°C

Stored for 13 months at 4°C *Stored for 1 week at 4°C

稍々延長せるのに対し、A.H.P. は1分29秒にて新鮮血の1分45秒と同様全く正常値を示した。

プロトロンビン時間は新鮮血の17秒に対し A. H.P. は21秒 $\frac{1}{2}$ と稍々延長していた。銀行血もまた20秒と稍々延長していたが、従来の乾燥血漿は27秒 $\frac{1}{2}$ と更に延長していた。第V因子は新鮮血の100%に対し、A.H.P., 従来の乾燥血漿、銀行血共に各々67.5%, 60.0%, 67.5%と同じ程度に減少し、第VII因子も新鮮血の47.7%に対し、A. H.P., 従来の乾燥血漿、銀行血共に各々32.0%, 36.3%, 31.8%と略々同様に減少していた。

トロンビン時間は新鮮血の12秒に対し、A.H.P. は13秒 $\frac{1}{2}$ と軽度の延長を示したが、従来の乾燥血漿は17秒 $\frac{1}{2}$ と更に延長し、銀行血も15秒と延長していた。

次にAHF量は新鮮血の100%に対し、A.H. P. も100%と全く正常であつたが、従来の乾燥血漿、銀行血は共に40%と約半減していた。PTC量はA.H.P., 従来の乾燥血漿、銀行血共に新鮮血同様100%であつた。

以上の如くプロトロンビン活性に関しては A. H.P. も従来の乾燥血漿、銀行血同様に新鮮血に較べてその活性が低下しているが、AHF量に関しては従来の乾燥血漿、銀行血の含有量が40%なの

に対し、A.H.P. は100%と新鮮血同様の含有量を示した。PTC量に関してはA.H.P., 従来の乾燥血漿、銀行血共に100%と新鮮血同様の含有量を示した。

第III章 A.H.P. の血友病並びに血友病様疾患に対する効果

このA.H.P. をAHF欠乏症(血友病A型)、PTC欠乏症(血友病B型)並びにAHF-PTC合併欠乏症(血友病AB型)に使用し、全血凝固時間(Lee-White法)、Ca再加時間、血清プロトロンビン時間、血液トロンボプラスチン生成試験(Biggs & Douglas¹⁹⁾変法)並びに臨床症状に対する効果を新鮮血輸血のそれと比較検討した。

第1節 AHF欠乏症(血友病A型)に対するA.H.P. の輸注効果

第1例、患者(河○, 8, 20才)幼少時より外傷、手術、運動時などに著しい出血傾向を訴えている。その家系中5名に出血傾向を認め、そのうち1名は血友病の疑いを受けている。患者の凝血学的検査において血液凝固時間は略々正常なるも、Ca再加凝固時間の延長、血清ブ時間の短縮、トプ生成試験における吸着血漿因子の障害を認め、既知のAHF欠乏血漿との交叉試験において本患者にもAHF欠乏の存在することを確認した。他方出血時間、血小板数、毛細血管抵抗、血

Fig. 2. The Effects of A.H.P. Transfusion on Whole Blood Clotting Time, Recalcification Time and Serum Prothrombin Time in Hemophilia A. (Case 1)

漿ブ時間，トロンビン凝固時間は正常で，線維素溶解現象，循環抗凝固物質は認めず，A H F 欠乏症と診断した。

この患者に A.H.P. 200ml を輸注したところ，図 2 に示す如く，全血凝固時間（21分30秒），Ca 再加凝固時間（6分15秒）は輸注 1 時間後に各々15分，4 分30秒と短縮し，5 時間後にも短縮の状態を続けた。ブ消費能を示す血清ブ時間は A.H.P. 輸注前24秒と短縮していたが，輸注 1 時間後には28秒，5 時間後には32秒 1/2 と正常化した。これは新鮮血輸血において見られた効果と略々等しい成績であつた。しかしこれら全血凝固時間，Ca 再加時間，血清ブ時間に対する効果は A.H.P. 輸注24時間後には既に失われ，各々21分30秒，6分20秒，24秒と輸注前の値に戻っていた。

次に患者の血液トプ生成状態に対する A.H.P. の効果を Biggs & Douglas 法に準ずるトプ生成試験で調べ，新鮮血の効果と比較したところ，表 3 に示す如く，トプ生成試験における最短凝固時間が輸注前は24秒であつたが，A.H.P. 200ml 輸注 1 時間後には19秒と短縮し，5 時間後には17秒と更に短縮した。しかし24時間後には24秒と輸注前の値に復している。一方新鮮血 100 ml の輸血に際しては表 4 に示す如く輸血前22秒の最短凝固時間が輸血 1 時間後には18秒と短縮し，8 時間後，24時間後には26秒と輸血前の状態に戻っている。かくの如く A.H.P. は本患者の全血凝固時

Table 3. The Effect of A.H.P. Transfusion on Thromboplastic Activity in Hemophilia A. (case 1)
Thromboplastin Generation Test

I.T.	1	2	3	4	5	6	7
Hours After Transfusion	Clotting Time (Sec.)						
Before	55''	30''	24''	24''	26''	26''	26''
A, H, P	200ml. →						
1	1'15''	29''	19''	21''	26''	26''	26''
5	1'05''	25''	17''	18''	21''	1/2	22''
24	58''	50''	33''	24''	1/2	24''	26''

I.T.: Incubation Time (minutes)

Table 4. The Effect of Fresh Blood Transfusion on Thromboplastic Activity in Hemophilia A. (Case 1)
Thromboplastin Generation Test

Date	I.T.	2	3	4	5	6	7
	Hours After Transfusion	Clotting Time (sec)					
23/V	Before	45''	22''	23''	24''	25''	24''
	Fresh Blood 100ml →						
	1	21''	20''	18''	18''	19''	19''
	8	42''	31''	26''	28''	31''	
24/V	24	45''	26''	27''	30''	30''	
	Fresh Blood 100ml →						
	Fresh Blood 100ml →						
25/V	1	1'50''	1'50''	25''	25''	24''	24''
	Fresh Blood 100ml →						
26/V	8	45''	26''	27''	27''	31''	31''

I.T. : Incubation Time (minutes)

間，Ca 再加時間，血清ブ時間並びにトプ生成能に対して新鮮血同様の効果を示したが，その効果の持続時間は新鮮血同様24時間以内であつた。尙出血症状に対する効果は新鮮血同様で，A.H.P. 輸注により患者の筋肉内出血が著しく軽減した。

第2例，患者（早〇，♂，11才）は1才頃より皮下出血，鼻出血を来たしやすく，4才の時，指に切創を受け止血困難なことがあり，その後右足関節，膝関節に出血を来たし，現在関節変形を残している。その家系中兄が血友病と言われている。

本患者は凝血学的検査を希望して当院を訪れたが，入院時出血時間検査の創口よりの再出血が容易に止血せず，A.H.P. 100ml 輸注により止血

し得た。

凝血学的検査では、全血凝固時間、Ca 再加時間の著しい延長、血清プ時間の短縮を認めるが、毛細血管抵抗、血小板数、出血時間、プ活性、トロビン凝固時間、血餅退縮能はいずれも正常、循環抗凝固物質の存在も認められなかった。トプ生成試験にてトプ生成障害を認め、その原因が吸着血漿因子の欠乏によることをたしかめ、更にトプ生成試験において既知A H F 欠乏血漿との交叉試験を行ない、患児の血漿にA H F 欠乏のあることを確認した。

本患者に A.H.P. 100ml を輸注せるに、図3に示す如く。輸注前それぞれ38分、8分15秒及び20秒であつた全血凝固時間、Ca 再加時間及び血清プ時間は輸注1時間後にはそれぞれ13分、3分15秒、39秒と好転し、6時間後には血清プ時間は29秒となつたが、全血凝固時間、Ca 再加時間はそれぞれ9分、3分10秒と更に好転し、24時間後も13分、5分05秒と効果を保っていた。

Fig. 3. The Effect of A.H.P. Transfusion on Whole Blood Clotting Time, Recalcification Time and Serum Prothrombin Time in Hemophilia A (case 2)

トプ生成試験においては、表5に示す如く、輸注前15秒であつた最短凝固時間が、輸注1時間後及び6時間後には各々12秒 $\frac{1}{2}$ と正常化したが、24時間後には既に17秒と延長していた。

以上の如く A.H.P. は血友病A型である本患者に対し、全血凝固時間、Ca 再加時間を24時間に渡つて正常化せしめた。又トプ生成能に対しても1時間後のみならず6時間においてもこれを正常

Table 5. The Effect of A.H.P. Transfusion on Thromboplastic Activity in Hemophilia A. (Case 2)
Thromboplastin Generation Test

I.T.	1	2	3	4	5	6	7
Hours After Transfusion	Clotting Time (Sec.)						
Before	58''	35'	16'' $\frac{1}{2}$	15''	15'' $\frac{1}{2}$	16''	16''
A.H.P.	100ml. →						
1	1'03''	30'' $\frac{1}{2}$	13''	12'' $\frac{1}{2}$	12'' $\frac{1}{2}$	12'' $\frac{1}{2}$	12'' $\frac{1}{2}$
6	1'01''	34''	14'' $\frac{1}{2}$	12'' $\frac{1}{2}$	12'' $\frac{1}{2}$	12'' $\frac{1}{2}$	12'' $\frac{1}{2}$
24	1'45''	1'10''	35''	22''	21''	17''	22''

I.T. : Incubation Time (min.)

化せしめた。しかし24時間にはその効果は失われていた。

以上2症例に示す如く、A.H.P. は血友病A型の凝固障害に対し新鮮血同様の効果を有するが、A.H.P. の1回注射にてはその凝固障害を完全に正常化するに充分なる量とは云えず、又効果の持続時間も24時間以内で、より多量を更に反覆して与えることが必要であると考えられる。

第2節 P T C 欠乏症 (血友病B型) に対する A.H.P. の輸注効果

第1例、患者 (福○, ♂, 5才) は幼少時より関節内出血を繰返しており、その家系中母方の叔父3名に血友病様症状を認め、うち2名に凝血学的検査を行なつてP T C 欠乏症の診断を下している (他の1名はすでに死亡している)。患児の凝血学的検査成績は、血液凝固時間は殆んど正常値の上界を示していたが、Ca 再加凝固時間の延長、血清プ時間の短縮を認め、他には異常なく更にトプ生成試験にて血清因子の障害を認め、既知P T C 欠乏血清試料との交叉試験にてP T C 欠乏症であることが確認された。

この患児に対する A.H.P. 輸注の効果を新鮮血輸注のそれと比較検討してみるに、A.H.P. 50 ml 輸注により図4に示す如く全血凝固時間 (26分) は2時間後には逆に7分と著しく延長し、かかる状態が24時間後にも見られた。しかしCa 再加時間 (6分30秒) は輸注2時間後には5分と稍

Fig. 4. The Effects of A.H.P. Transfusion on Whole Blood Clotting Time, Recalcification Time and Serum Prothrombin Time. Hemophilia B. (Case 1)

々短縮したが24時間後には8分15秒と延長した。ここにおいて再び A.H.P. を50 ml 輸注したところ、今回は全血凝固時間、Ca 再加時間共に30分、4分50秒と少々短縮の傾向を示したが、全血凝固時間は24時間後には再び58分と延長した。かかる A.H.P. 輸注により見られた全血凝固時間の延長状態は図5に示す如く、新鮮血輸血においてもみられたが、この際検査せる血清プ時間は輸血により正常化の傾向を示している。

Fig. 5. The Effects of Fresh Blood Transfusion on Whole Blood Clotting Time. Recalcification Time and Serum Prothrombin Time. Hemophilia B. (case 1)

次に患者のトプ生成能に対する影響をみるに、表6に示す如く、A.H.P. 輸注前トプ生成試験に於ける最短凝固時間が27秒であったのが A.H.P. 50ml 輸注2時間後には23秒と短縮し、24時間後は24秒であり、更に50ml を追加輸注して22秒となり、その24時間後には尙23秒であり、また更に100 ml を追加輸注して4時間後には22秒であった。即ち A.H.P. はその輸注によりかえつて全血

Table 6. The Effect of A.H.P. Transfusion on Thromboplastic Activity in Hemophilia B. (Case 1)
Thromboplastin Generation Test

I.T.	1	2	3	4	5	6
Hours After Transfusion	Clotting Time (sec.)					
Before	1'30''	55''	36''	28'' $\frac{1}{2}$	27''	30''
A.H.P. 50ml →						
2	2'00''	1'25''	52''	23''	23''	23''
24	1'45''	55''	27''	24''	24''	27''
A.H.P. 50 ml →						
4	1'10''	1'10''	34''	22''	23''	23''
24	1'45''	1,20''	45''	27''	23''	27''
A.H.P. 100ml→						
4	1'30''	60''	40''	25''	22''	23''

I.T. : Incubation Time

凝固時間を延長せしめる場合でも、そのトプ生成能に対してはこれを増強せしめ且その効果が24時間後にもみられるとの結果を得た。又新鮮血50ml 輸血に際しても表7に示す如く輸血前のトプ生成試験における最短凝固時間が18秒 $\frac{1}{2}$ であったものが、輸血1時間後には16秒と少々短縮した。しかしこの際は24時間後には21秒とむしろ延長していた。かくの如く新鮮血輸血に際しても輸血後その全血凝固時間がむしろ延長するに拘らず、トプ生成能は改善されるとの結果を得、A.H.P. は新鮮血同様にPTC欠乏症患者のトプ生成能を増強せ

Table 7. The Effect of Fresh Blood Transfusion on Thromboplastic Activity in Hemophilia B. (Case 1)
Thromboplastin Generation Test

I.T.	1	2	3	4	5	6	7
Hours After Transfusion	Clotting Time (Sec.)						
Before	1'50''	1'45''	1'22''	40''	15'' $\frac{1}{2}$	18'' $\frac{1}{2}$	15'' $\frac{1}{2}$
Fresh Blood 50 ml, →							
1	1'25''	46'' $\frac{1}{2}$	19''	18'' $\frac{1}{2}$	16''	16'' $\frac{1}{2}$	
24	1'05''	54''	27''	25''	22''	21''	21''

I.T. : Incubation Time

しめることが認められた。

症例2，患者（村○，♂，40才）は第1例の叔父のうちの1名にて，幼少時より関節内出血を繰返している．その凝血学的検査成績においては，全血凝固時間は殆んど正常値の上界を示すがCa再加凝固時間は延長し，血清ブ時間は短縮し，ブ消費能の低下が見られた．更にトプ生成試験において血清因子の障害を認め，既知PTC欠乏血清試料との交叉試験においてPTC欠乏症であることが確認された．爾他の検査所見には異常は見られなかった．

本症例においても，A.H.P. 輸注にて図6に示す如く，A.H.P. 輸注前13分と正常の上界を示した全血凝固時間並びに4分と稍々延長せるCa再加時間がA.H.P. 100mlの輸注にて1時間後に各々8分並びに3分15秒と短縮し，血清ブ時間も輸注前25秒が35秒と正常化したが，24時間後には全血凝固時間，Ca再加時間が各々29分，5分20秒と延長し，血清ブ時間も23秒と短縮した．ここにおいてA.H.P. 50mlを追加輸注したところ全血凝固時間は却つて更に43分と著しく延長して来た．しかしCa再加時間は3分10秒と短縮し，血清ブ時間も31秒と正常化の傾向を示した．新鮮血輸血においても同様に図7に示す如く，輸血により全血凝固時間が却つて延長する傾向を示し，Ca再加時間は稍々短縮するかあるいは殆んど変化をみないかであるが，血清ブ時間は正常化の傾向を示すとの結果を得た．

更にこの際におけるA.H.P. 並びに新鮮血のト

Fig. 6. The Effects of A.H.P. Transfusion on Whole Blood Clotting Time. Recalcification Time and Serum Prothrombin Time. Hemophilia B (case 2)

Fig. 7. The Effects of Fresh Blood Transfusion on Whole Blood Clotting Time, Recalcification Time and Serum Prothrombin Time. Hemophilia B. (cases 2)

プ生成能に及ぼす影響を驗したところ，先ずA.E.P. 輸注においては表8の如く，A.H.P. 輸注前患者のトプ生成試験における最短凝固時間が28秒であつたものが，A.H.P. 100ml 輸注1時間後には22秒と短縮し，24時間後も21秒であつた．ここで更にA.H.P. 50mlを追加輸注してその3時間後には最短凝固時間が更に19秒と短縮した．また新鮮血輸血に際しても表9に示す如く，輸血前20秒の最短凝固時間が新鮮血100ml 輸血2時間後には18秒¹/₂と稍々短縮し，4時間後には19秒となり，24時間後には22秒であつた．

Table 8. The Effect of A.H.P. Transfusion on Thromboplastic Activity in Hemophilia B. (Case 2)
Thromboplastin Generation Test

I.T.	2	3	4	5	6	7
Hours After Transfusion	Clotting Time (Sec.)					
Before	28 ¹ / ₂	29''	29''	28''	30''	30''
A.H.P. 100ml→						
1	23''	22''	22''	25''	25''	24''
24	26''	21''	21''	24 ¹ / ₂	28''	30''
A.H.P. 50ml→						
3	21 ¹ / ₂	19''	19''	19 ¹ / ₂	22''	22''

I.T. : Incubation Time (minutes)

以上の如く症例2においてもA.H.P.は新鮮血同様に患者のトプ生成能を増強せしめることが認められた．

又両症例共にA.H.P. 輸注並びに新鮮血輸血に

Table 9. The Effect of Fresh Blood Transfusion on Thromboplastic Activity in Hemophilia B (case 2)
Thromboplastin Generation Test

I.T.	1	2	3	4	5	6	7
Hours After Transfusion	Clotting Time (sec.)						
Before	49''	28''	20''	20''	20''	22''	$\frac{1}{2}$
Fresh Blood 100ml→							
2	57''	35''	18''	$\frac{1}{2}$	19''	19''	22''
4	1'20''	50''	27''	20''	$\frac{1}{2}$	19''	20''
24	1'17''	49''	23''	23''	23''	22''	23''

I.T. : Incubation Time (minutes)

てその出血症状が著しく軽減した。

この両症例は同一家系中に見られた(甥と叔父)血友病B型であるが、この両例が A.H.P. 輸注並びに新鮮血輸血にて逆にその全血凝固時間の延長を来し、しかもこの際そのトプ生成能は少々改善し、臨床症状も著しく改善した点は奇異な観をいだかせる所見であつた。

第3節 AHF・PTC合併欠乏症(血友病A B型)にするA.H.P.の輸注効果

患者(家○, ♂, 15才)は幼少時より軽度の外傷, 打撲等による多量出血の傾向があり、その家族中弟1名に出血傾向を認め(検査の結果血友病A Bと判明)ている先天性家族性出血性素質である。その凝血学的検査成績は血液凝固時間及び Ca 再加凝固時間の延長、血清プ時間の短縮を認める他、出血時間、血小板数、血餅退縮能、血小板粘着能、血小板凝集率、毛細血管抵抗性、血清 Ca 量、プ時間、第V因子、第VII因子、トロンビン凝固時間、フィブリノーゲン量は正常にて、線維素溶解現象、循環抗凝固物質は認めない。Ca 再加凝固時間は正常乏血小板血漿にて完全に補正され、BaSO₄ 吸着血漿、保存血清、血漿12.5~25%及び33—50%飽和硫酸分割、AHF欠乏血漿、PTC欠乏血漿にて各々軽度に補正される。更に患者のトプ生成試験は不良で、その不良の原因が吸着血漿にも、血清にも存在し、AHF欠乏症、PTC欠乏症の血液試料を用いてのトプ生成能の

補正試験において患者の吸着血漿はAHF欠乏吸着血漿のトプ生成障害を補正せず、又患者の血清はPTC欠乏血清のトプ生成障害を補正せず、本患者は AHF-PTC 合併欠乏症であることが認められた¹¹⁾。

本患者に対する A.H.P. の効果に関しては先に報告したが²⁹⁾、更にこれを新鮮血輸血のトプ生成能に対する効果と比較検討した。

図8、9に示す如く、A.H.P. 150 ml 輸注は新鮮血 150 ml 輸血と同様に、輸注1—6時間後には全血凝固時間、Ca 再加時間、血清プ時間を正常化せしめるが、その効果は24—48時間後には完全に消失する。ここで再び A.H.P. 及び新鮮血をそれぞれ 200 ml 輸血せるところ、全血凝固時間、Ca 再加時間、血清プ時間は再び正常化した。し

Fig. 8. The Effects of A.H.P. Transfusion on Whole Blood Clotting time, Recalcification Time and Serum Prothrombin Time in Hemophilia AB.

Fig. 9. The Effects of Fresh Blood Transfusion on Whole Blood Clotting Time, Recalcification Time and Serum Prothrombin Time in Hemophilia AB.

Table 10. The Effect of A.H.P. Transfusion on Thromboplastic Activity in Hemophilia AB. Thromboplastin Generation Test

	Effect on AHF Deficiency in Patient						Effect on PTC Deficiency in Patient					
I.T.	2	3	4	5	6	7	2	3	4	5	6	7
Hours After Transfusion	Clotting Time (sec.)						Clotting Time (sec.)					
Before	26''	19'' $\frac{1}{2}$	17''	16'' $\frac{1}{2}$	17''	17''	51''	18''	18''	18'' $\frac{1}{2}$	17''	17'' $\frac{1}{2}$
A.H.P. 150ml→												
1	30''	21''	17''	17''	18''	18''	31''	16'' $\frac{1}{2}$	15'' $\frac{1}{2}$	15'' $\frac{1}{2}$	14''	15''
6	27''	18''	17'' $\frac{1}{2}$	17'' $\frac{1}{2}$	18''	18'' $\frac{1}{2}$	31''	17''	16''	15'' $\frac{1}{2}$	15''	15''
24	48''	19''	17''	16'' $\frac{1}{2}$	20''	18''	46''	19''	17''	17''	17''	17''
48	33''	17''	17''	16'' $\frac{1}{2}$	17''		47''	17''	17''	18''		
A.H.P. 200ml→												
1	28''	16'' $\frac{1}{2}$	16''	16''	14''	15''	49''	21''	18''	18''	17''	17''
24	30''	20''	17''	17''	18''	18''	32''	22''	21''	22''	23''	
72	65''	25''	19''	21''	20''	21''	80''	30''	23''	22''	21''	22''

I.T. :Incubation Time (minutes)

Table 11. The Effect of Fresh Blood Transfusion on Thromboplastic Activity in Hemophilia AB. Thromboplastin Generation Test.

	Effect on AHF Deficiency in Patient							Effect on PTC Deficiency in Patient						
I.T.	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Hours After Transfusion	Clotting Time (sec)							ClottingTime (sec)						
Before	62''	55''	27''	18'' $\frac{1}{2}$	17''	18''		70''	20''	14''	14''	14''	14''	
Fresh Blood 150ml→														
1	58''	44''	22''	14''	15''	14''		51''	18''	13''	12''	12''	12''	
6	65''	45''	30''	19'' $\frac{1}{2}$	19''	18'' $\frac{1}{2}$	19'' $\frac{1}{2}$	70''	35''	12''	12''	13''	13''	
24	57''	53''	35''	26''	25''	28''		41''	17''	16''	15''	15''	15'' $\frac{1}{2}$	
48	67''	57''	42''	27''	20''	21''		51''	18''	15''	15''	15''	15''	
Fresh Blood 200ml→														
1	70''	47''	27'' $\frac{1}{2}$	19''	18''	17''	17''	66''	31''	15''	13''	13''	12'' $\frac{1}{2}$	12'' $\frac{1}{2}$
24	65''	48''	31''	25''	22''	20''	20''	33''	17''	17''	15'' $\frac{1}{2}$	16''	16''	
72	70''	55''	32'' $\frac{1}{2}$	20'' $\frac{1}{2}$	23''	23''		75''	25''	14''	14'' $\frac{1}{2}$	14''	15''	

I.T.: Incubation Time (minutes)

かしこの効果も24時間後に消失している。

次に A.H.P. 輸注及び新鮮血輸血のトプ生成能に対する効果は、表10, 11に示す如く、患者の吸着血漿におけるトプ生成最短凝固時間（トプ生成試験において吸着血漿のみ患者よりの試料を使用し、他はすべて正常人試料を使用す。これは患者の A.H.F 生成能を示す）は A.H.P. 輸注前16秒 $\frac{1}{2}$ であつたが、A.H.P. 150ml 輸注後1時間、6時間、24時間、48時間の最短凝固時間が各々17秒、17秒 $\frac{1}{2}$ 、16秒 $\frac{1}{2}$ 、16秒 $\frac{1}{2}$ を示し短縮効果は見られなかつた。しかし A.H.P. 200ml の再輸注に際しては輸注1時間後に14秒と短縮した。しかしこの効果も24時間後には全く失われ、最短凝固時間が17秒と延長していた。

新鮮血 150 ml 輸注に際しても輸血前最短凝固時間17秒が輸血1時間後には14秒と短縮したが、6時間後にはすでに18秒 $\frac{1}{2}$ と延長し、48時間後には20秒となつていた。この時における新鮮血 200 ml の再輸血1時間後はこの最短凝固時間が17秒と短縮の傾向を示したが24時間後には再び20秒と延長していた。即ち AHF-PTC 合併欠乏症の A.H.F 欠乏に対し、A.H.P. も新鮮血もその A.H.F 生成能を上昇せしめうるがその効果は6—24時間以内に失われる。

次に患者の保存血清におけるトプ生成最短凝固時間（トプ生成試験において血清のみ患者よりの試料を使用し、他はすべて正常人試料を使用す。これは患者の P.T.C 生成能を示す）は A.H.P. 輸注前17秒であつたが、A.H.P. 150 ml 輸注により1時間後は14秒と殆んど正常化し、6時間後も尙15秒と短縮していた。しかし24時間後には17秒と輸注前の値に戻り、48時間後も17秒であつた。しかし A.H.P. 200ml の再輸注に際しては、1時間後の最短凝固時間が17秒にて効果が見られず、24時間後、72時間後は共に21秒とむしろ延長していた。

新鮮血 150 ml の輸血に際しても、輸血前最短凝固時間14秒が輸血1時間後には12秒と全く正常化し、6時間後も尙12秒と短縮しており、24時間後、48時間後は15秒と延長していた。新鮮血 200

ml 再輸血1時間後はこの最短凝固時間が再び12秒 $\frac{1}{2}$ と短縮したが、24時間後は15秒 $\frac{1}{2}$ 、72時間後は14秒であつた。即ち AHF-PTC 合併欠乏症の P.T.C 欠乏に対し A.H.P. も新鮮血同様にその P.T.C 生成能を上昇せしめうるが、その効果は24時間後には失われ、又 A.H.P. の輸注にて著効を認めない時もあるとの成績を得た。

以上の成績の如く、A.H.P. は AHF-PTC 合併欠乏症の凝固障害に対して新鮮血に準ずる補正効果を有しており、且その出血症状の改善に対しては全く新鮮血同様の効果を示した。

第IV章 考 按

新鮮血が血友病患者の治療に有効なことが Sahli¹⁾等によつて認められて以来約半世紀を経ているが、今日尚新鮮血が血友病の治療に最も有効であることは論を俟たない。しかし血友病B型（P.T.C 欠乏症）に対しては、その欠乏因子である P.T.C が保存に対して安定なため²⁾²⁰⁾、保存血液、保存血漿あるいは血清にても充分に効果が見られる²¹⁾²²⁾²³⁾と云われているが、Brafeld 等²⁸⁾は+4℃あるいは-20℃に保存した血液中（抗凝固剤として trisodium citrate 使用）の Christmas-factor（即ち P.T.C）は9週間以上も安定であるが、乾燥血漿あるいは血清中の P.T.C は一様に低下する（血清における低下の方が著しい）と述べ、保存に対する P.T.C の安定性は血液と乾燥血漿あるいは血清とは異なるとしている。

一方血友病A型（A.H.F 欠乏症）においてはその欠乏因子である A.H.F が保存に対して不安定なため、その治療には新鮮血漿を用いなければならぬと考えられている²²⁾²³⁾²⁴⁾。しかし保存血漿あるいは乾燥血漿にて血友病を治療しようとする努力も行われており、1942年 Johnson¹⁸⁾ がその効果測定を凝血時間で行なつたものではあるが、採血後数時間以内に凍結乾燥した人血漿の溶解液の静脈内輸注は新鮮な血液（抗凝固剤としてチトラート使用）と同様に血友病の凝固時間を正常化せしめるとのべ、更にこの lyophile plasma のトプ活性度は5℃保存で少くとも3カ月保たれたと述べている。次に1948年 Alexander & Land.

weir¹⁶⁾ が採血後直ちに凍結した血漿を用いて血友病患者の長期間にわたる control と予防的治療を行い、その効果を凝固時間で判定して、この血漿が有効であり且12—20カ月間はその輸血効果に変化が見られなかつたと述べており、Quick¹²⁾ も lyophilized plasma が新鮮血漿あるいは全血輸血同様に thromboplastinogen level を上昇せしめると述べている。一方 Brinkhous 等³⁾ 及び Penick 等¹⁴⁾ は異なる保存条件下における A H F の安定性を比較検討して、fresh frozen plasma は56°Cではすみやかにその A H F 活性を失うが、—20°Cでは1カ月以内にその A H F 活性の半分を失ない、以後は安定な傾向を示し、lyophilized plasma の A H F はその能力が新鮮血漿の約 $\frac{1}{2}$ であるが、数年間安定であると述べている。しかし Strumia²⁵⁾²⁶⁾ 等は凍結乾燥血漿は約5年間その本来の能力の大部分を保ち、活性は失われるがその他の点に関しては、少くとも10年間は満足せる輸血効果を有しているとのべており、Alexander¹⁷⁾ も注意して作製せる lyophilized plasma は十分に抗血友病性効果を有しているとのべている。

われわれの使用せる A.H.P. は新鮮人血液より血漿を採血後6時間以内に分離し、可及的すみやかに凍結乾燥し、4°Cに保存したものであるが、保存期間1年以内の任意に取出した40 Lot は1例を除いて全例トプ生成能が正常であり、Ca 再加時間、フィブリノーゲン量は殆んど全例正常であり、活性のみが正常に較べて40—70%の含有量を示しており、13カ月間保存せる A.H.P. と同じ条件で保存せる従来の乾燥血漿との凝固能の比較においては、A.H.P. が100%の A H F 量を含んでいるのに対し、従来の乾燥血漿は40%の A H F 量を含むのみであつた。又同時に検査せる1週間保存の銀行血は40%の A H F 量を含むのみであつた。P T C 量は A.H.P.、従来の乾燥血漿、銀行血共に100%と新鮮血同様の含有量を示した。

即ち Johnson¹⁸⁾、Alexander & Landwehr¹⁶⁾¹⁷⁾ Strumia²⁵⁾²⁶⁾ 等が述べる如く、新鮮な血漿

をすみやかに凍結乾燥することによつてその抗血友病性効果は保存され、またかなり保存に対して安定であることが認められた。しかしこの際活性は Strumia²⁵⁾²⁶⁾ 等の述べる如く保存中に約半分が失なわれる。

次にこの A.H.P. を用いて血友病 A 型、B 型並びに A B 型に対する効果を新鮮血のそれと比較する為の臨床実験を行なつたのであるが、主として患者の出血期にその治療を兼ねて A.H.P. の輸注あるいは新鮮血輸血を行ない、その効果を検討したために厳密な比較実験は行ない得なかつたが、その出血症状に対しては血友病 A 型、B 型、A B 型ともに A.H.P. は新鮮血同様の止血効果を有していた。更に凝固学的検査における A H F 量並びに P T C 量の増加に関しては、A.H.P. は新鮮血に較べ同じ量においてはその血漿含有量が2倍であり、A H F 量も P T C 量も各々2倍含んでいと考えられるから、新鮮血輸血との効果の比較においてはその半量の A.H.P. 輸注を行なつて検討せねばならず、又 Alexander 等¹⁶⁾ が 190cc 以上の輸血量ではその凝固時間に対する輸血効果が約24時間持続すると述べているのに対し、Brinkhous 等¹³⁾ は血友病患者並びに血友病犬に対する輸血効果の検討において、輸血された A H F の半減期は人では約4時間、犬では約2時間であると述べている点よりすれば、輸血後の検査時間を常に一定にし且4時間後に輸血を繰返して比較検討すべきものであるかもしれぬが、本実験においてはかかる条件を厳密に規定し得ず、専ら試験管実験において A H F 量、P T C 量ともに100%に含有する A.H.P. が実際に血友病患者に輸注された場合如何なる態度をとるかを新鮮血のそれと比較するにとどまつた。

A.H.P. の輸注により、血友病 A 型、B 型、A B 型すべてにおいて、そのトプ生成能の増加を見、且血友病 A 型においては吸着血漿におけるトプ生成能が、血友病 B 型においては血清におけるトプ生成能が、血友病 A B 型においては吸着血漿、血清共そのトプ生成能の増加せることは新鮮血輸血の場合と同様であり、A.H.P. も新鮮血同

様に各血友病患者の欠乏因子を補うものと思われる。新鮮血輸血と A.H.P. 輸注との血友病並びに血友病様疾患患者の凝固障害補正における厳密な優劣は本実験においては決定し得なかつたが、A.H.P. が十分に A.H.F. 及び P.T.C. を保存形態となし得ており、且 A.H.P. 輸注後に各血友病患者のトプ生成能が増強し、出血症状の改善が見られるので、血友病患者の出血に対して A.H.F. は新鮮血の代用をなし得るものと考えられる。

更に A.H.P. は保存が容易であり、又輸注に際して血液型を考慮する必要がないため、緊急時一時に大量を与える必要がある場合には新鮮血よりも有用な場合があると考えられる。尙この A.H.P. は血清肝炎の危険を少なくするために、単一の供血者血液より製品化されているが、現在迄の使用例においては血清肝炎を来したものはない。

次に本実験において、A.H.P. 輸注並びに新鮮血輸血に際して出血症状は改善されるに拘わらず、全血凝固時間が時として却つて延長する P.T.C. 欠乏症の一家系が見られた。この際消費、トプ生成能は改善されているので、A.H.P. 輸注、新鮮血輸血によつて血液凝固相の第 1 段階であるトプ生成能は改善されるが次の段階であるプロトロンビンからトロンビン、フィブリノーゲンからフィブリンへの転化相に何らかの阻止状態が加わっている可能性がある。この点に関しては今後更に究明すべき問題として凝血学的に興味深いが、兎に角新鮮血輸血、A.H.P. 輸注等の治療効果判定の手段として全血凝固時間のみに頼ることは適当でないことを示唆するものと考えられ、血清時間測定、トプ生成試験等も併せ施行して、血友病患者に対しての全血輸血、血漿輸注効果を判定することが大切であると考えられる。

第 V 章 総括並びに結語

1) A. H. P. (日本ブラッド・バンク製人血漿・乾燥 (単一供血者、抗血友病性) は Antihemophilic Factor (A.H.F.) 並びに Plasma Thromboplastin Component (P.T.C.) を完全に保存形態となし得ており、且フィブリノーゲンは十分

に含有し、40—70% のプロトロンビン活性を有している。

2) A.H.F. は血友病 A 型 (A.H.F. 欠乏症)、血友病 B 型 (P.T.C. 欠乏症)、血友病 A B 型 (A.H.F. ・ P.T.C. 合併欠乏症) の出血症状を改善し、且その欠乏因子を補充してトロンボプラスチン生成能を増強せしめるので、之等患者の治療には新鮮血同様の効果を期待しうる。

3) A.H.P. は保存が容易であり、又輸注に際して血液型を考慮する必要がないので、緊急時一時に大量を投与する必要がある場合には新鮮血よりも有用なことがあると考えられる。

4) A.H.P. 輸注並びに新鮮血輸血に際して、時に却つて全血凝固時間の延長せる血友病 B 型 (P.T.C. 欠乏症) の一家系が見られ、この際出血症状は軽快し、トプ生成能は改善されるので、血友病患者に対する全血輸血、血漿輸注の効果を判定する際には、全血凝固時間のみに頼ることなしに、血清プロトロンビン時間測定、トロンボプラスチン生成試験等も併せ行ふ必要があると考えられる。

(本論文の要旨は、第 8 回国際輸血学会、第 4 回日本輸血学会近畿会並びに第 23 回日本血液学会総会において発表した。)

擧筆するに臨み、ご指導を賜つた小坂晋教授に深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) Sahli, H.: Weitere Beitrage zur Lehre von der Haemophilie, Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 99 : 518, 1910.
- 2) Aggeler, P.M., White, S.G., Glendening, M. B., Page, E.W., Leake, T.B. & Bates, G.: Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency. A new disease resembling hemophilia. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 79 : 692, 1952.
- 3) Biggs, R., Douglas, A.S., Macfarlane, R.G., Dacie, J.V., Pitney, W.R., Merskey, C. & O'Brien, J.R.: Christmas disease; a condition previously mistaken for hemophilia. Brit. M.J., 2 : 1378, 1952.
- 4) Rosenthal, R.L., Dreskin, O.H. & Rosenthal, N.: New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma throm-

- boplastin factor. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 82 : 171, 1953.
- 5) 吉田邦男, 梅垣健三, 吉岡慶一郎, 福井弘, 馬島保: A H F 様因子 (西峰因子) 欠乏並に血小板機能障害を伴う出血性素質, *日血会誌*, 21: 874, 1958.
 - 6) Chirico, A.M., & McElfresh, A.E.: A possible new thromboplastin deficiency occurring in five siblings. *Blood*, 12 : 933, 1957.
 - 7) Telfer, T.P., Denson, K.W. & Wright, D. R.: *Brit. J. Haemat.* 2 : 308, 1956.
 - 8) Hougie, C., Barrow, E.M. & Graham, J.B.: Stuart clotting defect. I. Segregation of a hereditary hemorrhagic state from heterogeneous group heretofore called "stable factor" (SPCA, proconvertin, factor VII) deficiency. *J. Clin. Invest.* 36 : 485, 1957.
 - 9) Hougie, C., Barrow, E.M. & Graham, J.B.: Stuart clotting defect. II. Genetic effect of a new hemorrhagic state. *J. Clin. Invest.*, 36 : 497, 1957.
 - 10) 吉田邦男, 梅垣健三, 福井弘, 中島清治: Plasma Thromboplastin Component (PTC) 欠乏による出血性素質, *日血会誌*, 19 : 511, 1956.
 - 11) 小坂晋, 山田外春, 寺嶋二郎, 別府昭, 前川覚, 井土熊野, 磯村迪夫: Antihemophilic Factor (AHF) 並びに Plasma Thromboplastin Component (PTC) の合併欠乏による出血性素質の一家族例, *日血会誌*, 22 : 151, 1959.
 - 12) Quick, A.J.: Management of hemophilia in general practice. *J.A.M.A.*, 145 : 4, 1951.
 - 13) Brinkhous, K.M., Penick, G.D., Langdell, R.D., Wagner, R.H. & Graham, J.B.: Physiologic basis of transfusion therapy in hemophilia. *Arch. Path.*, 61 : 6, 1956.
 - 14) Penick, G.D. & Brinkhous, K.M.: Relative stability of plasma antihemophilic factor (AHF) under different conditions of storage. *Am. J. Med. Sc.*, 232 : 434, 1956.
 - 15) 寺沢敏夫: 血友病に関する凝血学的研究, *日本臨床*, 16 : 1499, 昭33.
 - 16) Alexander, B. & Landwehr, G.: Studies of hemophilia. I. The control of hemophilia by repeated infusions of normal human plasma, *J.A.M.A.*, 138 : 174, 1948.
 - 17) Alexander, B.: Coagulation, hemorrhage and thrombosis. *New England J. Med.*, 252: 432, 484, 526, 1955.
 - 18) Johnson, J.B.: The management of hemophilia with lyophilic human plasma intravenously injected. *J.A.M.A.* 118 : 799, 1942.
 - 19) Biggs, R. & Douglas A.S.: The Thromboplastin generation test. *J. Clin. Path.* 6 : 23, 1953.
 - 20) White, S.G., Aggeler, P.M. & Glendening M.B.: Plasma thromboplastin component (PTC). A hitherto unrecognized blood coagulation factor. Case report of PTC deficiency. *Blood* 8 : 101, 1953.
 - 21) Henry, E.I., Rosenthal, R.L. & Hoffman, I.: Spontaneous hemorrhages caused by plasmathromboplastin-antecedent deficiency. Report of a case. *J.A.M.A.*, 162 : 727, 1956.
 - 22) Wintrobe, M.M.: *Clinical Hematology*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1956.
 - 23) Stefanini, M. & Dameshek, W.: *The Hemorrhagic Disorders*, Gruue & Stratton, New York, London, 1955.
 - 24) Graham, J.B., Buckwalter, J.A., Haltley, L. J. & Brinkhous, K.M.: Canine hemophilia: Observation on the course, the clotting anomaly, and the effect of blood transfusions, *J. Exper. Med.* 90 : 97—111 1949.
 - 25) Strumia, M.M., Mc Graw, J.J. & Heggestad, G.E.: Preservation of dried and frozen plasma over a ten-year period. *Am. J. Clin. Path.*, 22 : 313, 1952.
 - 26) Strumia M.M.: Practical aspects of the problem of blood preservation for the purpose of transfusion, *Progress in Hematology*, 2 : 173, 1959.
 - 27) Quick, A.J.: *The physiology and Pathology of Hemostasis*, Lea & Fibriger, Philadelphia. 1951.
 - 28) Brafeld, A.J. & Case, J.: The stability of Christmas factor. A guide to the management of Christmas disease. *Lancet*, 271: 867, 1956.
 - 29) 山田外春, 井土熊野, 磯村迪夫, 前川覚, 松本常男: 血友病並びに血友病様疾患に対する輸血及び抗血友病性人血漿並びに組織性トロンボプラスチン製剤の効果について, *臨床血液*, 1 : 652, 1960.