

# 血友病 A

田 中 一 郎\*, 嶋 緑 倫\*

## Hemophilia A

Ichiro TANAKA\*, Midori SHIMA\*

**Key words** : hemophilia A, factor VIII deficiency, factor VIII gene, plasma-derived factor VIII concentrate, recombinant factor VIII concentrate

### 1. 概 念

血友病 A は先天性に血液凝固第 VIII 因子 (以下第 VIII 因子) 活性が欠如ないし低下するために幼少時より種々の出血症状を反復する疾患である。本症は X 連鎖劣性遺伝形式をとり、保因者である母親を介して男子のみに発症するが、実際には家族歴のない散発例も約半数を占め、まれに女性血友病 A も存在する<sup>1)</sup>。

### 2. 病 態

第 VIII 因子は血漿中で von Willebrand 因子 (以下 VWF) と結合することで安定して循環している。トロンビンや活性型第 X 因子によって活性化された活性型第 VIII 因子は活性型第 IX 因子やリン脂質とともに  $Ca^{2+}$  の存在下で複合体 (Xase) を形成し第 X 因子活性化反応を加速させる。従って第 VIII 因子の欠乏~低下症である血友病 A では種々の出血症状を呈することになる<sup>1)</sup>。

### 3. 分 類

本症の臨床的重症度は第 VIII 因子活性と良く相関する。1%未満は重症、1~5%は中等症、5~20%は軽症に分類される。活性、抗原量ともに1%未満のものは cross reacting material negative (CRM<sup>-</sup>) もしくは A<sup>-</sup> と呼ばれる。一般に第 VIII 因子活性と抗原量は相関するが、一部の症例で活性は著明に低下するものの抗原量はほぼ正常ないし軽度低下の症例がある。そのうち抗原量が 50~100%のものを CRM positive (CRM<sup>+</sup>) もしくは A<sup>+</sup> と呼び、抗原量が 1~50%のものを CRM reduced (CRM<sup>R</sup>) もしくは A<sup>R</sup> と呼ぶ<sup>1)</sup>。かかる症例は異常第 VIII 因子を有する分子異常症と考えられる。

### 4. 歴 史<sup>2)~4)</sup>

血友病を示唆する古典的記載として既に 5 世紀のバビロニアの Talmud の教典に、“もし、最初の子が割礼により出血死し、第 2 子も同様であれば第 3 子の割礼は行ってはならない” という記述がみられる。医学的記載としては 1803 年 Otto<sup>5)</sup>, 1813 年 Hay<sup>6)</sup> による X 連鎖劣性遺伝を

\*奈良県立医科大学小児科 (〒 634-8522 橿原市四条町 840)

Department of Pediatrics, Nara Medical University [840 Shijo-cho, Kashihara city, Nara 634-8522, Japan.]  
Tel. 0744-29-8881, Fax. 0744-24-9222 e-mail: mshima@naramed-u.ac.jp

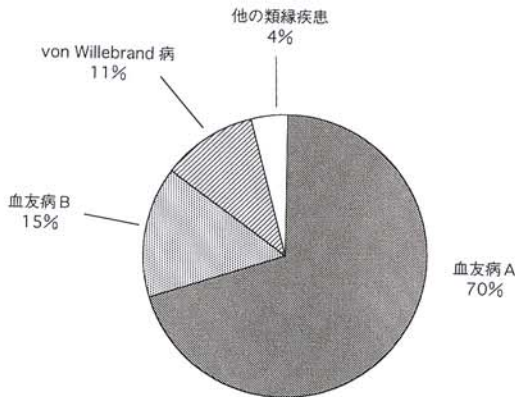


図 1 わが国における先天性血液凝固異常症の構成 (福武ら<sup>17)</sup>: 血液凝固異常症全国調査報告書, 1997)

示唆する家系の報告がはじめてである。血友病 (haemophilia) という名称自体は 1823 年頃 Schönlein が使い始めたのが最初とされ, 1828 年にその弟子の Hopff<sup>7)</sup> によってはじめて論文上で使用された。その後, しばらく haemophilia と haemorrhaphilia の両者が同義語として使われていたが, 次第に前者が一般的に使われるようになっていった。凝血学的研究としては 1893 年 Wright<sup>8)</sup> が患者血液の凝固時間が遅延することを報告したが, 1911 年 Addis<sup>9)</sup> は血友病の凝固障害は正常血漿およびその酸性沈澱物によって補正されることを観察した。その後, 血友病には臨床症状や遺伝形式は同じであるが異なる病型のあることが確認され, 1952 年, Aggeler ら<sup>10)</sup> により plasma thromboplastin component (PTC) 欠乏症, Biggs ら<sup>11)</sup> により Christmas 因子欠乏症として報告された。その後, 1953 年 Cramer ら<sup>12)</sup>, Soulier ら<sup>13)</sup> により古典的血友病は血友病 A (第 VIII 因子欠乏症), PTC 欠乏症や Christmas 病は血友病 B (第 IX 因子欠乏症) と呼ばれるようになった。

一方, わが国では 1889 年弘田<sup>14)</sup> が血友病の疑いのある男児例を報告したのがはじめてである。その後 1902 年に山下<sup>15)</sup> が, 遺伝性に出現する一家系を報告した。

## 5. 疫 学

わが国の本格的な血友病 A の疫学調査としては 1961 年に吉田<sup>16)</sup> が 204 例を報告したのがはじめてである。以来, 年々報告数が増加し 1997 年の福武ら<sup>17)</sup> の報告では 3,288 例 (女性血友病 A 20 例を含む) の生存者が確認されている。これは先天性血液凝固異常症 4,692 例中もっとも多くほぼ 70% を占めている (図 1)。

## 6. 遺伝子異常<sup>18)</sup>

血友病 A の原因遺伝子である第 VIII 因子遺伝子は X 染色体長腕 (Xq 28) に座位する。その遺伝子異常は 1985 年に Gitschier ら<sup>19)</sup> により報告されて以来, 数多くの報告があり, 欠失, 点変異, 挿入, 逆位など多岐にわたる。とくに逆位はイントロン 22 内の F 8 A 遺伝子とその上流に存在する F 8 A 遺伝子との recombination によっておこる変異で重症型の約 40% にみられ, 本疾患の遺伝子異常の大きな特徴である。1999 年 5 月 4 日現在の集計 (<http://europium.csc.mrc.ac.uk/>) によると同一の異常を除く異なる大欠失が 92, 200 bp 以内の微小欠失が 77, ミスセンス点変異が 264, ナンセンス点変異が 45, スプライス異常が 38, 挿入が 28 種検出されている (表 1)。重症型の遺伝子異常は逆位, 欠失, 挿入, ナンセンス変異が多く, 中

表 1 血友病 A における遺伝子異常の種類と分布  
(Haemophilia A Mutation Database (<http://europium.csc.mrc.ac.uk/>) より引用)

Exon	point mutations			deletions		Insertions
	Missense	Nonsense	Splicing	Small	Large	
1	8	1	1	1	—	—
2	2	—	3	3	—	1
3	15	—	1	3	—	—
4	13	4	2	1	—	—
5	6	—	6	—	—	—
6	2	—	3	1	—	—
7	23	1	—	6	—	—
8	12	3	—	7	—	—
9	9	1	1	3	—	—
10	6	—	—	1	—	—
11	17	1	8	—	—	1
12	10	3	2	—	—	1
13	15	2	1	2	—	1
14	26	10	1	32	—	17
15	8	1	1	—	—	—
16	12	3	1	3	—	—
17	13	1	—	2	—	2
18	12	3	1	2	—	4
19	7	1	3	1	—	—
20	2	1	—	—	—	—
21	2	1	—	—	—	—
22	9	2	—	—	—	—
23	13	1	1	3	—	—
24	6	1	1	4	—	1
25	8	2	1	1	—	—
26	8	2	—	1	—	—
Total	264	45	38	77	92	28

等症～軽症型ではミスセンス変異が多い。

## 7. 症 状<sup>1)20)</sup>

血友病患者は出生後しばらく無症状で経過することが多いが、新生児期に頭血腫や帽状腱膜下血腫などで発症することがある。一般には乳児期後半にハイハイやよちよち歩きを始める頃になって紫斑や皮下血腫、関節内出血を初発症状とすることが多い。なお、中等症～軽症例では初発出血症状の時期は遅れることが多く、自然出血の頻度も少なくなる。以下に主要な出血症状について述べる。

### 1) 皮下出血

斑状出血斑や皮下血腫の型をとり、点状出血

斑はみられない。打撲の機会の多い乳幼児の前額部や四肢、臀部に多くみられる。

### 2) 関節内出血

本疾患の最も特徴的な症状である。関節に負荷のかかりやすい幼児期以降に多くみられ、関節の疼痛、腫脹、熱感とともに関節の可動域の制限がみられる(図 2)。膝関節、足関節、肘関節などの大関節に比較的多くみられる。同一関節に出血を反復することによって滑膜の炎症や肥厚性変化がおこり、関節軟骨が侵蝕、破壊され次第に関節の変形、拘縮をきたし血友病性関節症に至る(図 3)。

### 3) 筋肉内出血

無理な運動や打撲の後などにみられることが多いが、何の誘因もなく発症することもある。



図2 膝関節内出血の急性期  
左膝関節の著明な腫脹とともに左大腿および下腿の廃用性萎縮を認める

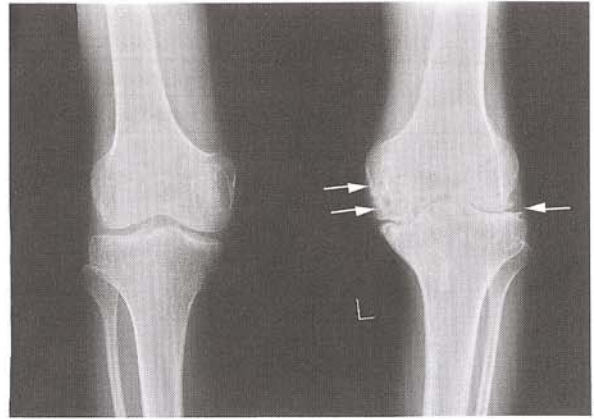


図3 血友病性膝関節症の単純X線撮影写真  
左膝関節では関節裂隙の狭小のほか、骨棘形成(↑)や骨嚢胞(↑↑)を認める

出血部位は下腿三頭筋や大腿筋、殿筋、腸腰筋などが多い。このうち、腸腰筋出血は学童期以降にみられることが多く、下腹部の疼痛とともに患側下肢が伸展できない腸腰筋体位 (psoas position) をとる。とくに右側の場合、右下腹部の疼痛や圧痛のため急性虫垂炎と間違われることがある。筋肉内血腫の程度によっては大血管や神経が圧迫され知覚障害や運動障害をきたすことがある。また、殿筋や大腿筋などの筋肉内出血が反復すると線維性の被膜を形成して血腫が巨大化し血友病性嚢腫や偽腫瘍を形成することがある。

#### 4) 口腔内出血

乳幼児では転倒や打撲による口腔粘膜、歯肉、舌、舌小帯などの外傷がしばしばみられる。また、咽頭もしくは扁桃部からの出血では気道を閉塞し窒息する可能性があるので注意が必要である。

#### 5) 血 尿

肉眼的血尿は学童期以降にみられることが多

い。出血部位は腎、尿管、膀胱、尿道などであるが、特定するのは困難なことが多い。ときに凝血塊が詰まって尿路閉塞をおこし、尿路結石様の疝痛発作をきたすことがある。血尿が遷延する場合は基礎疾患の検索も必要である。

#### 6) 消化管出血

年長児～成人に多くみられ、しばしば中等度ないし重度の貧血を伴う。内視鏡検査で炎症、潰瘍、ポリープなどの病変を認めることもあるが、出血部位を特定できない場合もある。胃壁や腸管壁内への出血を起こした場合、激しい腹痛を伴い、イレウス症状を呈することがある。

#### 7) 頸部出血

頸部の軟部組織や筋肉内出血では周囲の組織が柔らかいため比較的容易に気道を圧迫し呼吸困難を呈することがあり、原則として入院の上、慎重な対応が必要である。

#### 8) 頭蓋内出血

血友病患者の出血死の原因としてはもっとも多い。乳幼児期に起こりやすく、硬膜外、硬膜下、くも膜下および脳実質内のいずれの部位でも起こりうる。とくに乳幼児では発熱、不機嫌、嘔吐といった症状のため感冒や自家中毒症などと間違われることがある。

## 8. 診 断

血友病 A の診断は (1) 幼少時より出血症状を反復していること (2) X 連鎖劣性遺伝を示唆する家族歴を有すること (3) 第 VIII 因子活性が単独に欠乏もしくは低下していること, よりなされる。このうち, (1) (3) は必須であり, (2) があればより確実である<sup>1)</sup>。

### 1) 凝血学的検査<sup>1)</sup>

凝固スクリーニング検査では出血時間は正常であるが, 全血凝固時間は延長する。プロトロンビン時間 (PT) は正常で活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が延長する。次に因子定量を行い第 VIII 因子活性が単独に欠乏もしくは低下 (20%未満) していることで診断される。

### 2) 鑑別診断<sup>1)2)</sup>

第 VIII 因子活性の低下する von Willebrand 病 (以下 VWD) や後述する血友病 A 保因者, 後天性血友病 A などは鑑別診断の対象となる。

一般に VWD では出血時間は延長し, リストセチンコファクター活性 (以下 VWF:RCO) および VWF 抗原量 (以下 VWF:Ag) が低下することから血友病 A との鑑別が可能である。しかし, VWD の特殊型である type 2N では VWF 側の第 VIII 因子結合部位の異常のため, 第 VIII 因子活性が低下するものの VWF:RCO および VWF:Ag は正常であることが多く, 確定診断には VWF/第 VIII 因子結合能の検査が必要になる。

後天性血友病 A は SLE などの自己免疫疾患や悪性腫瘍, 妊娠, 加齢などを背景に第 VIII 因子に対する自己抗体が出現し, そのために第 VIII 因子活性が低下する。中等症～軽症例が多いが, ほかの凝固因子に対する抗体も合わせ持つことがある。過去に出血歴がないことなどから鑑別可能である。

## 9. 保因者診断<sup>2)</sup>

本症家系における第 VIII 因子遺伝子異常のヘテロ接合体は保因者となり, 通常出血症状は呈さない。まれに第 VIII 因子活性が極端に低下し出血症状を呈する女性血友病 A が存在する (後述の症例参照)。保因者診断には以下に述べる確率論的診断, 凝血学的診断, 遺伝子診断などが用いられる。但し, 事前に十分なインフォームドコンセントをとり安易な保因者診断や出生前診断は避けるべきである。

### 1) 確率論的診断

正確な家系図を作成することにより保因者である確率を推定することが可能である。

#### (1) 確実保因者

家系図のみで保因者の診断が可能なタイプである。血友病患者の娘, もしくは 2 名以上の患者の母親, 1 名の患者の母親で血族に別の患者をもつ女性の 3 通りがある。

#### (2) 可能保因者

1 名の患者の母親で, 血族にはほかに患者がいない女性で, いわゆる孤発例の母親に相当する。Bayes の理論上, 患者のほかに男子の兄弟がいない場合, その母親が保因者である確率は 2/3 となる。

#### (3) 潜在保因者

血友病患者の姉妹やその娘, 保因者の姉妹や娘などが相当する。

### 2) 凝血学的診断

理論的には保因者の第 VIII 因子活性は健常成人の 50% となるが, 実際には 20~130% と幅が広く, また妊娠などで変動が多い。そのため, より確からしい指標として第 VIII 因子活性/VWF:Ag 比 (理論的には 0.5) が用いられる。

### 3) 遺伝子診断

restriction fragment length polymorphism (RFLP) や variable number of tandem repeat (VNTR) など DNA 多型マーカーを用いた間接診断のほか, 最近では前述の第 VIII 因子遺伝子の逆位などの遺伝子異常を直接検出する方法

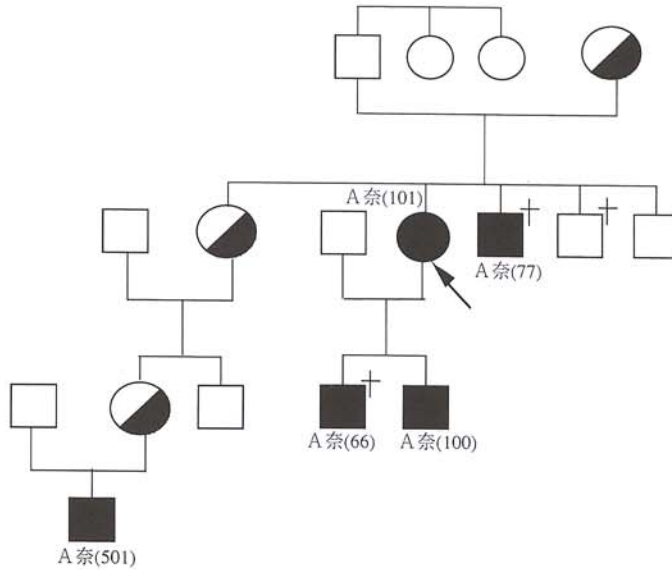


図 4 女性血友病を含む血友病 A 家系<sup>23)</sup>

A 奈 (101) は第 VIII 因子活性が 3~8%, その弟 A 奈 (77), 二人の息子 A 奈 (66) と A 奈 (100), 姉の孫 A 奈 (501) のいずれも第 VIII 因子活性が 1%未満の重症型血友病 A

も可能になりつつある。

## 10. 症例呈示

当教室で経験した血友病 A 家系を呈示する (図 4)。患者はその弟と患者の息子二人が重症血友病 A であり, 家系図上, 確実保因者である。しかし, 患者の第 VIII 因子活性は 3~8%と低下しており, 10 歳頃より皮下出血や鼻出血を反復し, 手術時や抜歯時には第 VIII 因子製剤による治療を余儀なくされている<sup>23)</sup>。一般には女性血友病 A の発症機序として男性患者と女性保因者との間に生まれるホモ接合体があるが, 実際には extreme lyonization, すなわち保因者の二本の X 染色体のうち正常な遺伝子をもつ X 染色体に極端にかたよって不活化がおこったためと考えられる例が多い。ただ, このような例も父親由来の第 VIII 因子遺伝子上に突然変異がおこってホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体となった可能性は否定できない<sup>24)</sup>。また, 女性血友病 A と診断されている症例の中には

前述の VWD type 2 N が存在する可能性があるため, とくに家族歴がない場合, VWF/第 VIII 因子結合能の検査が必要である。

## 11. 治療

一般に血友病 A の治療は第 VIII 因子製剤による補充療法が中心である<sup>1)25)</sup>。現在, 市販されている血友病 A 治療製剤は国内献血血漿由来製剤と遺伝子組換え型製剤に分けられるが, いずれの製剤も純度および安全性はきわめて高くなっている (表 2)。

### 1) 第 VIII 因子製剤による補充療法

#### (1) 間歇的輸注療法

第 VIII 因子製剤 1 単位/kg の投与で第 VIII 因子活性が約 2%上昇することを目安に出血の部位や程度に応じて目標とする第 VIII 因子活性レベルを設定する。また, 止血レベルを維持する必要のある場合は, 第 VIII 因子活性の血中半減期が 8~12 時間であることを参考にして投与間隔や投与期間を決める (表 3)。

表 2 現在わが国で市販されている血友病 A 治療製剤<sup>25)</sup> (2000 年 3 月現在)

製剤名	製造(販売会社名)	由来	処理方法	含有量(単位/バイアル)
クロスエイト M	日本赤十字	献血血漿	モノクローナル抗体精製 TNBP 界面活性剤処理	250, 500, 1,000
コンファクト F	化血研(藤沢薬品)	献血血漿	ウイルス除去膜処理 乾燥加熱(65°C, 96 時間), VWF 含有	250, 500, 1,000
コンコエイト HT	吉富製薬	献血血漿	TNBP/ポリソルベート 80 処理 乾燥加熱(60°C, 72 時間), VWF 含有	250, 500
コーネイト	バイエル薬品	遺伝子組換え	モノクローナル抗体精製	250, 500, 1,000
リコネイト デスマプロレシン注	バクスター フェリング AB(協和発酵)	遺伝子組換え アルギニンバンプレニン誘導体	モノクローナル抗体精製	250, 500, 1,000 4 µg/アンブル

第 VIII 因子製剤による補充療法の大きな問題点として第 VIII 因子製剤の反復投与による抗第 VIII 因子同種抗体, いわゆるインヒビター発生の問題が挙げられるが, インヒビター患者の治療を含めた臨床は別稿で述べたい。

#### (2) 持続輸注 (continuous infusion) 療法<sup>26)</sup>

重篤な出血や手術など活性レベルを一定以上に維持することが必要な場合は第 VIII 因子製剤の持続輸注療法も考慮される。はじめに, bolus shot で 50 単位/kg の第 VIII 因子製剤を静注した後, 2.5~5.0 単位/kg/時間の投与速度で持続投与することによって第 VIII 因子活性を 80~100% に維持する。理論的には持続投与速度 (単位/kg/時間) は体重当たりの初回投与量 (単位) ×  $\ln 2$  / 半減期 (時間) で求められる ( $\ln 2 = 0.69314$ ) が, 半減期には個人差があることから, 実際には第 VIII 因子活性レベルをモニタリングして調整する必要がある。

#### (3) 定期的予防輸注療法

頻回に同じ関節に出血して機能障害が進展し, 日常生活が大きく制限を受けるおそれのある場合あるいは関節や筋肉内出血後のリハビリテーションで再出血を防ぐ目的の場合などには定期的に製剤の予防投与を行うことがある。実際には第 VIII 因子製剤 10~20 単位/kg の週 2~3 回の定期投与を行うことが多いが, 反復投与による精神・身体的苦痛およびインヒビターの発生の危険性などデメリットも十分考慮した上で慎重に適応を決める必要がある。

#### (4) 家庭輸注療法 (自己注射療法)<sup>27)</sup>

本療法は早期に治療を開始することにより止血効果を高めるのみならず, 反復する関節出血による機能障害の進展を防止し, 医療機関への通院による時間的・経済的負担を軽減するメリットがある。ただし, 前もって施行者である患者本人もしくは家人に対して, 投与方法について十分な説明を行った上, 習熟するまで医師立ち会いのもと何度か練習させることが必要である。止血効果の乏しい場合は, 投与方法に問題があったり, インヒビターが発生している可能

表3 血友病の各種出血症状に対する補充療法の基本指針<sup>25)</sup>(奈良医大小児科)

出血症状	目標とする初回 第 VIII 因子レベル	1日投与回数	投与期間
皮下出血, 鼻出血, 歯肉出血	軽度	10~20%	1 1~2日
	重度	20~40%	1~2 1~3日
関節内出血, 筋肉内出血	軽度	20~40%	1 1~3日
	重度	40~60%	1~2 3~5日 以後漸減し, 計 5~7日
血尿	40~60%	1	1~3日
消化管出血, 頸部出血	60~100%	1~2	3~5日 以後漸減し, 計 5~7日
頭蓋内出血, 腹腔内出血	80~100%	2	5~7日 以後漸減し, 計 7~10日
拔牙	60~100%	1~2	3~5日 以後漸減し, 計 5~7日
小手術	60~100%	1~2	3~5日 以後漸減し, 計 5~7日
大手術	80~100%	2	7~10日 以後漸減し, 計 10~14日

性もあるので, 必ず受診するように指導する。

### 2) デスマプレシン静注療法

軽症もしくは中等症患者の軽度の出血症状に用いる。酢酸デスマプレシン (DDAVP) を投与すると内因性の第 VIII 因子が放出されて 30 分~1 時間後には第 VIII 因子活性が 1.5~6 倍上昇する。その後, 第 VIII 因子活性は徐々に低下し, 24 時間後には前値に戻る。症例によって効果に差があるため, 可能であればあらかじめ非出血時に投与試験を行い, 第 VIII 因子活性の上昇を確認しておくことが望ましい。通常, 酢酸デスマプレシン 0.2~0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を約 20 ml の生理食塩水で希釈し 10~20 分かけて緩徐に静注する。副作用として顔面紅潮やのぼせ, 熱感, 水中毒, 口渇, 頭痛などがみられることがある。

### 3) 将来の展望<sup>28)</sup>

現在市販されている血漿由来製剤はいずれも純度が高く加熱処理や界面活性剤を用いた不活化処理により安全性はきわめて高くなっている。しかし, ヒトパルボウイルス B 19 や A 型肝炎ウイルス, プリオンについてはこれらの処理では完全に不活化が困難である。そのため分子生物学的方法を用いるなどスクリーニング体制を強化したり, 献血者からのプール血漿のサイズを小さくするなどの試みがなされている。一方, 遺伝子組換え型製剤には安定化剤として, ヒト血清アルブミンが添加されており, 完全にヒト血液からの感染を否定できない。そのため次世代の第 VIII 因子製剤としていわゆるアル

ブミン無添加の遺伝子組換え型製剤が開発され, わが国でも臨床試験が終了している。

このように今後もより安全な製剤の開発が進むものと思われるが, 血友病治療の次なる目標として現在欧米を中心に遺伝子治療の研究・開発が精力的に進められており, 近い将来, 実用化される日が来るものと期待される。

## 12. 解析・診断施設

前述のように血友病 A の診断は一般の施設で十分可能である。第 VIII 因子抗原量の測定については最近キット (Asserachrom VIII C: Ag (Diagnostica Stago 社, France)) が市販された。VWD type 2 N との鑑別に必要な VWF/第 VIII 因子結合能の測定は主に当教室で行っている。遺伝子診断は当教室以外では東京医大臨床病理, 名古屋大学第一内科などで行われている。

## 文 献

- 1) 吉岡 章: 血友病, 最新内科学大系 21. 中山書店 185-200, 1992.
- 2) 福井 弘: 血友病の歴史と疫学. 小児内科 23: 161-165, 1991.
- 3) Brinkhous KM: A short history of hemophilia, with some comments on the word "hemophilia", in Brinkhous KM, Hemker HC (eds): Handbook



- of Hemophilia, part 1. Amsterdam, Excerpta Medica, 3-20, 1975.
- 4) Forbes CD: The early history of hemophilia, in Forbes CD, Aledort SL, Madhok R (eds): hemophilia, 1st ed. London, Chapman & Hall Medical 3-6, 1997.
  - 5) Otto JC: An account of an haemorrhagic disposition existing in certain families. Med Repository 6: 1-4, 1803.
  - 6) Hay J: Account of a remarkable haemorrhagic disposition, existing in many individuals of the same family. New Engl J Med Surg 2: 221-225, 1813.
  - 7) Hopff F: Ueber die Haemophilie oder die erbliche Anlage zu tödtlichen Blutungen. Inaugural-Abhandlung. Becker CW, Würzburg, 1828.
  - 8) Wright AE: On the method of determining the condition of blood coagulability for clinical and experimental purposes and on the effects of administration of calcium salts in haemophilia and actual or threatened haemorrhage. Brit Med J 2: 223-225, 1893.
  - 9) Addis T: The pathogenesis of hereditary haemophilia. J Path Bact 15: 427-452, 1911.
  - 10) Aggeler PM, White SG, Glendening MB, Page EW, Leake TB, Bates G: Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency: a new disease resembling hemophilia. Proc Soc Exp Biol Med 79: 692-694, 1952.
  - 11) Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey C, O'Brien JR: Christmas disease. A condition previously mistaken for haemophilia. Brit Med J 2: 1378-1382, 1952.
  - 12) Cramer R, Fluckiger P, Gasser C, Koller F, Loeliger EA, Matter M: Hemophilia B. Two cases of hereditary hemophilia due to a deficiency of a new clotting factor (Christmas factor). Acta Haematol 10: 65, 1953.
  - 13) Soulier JP, Larrieu JM: Differentiation of hemophilia into two groups. A study of thirty-three cases. New Engl J Med 249: 547, 1953.
  - 14) 弘田 長: 出血病患者の実験. 東京医学会雑誌 3: 357-361, 1889.
  - 15) 山下辨治郎: 血友病の一例. 成医会月報 243: 13-18, 1902.
  - 16) Yoshida K: Hemophilia and related diseases. Acta Haem Jap 24: 109-140, 1961.
  - 17) 福武勝幸, 白幡 聡, 瀧 正志: 血液凝固異常症全国調査報告書 9-17, 1997.
  - 18) 中 宏之, 吉岡 章: 遺伝子診断; 血友病-最近の進歩. 血液・腫瘍科 38: 251-258, 1999.
  - 19) Gitchier J, Wood WI, Tuddenham DGD, Shuman MA, Goralka TM, Chen EY, Lawn RM: Detection and sequence of mutations in the factor VIII gene of haemophiliacs. Nature 315: 427-430, 1985.
  - 20) 吉岡慶一郎: 血友病の臨床像, 血友病. 西村書店 126-152, 1993.
  - 21) 西野正人, 吉岡 章: 血友病 A と Normandy 型 von Willebrand 病. 血液・腫瘍科 30: 92-101, 1995.
  - 22) 田中一郎, 吉岡 章: 血友病の出生前診断. 小児科診療 12: 2065-2070, 1995.
  - 23) Yoshiya H, Kamisue M, Adachi T, Fukui H: Hemophilia A in a woman with female sex-chromosome. J Nara Med Ass 20: 559-567, 1969.
  - 24) 田中一郎, 吉岡 章, 西村拓也, 中井寛明, 中 寛幸, 宮田茂樹, 澤本好克, 久世晋徳, 神末政樹, 丸山立憲, 福井 弘: 女性血友病 A の 2 幼児例. 日小血会誌 3: 173-178, 1989.
  - 25) 田中一郎, 吉岡 章: 血液・造血管疾患の薬物治療; 血友病. 医学と薬学 40: 448-453, 1998.
  - 26) 腰原公人, 新井盛夫, 天野景裕, 高橋陽子, 吉田信一, 荻原 剛, 山元泰之, 小池克昌, 福江英尚, 福武勝幸: モノクローナル抗体精製第 VIII 因子製剤の持続投与による血友病 A 患者の止血管理. 血拴止血誌 7: 21-28, 1996.
  - 27) 川上 清: 血友病患児の家庭治療(home infusion) 小児内科 23: 227-231, 1991.
  - 28) 嶋 緑倫, 吉岡 章: 血漿蛋白製剤の現状と展望; 第 VIII 因子製剤. Biomedical Perspectives 8: 99-106, 1999.