

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

栓友病の新生児期からの効果的診断法と治療管理法の確立に関する研究

金子 政時 宮崎大学医学部生殖発達医学講座産婦人科学分野 准教授

研究要旨

栓友病を新生児期に効果的に診断し、治療を効果的に行うために、血栓性素因をもつ母体の効率的なスクリーニング法の確立が必要である。今回、母体合併症とプロテイン C およびプロテイン S のそれぞれの活性値、抗原量との関係を明らかにすることを目的とした。重症妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延児の母体、先天性アンチトロンビンⅢ欠損症、妊娠初期に脳梗塞の既往のある妊婦をハイリスク妊娠として設定して、後方視的にプロテイン C およびプロテイン S のそれぞれの活性値、抗原量との関係を調べた。重症 IUGR を合併した妊婦以外では、プロテイン S 活性と抗原量の低下を認めた。しかしながら、妊娠中はこれらの値が低下することが知られていることから生理的な変化とも考えられる。さらなる検討症例の集積が必要である。

A. 研究目的

栓友病を新生児期に効果的に診断し、治療を効果的に行うために、血栓性素因をもつ母体の効率的なスクリーニング法を確立する必要がある。今回母体合併症とプロテイン C およびプロテイン S のそれぞれの活性値、抗原量との関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

重症妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延児の母体、先天性アンチトロンビンⅢ欠損症、妊娠初期に脳梗塞の既往のある妊婦を対象に、対象妊婦の妊娠中のプロテイン C、プロテイン S 活性値および新生児所見について後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、後方視的研究であり、医学的な見地から測定の意義を考え、妊婦への説明後に採血した。結果の公表については、匿名とし、本人同定ができないように配慮することで、妊婦の同意を得た。

C. 研究結果

2 年間に、先天性 ATⅢ欠損症(n=1)、重症 PIH(n=1)、重症 IUGR 母体(n=1)、妊娠初期の脳梗塞妊婦(n=1)に対して、プロテイン C およびプロテイン S の活性値と抗原量を測定した。結果は、表1に示す。先天性 ATⅢ欠損症、重症 PIH(n=1)および妊娠初期の脳梗塞の妊婦において、プロテイン S の活性および抗原量の低下を認めた。一方、重症 IUGR 母体においては、プロテイン C およびプロテイン S の活性および抗原量の低下を認めなかった。妊娠初期の脳梗塞を発症した妊婦は、現在妊娠中であるが、その他の出生した児の全てにおいて、頭蓋内出血等のエピソードはみられなかった。

(表 1)

No	合併疾患	測定回数(例)	PC活性(%)	PC抗原量(%)	PS活性(%)	PS抗原量(%)	分娩週数	出生体重
1	ATⅢ欠損症	29	88	102	29	61	37	2318
2	重症PIH	27	81	74	34	38	29	850
3	重症IUGR	21	70	81	96	86	28	438
4	脳梗塞	29	137	130	32	50	妊娠中	

妊娠初期の脳梗塞を発症した妊婦においては、遺伝性栓友病のハイリスクと考えられるために以下に詳細な経過を付す。

症例提示

32歳 未経産、既往歴:Basedow病 甲状腺全摘術、家族歴:特記事項なし。生活歴:喫煙なし。

妊娠9週に右下肢の痺れが出現し、同時に見えにくさを自覚。2日後に右上肢の痺れが出現。3日後に、頭部MRI検査を施行し、右視床から内包後脚にかけて1.5cm大のT2W1,DWI高信号域を認めた。入院の上、補液とグリセオール治療が開始された。翌日、本学内科に転院となる。入院時に、右上下肢の感覚障害と右下肢の脱力を認めた。脳梗塞と診断し、バイアスピリン内服を開始した。不整脈なし。同時期に当科に紹介となった。

検査成績

(妊娠11週)

APS関連の自己抗体陰性。

ATⅢ活性 82%、プラスミノーゲン 107%、
プロテインS活性 38%(正常値60-150)、
プロテインC活性 125%(正常値54-146)、
血小板数20.6万、TAT 1.0 ng/ml(正常)

(妊娠29週)

プロテインS抗原 50%、プロテインS活性
32%、プロテインC抗原 137%、プロテイン
C活性 130%、ヘパプラスチンテスト 150%、
PIVKA-II 41 μU/ml。

D. 考察

我々の施設で管理した4妊婦のプロテインS抗原、プロテインS活性、プロテインC抗原、プロテインC活性値を示した。重症IUGRを合併した妊婦以外では、プロテインS活性と抗原量の低下を認めた。しかしながら、妊娠中はこれらの値が低下することが知られていることから生理的な変化とも考えられる。

栓友病を新生児期に効果的に診断し、治療を効果的に行うために、血栓性素因をもつ母体の効率的なスクリーニング法を確立することは臨床上有意義である。これに対し

てプロテインS抗原、プロテインS活性、プロテインC抗原、プロテインC活性値をもってスクリーニングすることは、妊娠中の生理的変動が知られていることから実用的ではないと考えられる。別の方法として、妊娠高血圧症等の妊娠合併症、子宮内胎児発育遅延、深部静脈血栓症等の血栓症、血栓症の家族歴等を有する妊婦をハイリスク妊婦として、プロテインS抗原、プロテインS活性、プロテインC抗原、プロテインC活性値を測定する方法が考えられるが、その有効性に関しては今後の検討課題である。

E. 結論

重症妊娠高血圧症、ATⅢ欠損症、妊娠初期脳梗塞発症妊婦においては、妊娠中のプロテインS活性および抗原量の低下を認めた。今後は、症例数を増やして母体基礎疾患とプロテインS抗原、プロテインS活性、プロテインC抗原、プロテインC活性値との関連を明らかにしていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

新生児の血栓症の病因・病態に関する研究

高橋 幸博 奈良県立医科大学附属病院総合周産期母子医療センター
新生児集中治療部門 教授
川口 千晴 市立奈良病院小児科 医長

研究要旨

我国での新生児の血栓症の病因・病態を把握し、その発症予防と早期診断、有効な治療法を開発する。また、合併症でもある血栓症後症候群の本邦での実態、治療および長期予後についても明らかにする。

A.研究目的

我国での新生児の血栓症の病因・病態を把握し、その発症予防と早期診断、有効な治療法を開発するため、全国の新生児医療機関の協力を得て、新生児の血栓症のわが国での実態について疫学調査を行った。

B.研究方法

全国の新生児医療機関にアンケート調査用紙を送付し、新生児期に発症した血栓症の考えられる誘因、発症部位、診断法、治療、予後について回答を求めた。
(倫理面への配慮)

厚生労働省の倫理指針の連結不可避非匿名化の疫学調査に準じ、本学の倫理委員会の承認を得て調査した。

C.研究結果

調査機関は2005年1月から2009年5月までの5年間で、過去に実施した1991年1月から2003年12月までの5年間の調査と比較した。発症頻度は、今回109,596例中69例、0.063%で過去に実施した調査での115,298例中36例、0.031%と比較すると、発症例は2倍に増加したが、先天性(遺伝性)血栓症の発症数には変化が見られなかった。しかし、中心静脈カテーテルや新生児仮死

が誘因と考えられた二次性の血栓症は増加していた。先天的(遺伝的)血栓性疾患は過去の調査で3名、今回の調査でも3名で、ともに先天性プロテインC欠乏症であった。

D.考察

本邦での新生児の血栓症の発症頻度は、欧米と比較し低値であった。2011年にJournal of Thromb & Haemostに報告されて成人対象で血栓症の世界比較でも、東洋人の血栓症の発症頻度が欧米Caucasianと比較し低値であるとの成績を支持するもので、血栓症の発症には人種的要因が影響していると考えられる。また、二次的血栓症の要因である中心静脈カテーテルや新生児仮死に対しては、発症予防に繋がられる可能性がある。遺伝的血栓症の頻度は低いものの、過去の調査、今回の調査でもプロテインC欠乏症が重要な疾患であることが、あらためて確認された。また、研究協力者の川口が、日本小児血液学会で自験例の血栓症の報告で、プロテインCの一過性欠乏症でも血栓症を発症することを示した。したがって、新生児の血栓症に対する抗血栓因子の関与を考える上で、プロテインCは、遺伝的な要因も含めさらに研究する必要がある。今回の調査で、治療に関しては、過去の調査と比較し、血栓溶解薬(tPA)など、積極的治療

法が用いられるようになってきた。しかし、有効性や安全性について、新生児での検討が少なく、また、発症誘因として、中心静脈カテーテルの管理と抗血栓予防対策、新生児仮死の発生予防と蘇生法の普及も重要である。

E. 結論

1. 日本人の新生児の血栓症の発症頻度は欧米人の新生児より低い。
2. 中心静脈カテーテルや新生児仮死に合併した二次性の血栓症が増加してきている。
3. 遺伝性血栓症の発症頻度の増加は見られないが、プロテイン C 欠乏症が最も多く、一過性のプロテイン C 欠乏症でも血栓症を発症する。

表. 第1回および第2回調査結果

	第1回調査	第2回調査
調査対象期間	1999年1月～ 2003年12月 (5年間)	2005年1月～ 2009年12月 (5年間)
全入院数	115,298例	109,596例
血栓症 (発症率)	36例(0.031%)	69例(0.063%)
遺伝性 血栓症	3例(8.3%; 3例 /36例)	3例(4.3%; 3例 /69例)
プロテイン C 欠乏症	3例	3例

今後の研究計画

1. 先天性プロテイン C 患者妊婦(ヘテロ接合体)から出生した児のプロテイン C 活性と臨床像との関連を調査する。
2. NICU 入院児の止血検査に提出された残余血でのプロテイン C 活性を測定し、臨床像と一過性プロテイン C 欠乏症との関連性を調査する。
3. 合併症でもある血栓症後症候群の本邦での実態、治療および予後を調査する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川口千晴, 高橋幸博: 本邦における新生児血栓症の最近の動向 2004 年度全国調査との比較. 日本産婦人科・新生児血液学会雑誌. 2012 21 巻 2 号 5-13. (印刷中)

2. 学会発表

- 1) Kawaguchi C, Takahashi Y: A recent national survey of neonatal thrombosis in Japan. Comparison with mailing Questionnaires in 2004 in Japan. XXIII Congress of the Society on Thrombosis and Haemostasis. Kyoto, 2011.7.23-28.

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

小児血栓症の疫学に関する研究

石黒 精 国立成育医療研究センター教育研修部・血液内科 部長
瀧 正志 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科 教授

研究要旨

新生児血栓症(プロテイン C, プロテイン S 及びアンチトロンビン異常症)を含む小児血栓症の全国調査成績を報告する。

A. 研究目的

小児において血栓症は少ないといわれ、その実態は長らく不明であった。近年、新生児や小児の集中治療の分野を中心に報告例が散見されるようになってきた。カナダ、オランダ、ドイツからはまとまった調査結果が報告されている。血栓症やその基礎となる栓有病の有病率は、FV Leiden が東アジアでは見られないように、人種によって異なっているとされている。わが国の新生児を含む小児全体の血栓症に関する診療体制の構築は、急務といえるが、実態はほとんど明らかになっていない。小児の血栓症に関する診療状況を把握して基礎資料を作成することを目的とする。

B. 研究方法

アンケート調査は 2006 年から 2010 年の 5 年間に発症した血栓症を対象にした。小児科学会研修指定病院の責任者 520 人、および小児血液学会、小児循環器学会、小児腎臓学会、小児リウマチ学会・小児神経学会の評議員 771 人に、アンケートを発送した。その結果、720 通が返送され、660 人と予想以上多くの小児血栓性疾患の患者の存在が判明した。詳細な情報を得るためにさらに 203 通の二次アンケート調査を送付した。144 通が返送され、338 人が解析対象となった。

(倫理面への配慮)

「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して行った。調査に際し、対象施設の管理者宛に調査協力に関する説明書を送付して理解を図り、同意を得た。個人情報の保護のために、アンケートは匿名かつ連結不可能にした。結果は研究の目的に限定し、対象者の個人情報は一切公表しない。調査用紙は研究報告書が完成したら破棄する。

C. 研究結果

338 例の内訳は、先天性栓有病が 70 人、後天性の基礎疾患を持つ者が 268 人であった。このうち、成人例、誤診例、家族歴から診断されたものの血栓症がない者を除外した結果、301 人が最終的に解析対象となった。その内訳は、先天性栓有病が 48 人、後天性の基礎疾患を持つ者が 253 人であった。

図. Age distribution of patients with TE

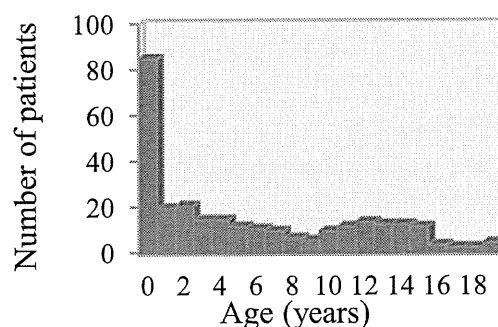


表. Congenital thrombophilia

	Total numbe rs (%)	M/F	Deaths caused by TE	Recurrent TE
Protein C	22 (46)	9/13	1	10
Protein S	7 (15)	4/3	0	3
Antithrombin	5 (10)	3/2	0	1
ADAMTS13	5 (10)	1/4	0	3
Others	9 (19)	2/7	0	5

男女比は 1:1 であった。年齢分布を図に示す、1歳未満が 29%ともっとも多く見られた。血栓症が直接の死因であったのは 10 人であった。また、先天性栓有病の詳細を表に示す。また、後天性の基礎疾患としては、溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病、先天性心疾患、中心静脈カテーテルが多く認められた。再発例は先天性栓有病では 48 人中 22 人、後天性の基礎疾患を持つ者では 253 人中 29 人と、先天性栓有病で有意に多く見られた ($p < 0.0001$)。

D. 考察

本研究はアジア人を対象にした初めての小児血栓症の包括的調査である。その結果、301 人の血栓症を発症した小児の存在が明らかになった。このうち、新生児、乳児は 29%を占めて最多であった。再発例は先天性栓有病では後天性の基礎疾患を持つ者に比較して有意に多く見られた。

新生児を含む小児の血栓症は、当初の予想以上に多く存在していることが明確に示された。死亡率や再発率が高いことから、今後、最適な予防法や治療法を開発する必要があると考えられる。他施設共同研究によって明らかにしてゆく必要がある。

E. 結論

新生児を含む小児血栓症の全国調査成

績を報告した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nomura O, Ishiguro A, Maekawa T, Nagai A, Kuroda T, Sakai H: Antibody administration can be an independent risk factor for therapeutic delay of pediatric acute appendicitis. *Pediatr Emerg Care*. (in press).
- 2) Kemmotsu Y, Saji T, Kusunoki N, Tanaka N, Nishimura C, Ishiguro A, Kawai S: Serum adipocytokine profiles in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2011 (Epub ahead of print).
- 3) 石黒 精: 血友病における抗第Ⅷ因子同種抗体の出現と消失の免疫学的機序. 日臨免誌. (印刷中)
- 4) 長岡 慶, 石黒 精, 阪井裕一: 診察技法・処置法, 輸液. 小児科診療ガイド. 遠藤文夫(編), 中山書店, 東京 (印刷中)
- 5) 奥田美津子, 石黒 精: 診察技法・処置法, 輸血. 小児科診療ガイド. 遠藤文夫(編), 中山書店, 東京 (印刷中)
- 6) 石黒 精: 四肢痛・骨痛・関節痛. 小児科臨床ピクシス 23 症状からみた検査の進め方と解釈. 石井栄三郎(編), p44-48, 中山書店, 東京, 2011.
- 7) 境野高資, 石黒 精, 本間多恵子, 伊藤友理枝, 余谷暢之, 伊藤友弥, 植松悟子, 北岡照一郎, 辻 聡, 阪井裕一: 小児病院ERを受診した非キャリアオーバー成人患者 188 症例の検討. 日児救急誌. 2011 10(3): 366-70.
- 8) 辻 聡, 上村克徳, 池山由紀, 小原崇一郎, 羽鳥文麿, 石黒 精, 阪井裕一: 小児の腰椎穿刺におけるremoval法の検討. 日児誌. 2011 115(6):1050-4.
- 9) 瀧 正志: 小児科で遭遇する出血性/血栓性疾患 わかりやすい血栓と止血の臨床. 南江堂(日本血栓止血学会編集), p32-35, 2011.
- 10) 長江千愛, 瀧 正志: I. 症候からみる臨床検査の進めかた 血栓傾向 小児科診療 2011 年増刊号 こどもの臨床検査—症候から診断・治療へ. 74 Suppl:140-7, 診断と治療社, 2011.
- 11) 庄司朋子, 長江千愛, 山下敦己, 武藤真二, 浅原美恵子, 木下明俊, 瀧 正志: 血小板2次凝集欠如およびvon Willebrand病type2Aを伴った本態性血小板血症の1男児例. 日小血会誌. 2011 25(2):102-6.
- 12) 山下敦己, 長江千愛, 庄司朋子, 武藤真二, 吉川喜美枝, 脇坂宗親, 北川博昭, 瀧 正志: 乳幼児の重症型血友病患者に対する中心静脈カテーテル(CVADs)の使用経験. 日小血会誌. 2011 25(3):123-9.
- 13) 荒木耕生, 高原麻理子, 康井洋介, 井出義

顯, 山本敬一, 三春昌嗣, 土橋隆俊, 前田潤, 山岸敬幸, 高橋孝雄, 瀧 正志: 大動脈弁下部狭窄により生じた後天性von Willebrand病の1例. 日小血会誌. 2011 25:201-5.

2. 学会発表

- 1) Ishiguro A, Taki M, Manabe A, Ogawa C, Shima M: The first national survey of pediatric thrombosis in Japan. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Kyoto, 2011.7.23-28.
- 2) Ishiguro A, Taki M, Manabe A, Ogawa C, Nakadate H, Shima M: The first national survey of thrombotic disorders in Japanese children. 第73回日本血液学会総会. 名古屋, 2011.10.16.
- 3) Ogawa C, Manabe A, Ohara A, Ishiguro A: Survey of supportive therapy for coagulation disorder during L-asparaginase (L-asp) therapy in Japan. 第73回日本血液学会総会. 名古屋, 2011.10.15.
- 4) Nakadate H, Ishiguro A, Sakai H: Teaching simulation software of blood coagulation factor VIII activity for hemophilia patients. 第73回日本血液学会総会. 名古屋, 2011.10.14.
- 5) Nakadate H, Ishiguro A, Sakai H: Sports activities with prophylactic therapy can enhance QOL of hemophilic children. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Kyoto, 2011.7.28.
- 6) Ogawa C, Manabe A, Ohara A, Ishiguro A: The survey of supportive therapy for coagulation disorder during L-asparaginase (L-asp) therapy in Japan. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Kyoto, 2011.7.25.
- 7) 余谷暢之, 石黒 精, 永井 章, 小穴慎二, 阪井浩一: 当院で8年間にみられたビタミンK欠乏に伴う乳児頭蓋内出血症例の検討. 第114回日本小児科学会学術集会総会. 東京, 2011.8.12.
- 8) Tatsunami S, Mimaya J, Shirahata A, Taki M: 2010 update on the number of patients with coagulation disorders in Japan. 第73回日本血液学会総会. 名古屋, 2011.10.16.

G. 知的所有権の取得状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
嶋 緑倫	血友病、 von Willebrand病	日本血液学会	血液専門医 テキスト	南江堂	東京	2011	386-389 391-393
嶋 緑倫	後天血友病・後天性von Willebrand病の診断と治療	日本血栓止血 学会	わかりやすい 血栓と止血の臨床	南江堂	東京	2011	91-95
瀧 正志	小児科で遭遇する 出血性/血栓性疾患	日本血栓止血 学会	わかりやすい 血栓と止血の臨床	南江堂	東京	2011	32-35
長岡 慶, 石黒 精, 阪井裕一	診察技法・処置法, 輸液	遠藤文夫	小児科診療ガイド	中山書店	東京		印刷中
奥田美津子, 石黒 精	診察技法・処置法, 輸血	遠藤文夫	小児科診療ガイド	中山書店	東京		印刷中
石黒 精	四肢痛・骨痛・関節痛	石井栄三郎	小児科臨床ピクシス23 症状からみた検査の 進め方と解釈	中山書店	東京	2011	44-48

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nanishi E, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Ihara K, Takada H, Shima M, Hara T	Complete immunotolerance induction after FEIBA prophylaxis in a hemophilia A patient with high-titer inhibitor.	Haemophilia		in press	2012
Kinjo T, Ohga S, Ochiai M, Honjo S, Tanaka T, Takahata Y, Ihara K, Hara T	Serum chemokine levels and developmental outcome in preterm infants.	Early Hum Dev	6	439-43	2011
Kusuda T, Hikino S, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, Tokunaga S, Ihara K, Hata Y, Hara T	Genetic variation of vascular endothelial growth factor pathway does not correlate with the severity of retinopathy of prematurity.	J Perinatol	31	246-50	2011
Kitajima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Yoshida T, Kusuhara K, Hara T	Differential transmission & postnatal outcome in triplets with congenital cytomegalovirus infection.	Pediatr Development Pathol		in press	
Eljaafari FM, Takada H, Tanaka T, Doi T, Ohga S, Hara T	Potent induction of IFN- γ production from cord bloodNK cells by the stimulation with single-strand RNA.	J Clin Immunol		in press	2011
Kitajima J, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Hara T	Serum prohepcidin concentrations at birth and 1 month after birth in premature infants.	Pediatr Blood Cancer	56(2)	267-72	2011

Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M	A putative inhibitory mechanism in the tenase complex responsible for loss of coagulation function in acquired hemophilia A patients with anti-C2 autoantibodies.	Thrombosis and Haemostasis	107 (2)	Epub ahead of print	2012
Soeda T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M	Interactions between residues 2228-2240 within factor VIIa C2 domain and factor IXa Gla domain contribute to propagation of clot formation.	Thromb Haemost	106 (5)	893-900	2011
Ogiwara K, Nogami K, Shima M	Factor VIII activation by factor VIIa analog (V158D/E296V/M298Q) in tissue factor-independent mechanisms.	Thromb Haemost	106 (4)	665-674	2011
Nogami K, Ogiwara K, Matsumoto T, Nishiya K, Takeyama M, Shima M	Mechanisms of human neutrophil elastase-catalysed inactivation of factor VIII(a).	Thrombosis and Haemostasis	105 (6)	968-80	2011
Yada K, Nogami K, Ogiwara K, Shibata M, Shima M	Effects of anti-factor VIII inhibitor antibodies on factor VIIa/tissue factor-catalysed activation and inactivation of factor VIII.	Thrombosis and Haemostasis	105 (6)	989-98	2011
Kasuda S, Tatsumi K, Sakurai Y, Kato J, Taminishi S, Takeda T, Ohashi K, Okano T, Hatake K, Shima M	Expression of coagulation factors from murine induced pluripotent stem cell-derived liver cells.	Blood Coagulation and Fibrinolysis.	22(4)	271-9	2011
Hayashi T, Sakurai Y, Fukuda K, Yada K, Ogiwara K, Matsumoto T, Yoshizawa H, Takahashi Y, Yoshikawa Y, Hayata Y, Taniguchi S, Shima M	Correlations between global clotting function tests, duration of operation, and postoperative chest tube drainage in pediatric cardiac surgery.	Paediatric Anaesthesia	21(8)	865-71	2011
Asanoma K, Kubota K, Chakraborty D, Renaud SJ, Wake N, Fukushima K, Soares MJ, Rumi MA	SATB homeoboxproteins regulate trophoblast stem cell renewal and differentiation.	J Biol Chem	287 (3)	2257-68	2012
Fukushima K, Tsukimori K, Li D, Takao T, Morokuma S, Kato K, Seki H, Takeda S, Matsumura S, Wake N	Effect of transient TCDD exposure on immortalized human trophoblast-derived cellines.	Hum Exp Toxicol		Epub ahead of print	2011
Fukushima K, Fujiwara A, Anami A, Fujita Y, Yumoto Y, Sakai A, Morokuma S, Wake N	Cervical length predicts placental adherence and massive hemorrhage in placenta previa.	J Obstet Gynaecol Res	38(1)	192-7	2012
Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M	Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease.	Environ Int	38(1)	79-86	2012
Fukushima K, Morokuma S, Tsukimori K, Murata M, Wake N	Blood pressure measurements within the JNC7 pre-hypertensive range after 32 weeks of gestation are a risk factor for decreased fetal growth.	Hypertens Res	35(1)	128-30	2012
Hidaka N, Yamanaka Y, Fujita Y, Fukushima K, Wake N	Clinical manifestations of pregnancy in patients with Takayasu arteritis: experience from a single tertiary center.	Arch Gynecol Obstet	285 (2)	377-85	2012

Takao T, Asanoma K, Kato K, Fukushima K, Tsunematsu R, Hirakawa T, Matsumura S, Seki H, Takeda S, Wake N	Isolation and characterization of human trophoblast side-population (SP) cells in primary villous cytotrophoblastsand HTR-8/SVneo cell line.	PLoS One	6(7)	e21990	2011
Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Fukushima K, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Wake N, Furue M	Comparison of the concentrations of polychlorinated biphenylsand dioxins in mothers affected by the Yusho incident and their children.	Chemosphere	84(7)	928-35	2011
Fukushima K, Morokuma S, Fujita Y, Tsukimori K, Satoh S, Ochiai M, Hara T, Taguchi T, Wake N	Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis.	Early Hum Dev	87(8)	571-5	2011
Li X, Morokuma S, Fukushima K, Otera Y, Yumoto Y, Tsukimori K, Ochiai M, Hara T, Wake N	Prognosis and long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated twin-to-twin transfusion syndrome.	BMC Pregnancy Childbirth	11	32	2011
Fukushima K, Murata M, Tsukimori K, Eisuke K, Wake N	8-Hydroxy-2-deoxyguanosine staining in placenta is associated with maternal serum uric acid levels and gestational age at diagnosis in pre-eclampsia.	Am J Hypertens	24(7)	829-34	2011
Nomura O, Ishiguro A, Maekawa T, Nagai A, Kuroda T, Sakai H	Antibody administration can be an independent risk factor for therapeutic delay of pediatric acute appendicitis.	Pediatr Emerg Care		in press	
Kemmotsu Y, Saji T, Kusunoki N, Tanaka N, Nishimura C, Ishiguro A, Kawai S	Serum adipocytokine profiles in Kawasaki disease.	Mod Rheumatol		Epub ahead of print	2011
Katsumata N, Ishiguro A, Watanabe H	Fabry Disease Superimposes doo Overt Autoimmune Hypothyroidism.	Clin Pediatr Endocrinol	20(4)	95-98	2011
松永友佳, 山本順子, 大賀正一, 横田千恵, 高橋保彦, 末延聡一, 浦田美秩代, 栢森裕三, 康 東天, 原 寿郎	臀部血管腫に伴うKasabach-Merritt症候群を疑われた新生児プロテインC欠損症の1例.	日本小児皮膚科学会雑誌		印刷中	2011
北島順子, 金城唯宗, 大賀正一, 落合正行, 井上普介, 楠田 剛, 井原健二, 原 寿郎	新生児における鉄恒常性とヘプシジン.	産婦人科新生児血液学会雑誌	20巻	103-11	2011
川口千晴, 高橋幸博	本邦における新生児血栓症の最近の動向 2004年度全国調査との比較.	日本産婦人科・新生児血液学会雑誌	21巻2号	5-13 (印刷中)	2012
長江千愛, 瀧 正志	I.症候からみる臨床検査の進めかた血栓傾向.	小児科診療	Vol. 74(増刊号)	140-147	2011

庄司朋子, 長江千愛, 山下敦己, 武藤真二, 浅原美恵子, 木下明俊, 瀧 正志	血小板2次凝集欠如およびvon Willebrand病 type2A を伴った本態性血小板血症の1男児例.	日小血会誌	25(2)	102-106	2011
山下敦己, 長江千愛, 庄司朋子, 武藤真二, 吉川喜美枝, 脇坂宗親, 北川博昭, 瀧 正志	乳幼児の重症型血友病患者に対する中心静脈カテ ーテル(CVADs)の使用経験.	日小血会誌	25(3)	123-129	2011
荒木耕生, 高原麻理子, 康井洋介, 井出義顕, 山本敬一, 三春昌嗣, 土橋隆俊, 前田潤, 山岸敬幸, 高橋孝雄, 瀧 正志	大動脈弁下部狭窄により生じた 後天性von Willebrand 病の1例.	日小血会誌	25	201-205	2011
辻祐一郎, 村田敬寛子, 渡辺 博, 新保敏和, 石黒 精, 島津光伸	Lowe症候群の1例. —OCRL-1遺伝子解析と20年の臨床経過—	日児腎誌	24(2)	37-43	2011
石黒 精	血友病における抗第VIII因子同種抗体の出現と消失の 免疫学的機序.	日臨免誌	34(6)	476-484	2011
境野高資, 石黒 精, 本間多恵子, 伊藤友理 枝, 余谷暢之, 伊藤友弥, 植松悟子, 北岡照一郎, 辻 聡, 阪井裕一	小児病院ERを受診した非キャリアオーバー成人患者 188症例の検討.	日児救急	10(3)	366-370	2011
辻 聡, 上村克徳, 池山由紀, 小原崇一郎, 羽鳥文麿, 石黒 精, 阪井裕一	小児の腰椎穿刺におけるremoval法の検討.	日児誌	115 (6)	1050- 1054	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

臀部血管腫に伴う Kasabach-Merritt 症候群を疑われた 新生児プロテイン C 欠損症の 1 例

松永 友佳*¹・山本 順子*^{1*2}・大賀 正一*^{1*3}・横田 千恵*²
高橋 保彦*²・末延 聡一*⁵・浦田美秩代*⁴・栢森 裕三*⁴
康 東天*⁴・原 寿郎*¹

A neonatal inherited protein C deficiency first suspected of
having gluteal hemangioma and Kasabach-Merritt syndrome

Yuka MATSUNAGA *¹, Junko YAMAMOTO *^{1*2}, Shouichi OHGA *^{1*3}, Chie YOKOTA *²,
Yasuhiko TAKAHASHI *², Souichi SUENOBU *⁵, Michiyo URATA *⁴, Yuzo KAYAMORI *⁴,
Dongchon KANG *⁴, Toshiro HARA *¹

Inherited protein C (PC)-deficiency is one of the autosomal recessive thrombophilias that leads to thromboembolic events. We describe a case of a female newborn infant presenting purple induration on the right buttock. Because the laboratory data indicated disseminated intravascular coagulation, the presumptive diagnosis was cavernous hemangioma and Kasabach-Merritt syndrome. Brain computed tomography at the admission showed subarachnoid and intraventricular hemorrhages and the right intraocular bleeding. Anti-coagulant therapy ameliorated the clinical condition and coagulopathy. However, at 7 days after birth, purpura fulminans appeared on the left leg. Low PC (<10%) but not protein S activity determined the diagnosis of inherited PC-deficiency (PROC exon9:1088G>A/1341delG). Human plasma-derived activated PC (Anact[®]C) controlled the coagulopathy, but did not prevent the amputation of left ankle. On warfarin therapy, the infant has subnormal development and left hemiplegia at 10 months of age. The early recognition and diagnosis are critical for minimizing the long-term complication of PC-deficient infants.

<J. Pediat. Dermatol., Vol. 31, No. 1, 2012>

Key words : 先天性プロテイン C 欠損症 inherited protein C-deficiency, 電撃性紫斑病 purpura fulminans, 新生児 neonate

*¹九州大学大学院医学研究院成長発達医学
Department of Pediatrics, Graduate School of
Medical Sciences, Kyusyu University

*²九州厚生年金病院小児科
Department of Pediatrics, Kyusyu Koseinenkin
Hospital

*³九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学
Department of Perinatal and Pediatric Medicine,
Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu
University

*⁴九州大学病院臨床検査医学
Department of Clinical Chemistry and Laboratory
Medicine, Kyusyu University Hospital

*⁵大分大学医学部脳・神経機能統御講座 小児科学
Department of Brain and Nerve Science, Department
of Pediatrics, Oita University Faculty of Medicine

要 旨

先天性プロテイン C (PC) 欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる検査病である。症例は日齢 0 の女児。出生後に、臀部に紫色硬結が出現し急速に拡大した。播種性血管内凝固症候群 (DIC) を認めたため、臀部海綿状血管腫による Kasabach-Merritt 症候群を疑った。頭部 CT にて頭蓋内出血と右眼球出血が明らかとなった。ただちに抗 DIC 療法を開始し、いったん症状が軽快したため日齢 5 に新鮮凍結血漿 (FFP) を中止したところ、日齢 7 に左足底足背に紫斑を生じた。PC 活性 (< 10%) の著減と正常 PS 活性から、先天性 PC 欠

A. 日齢0 頭部CT



B. 日齢63 頭部MRI

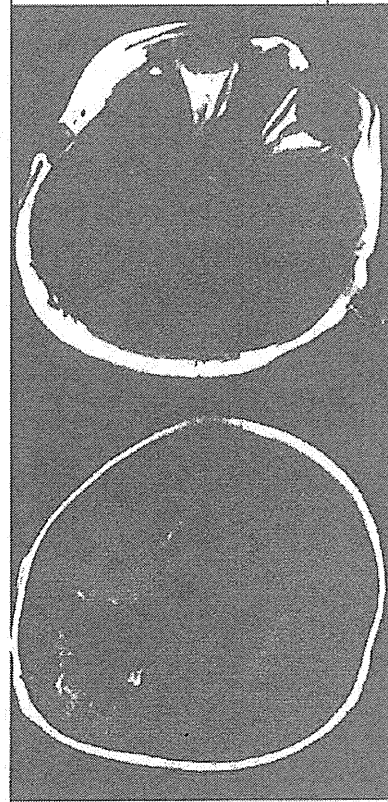


図2 頭蓋内出血および梗塞病変

A: 日齢0のCT, B: 日齢63のMRI

損症と診断 (*PROC* exon9: 1088G>A/1341 delG) し、乾燥濃縮人活性化PC (アナクト®C) を投与した。左足関節以下は黒色壊死に陥り脱落した。その後ワーファリン療法などを行い、左不全麻痺があるものの児は比較的良好な発達と成長を得ている。新生児期に急激な経過をたどるPC欠損症は、後遺症を最小限にするために迅速な診断と治療が必要である。

はじめに

プロテインC (PC) は肝臓で合成されるビタミンK依存性蛋白である。活性化したPCは、プロテインS (PS) を補酵素として凝固第V因子と第VIII因子を選択的に不活化する抗凝固活性を有する。また、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) の活性を抑制する線溶亢進活性により、強力な抗血栓作用を発揮する¹⁾。

さらに直接的な細胞保護作用や抗炎症作用も有していることが分かっている²⁾³⁾。先天性PC欠損症は、PC活性の低下から凝固・線溶系のカスケードが破綻して過凝固状態となり、電撃性紫斑病や深部静脈血栓などの血栓症を起こす常染色体劣性遺伝の栓友病である。新生児期に発症する重症例は急激に進行し予後不良である。今回、出生直後より出現した腎部血管腫と播種性血管内凝固症候群 (DIC) から Kasabach-Merritt 症候群が疑われ、最終的に複合ヘテロ型の先天性PC欠損症の診断に至った女児例を経験した。腎部から発症した電撃性紫斑とその後の特徴的な末端壊死の変化を示し、本症の早期診断と治療について考察する。

症 例

患者：日齢0, 女児。

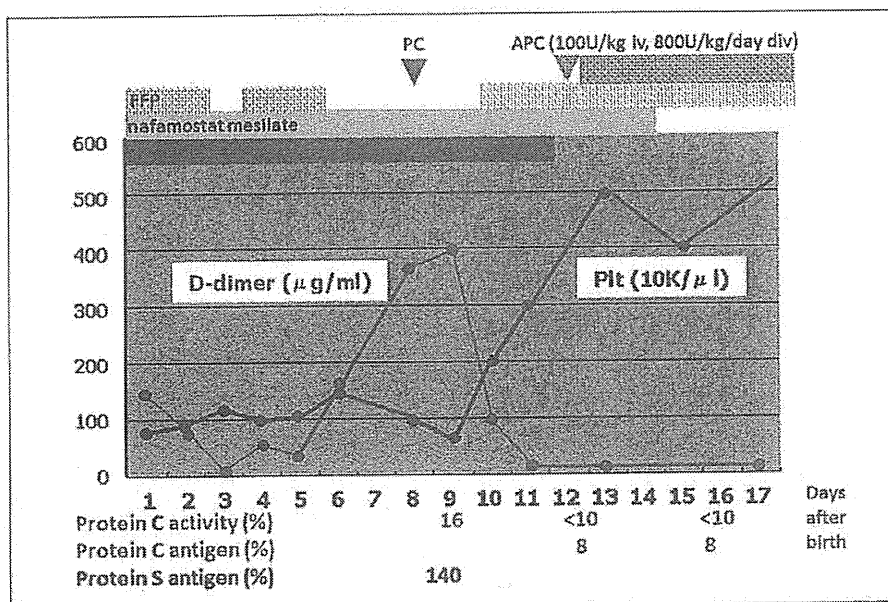


図3 臨床経過と治療

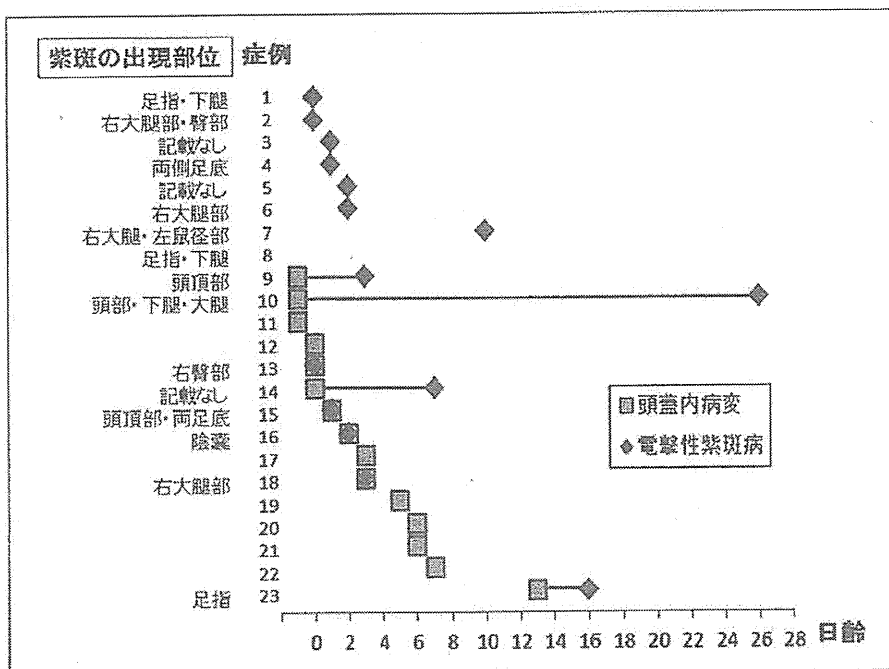


図4 本邦で報告された小児先天性PC欠乏症23例の皮膚病変の出現部位と発症年齢

主訴：臀部の紫斑。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：在胎40週3日，体重3456g，頭位経膈分娩で仮死なく出生した。出生後，臀部皮膚に紫色変化が出現し急速に拡大したためNICUへ緊急入院した。入院時，vitalは安定しており，

不機嫌に啼泣していたが明らかな神経学的異常は認めなかった。右臀部皮膚に硬結を伴う紫色変化があり表面は不規則に隆起していた（図1上日齢1；巻頭カラーページ参照）。血液検査にてDICの所見（血小板数7.9万/μl，Fibrinogen 24 mg/dl，FDP 229.5 μg/ml，D-dimer 143.8 μg/ml）を

認め、臀部海綿状血管腫による Kasabach-Merritt 症候群を疑った。抗 DIC 治療として、新鮮凍結血漿 (FFP) (8 ~ 12 ml/kg 12hr 毎)・メシル酸ナファモスタット (0.2 mg/kg/hr div) 投与を、また血管腫に対してステロイド (PSL 5mg/kg/day) 投与を開始した。入院時の頭部 CT にて広範な頭蓋内出血を認めた (図 2A)。右臀部血管腫様の紫斑は水疱を形成しながら縮小傾向となり、凝固系検査値も改善したため、日齢 5 に FFP を中止したが、日齢 7 に左足背および足底に薄紫色のうっ血が出現、急速に濃紫色に変色し下腿まで拡大し電撃性紫斑病と診断した (図 1 下 日齢 7; 巻頭カラーページ参照)。ただちに血栓性素因を精査した。プロテイン S (PS) 活性は 140 % であったが、PC 活性は 10 % 未満、PC 抗原量も 8 % と低下しており、先天性 PC 欠損症と診断した (図 3)。乾燥濃縮人活性化 PC (アナクト®C) 100 U/kg slow iv 後、800 U/kg/day div を 6 日間投与したが、水疱を形成後、徐々に黒色壊死に陥り、日齢 52 に足関節以下は脱落した (図 1 下; 巻頭カラーページ参照)。FFP 投与 (12 ml/kg 12hr 毎) を継続しながら、日齢 31 よりワーファリンの内服を少量 (0.1 mg/kg/day 分 1) から開始した。ワーファリン投与によりプロトロンビン時間 (PT-INR) を 2 ~ 3 に調節しながら、FFP 投与を漸減して中止した。その後、左足関節脱落後の創からと考えられる敗血症を繰り返した。また感染を契機に過凝固に陥り、末端の紫斑は一度再発したが、迅速なアナクト®C の投与にて軽快した。なお、臀部の病変は約 10 日間で癒痕を残して治癒し、ステロイドに対する反応としては縮小が早すぎることから血管腫ではなく、PC 欠損による電撃性紫斑病の初発病変が FFP 投与で軽快したと考えられた。入院時よりみられた右側を中心とした頭蓋内出血は保存的に加療し経過観察した。日齢 65 の頭部 MRI では右頭頂葉から前頭葉にかけての広範囲な陳旧性血腫と、右側脳室の拡大を認めた (図 2 B)。痙攣はみられなかったが脳波上突発波が散発していたため、予防的にバルプロ酸ナトリウム (30 mg/kg/day 分 2) の内服を継続している。入院時の

CT にて右眼球内に高吸収域を認め、MRI にて右眼球出血と診断した。眼底検査により右網膜剥離を認め、眼球萎縮・角膜混濁が進行しているため、右眼の機能予後は不良と考えられる。生後 10 か月の時点で左上下肢の不全麻痺はあるものの、ほぼ月齢相当の精神運動発達が得られていた (遠城寺式発達検査 DQ: 78)。哺乳および体重増加も良好であった。患児の家族歴に血栓性疾患の罹患者はいなかった。父は PC 活性正常 (89 % : 正常値 64 ~ 146 %)・PC 抗原量正常 (71 % : 正常値 70 ~ 150 %)、母は PC 活性低下 (37 %)・PC 抗原量正常 (88 %)、兄は PC 活性低下 (25 %)・PC 抗原量低下 (50 %) であった。患児の PC 遺伝子解析ではミスセンス (Exon9:1088 G>A) (Val 297 Met) およびフレームシフト (Exon9:1341 del G) の 2 か所の変異があり、それぞれは既報告変異であった⁴⁵⁾。以上より、患児を複合ヘテロ接合 I 型 PC 欠損症と診断した。両親はそれぞれのヘテロ変異を有していた。

考 察

本症例は入院時、臀部の血管腫様の紫斑性病変と DIC から Kasabach-Merritt 症候群を疑い治療を開始した。足底に末端壊死が出現して初めて血栓性素因を疑い、PC 欠損症の診断に至った。医中誌と PubMed にて検索した範囲では、本邦では双胎も含めて 25 例の小児の PC 欠損症が報告されている。ほとんどが生後 2 週間以内に頭蓋内病変 (64 %)、または電撃性紫斑病 (64 %) として発症し、両者の合併例も多い。これまでに報告された電撃性紫斑病の初発部位を図 4 に示す。大腿・鼠径部・臀部が 44 %、足底などの末端が 25 %、頭頂部が 19 % であった。電撃性紫斑病の初発は四肢末端が典型的とされているが⁵⁰⁾、実際には本症例のように臀部や大腿等の紫斑性硬結性病変から発症したものが 15 例中 7 例 (47 %) あり、診断には注意を要する。また、頭蓋内病変と電撃性紫斑病の合併例では頭蓋内病変が電撃性紫斑病と同時か、先行して発症する傾向にあり、胎内から出血・水頭症をきたしていた例も 3 例報告されていた。新生児 PC 欠損症の診断には皮膚病

変の出現部位とともに、周産期の出血や梗塞等の頭蓋内病変を念頭におくことが必要である。迅速に診断し早期に活性化PC製剤投与を開始することが、患児の救命と後遺症軽減のために重要である⁶⁾。

先天性PC欠損症の発症頻度は健常者の5～15万人に1人とされる。ヘテロ接合体者は、成人の比較的若年期に深部静脈血栓症や脳梗塞、肺梗塞などの血栓症を発症することが多い。Kinoshitaら⁷⁾とMiyataら⁸⁾による独立した報告では、日本における深部静脈血栓症成人患者の10%がPC欠乏症と診断されている。一方、PC活性が極めて低下するホモ接合体型(50～70万人に1人)あるいは複合ヘテロ接合体患者では、新生児期に電撃性紫斑病や頭蓋内出血等の重篤な血栓症をきたすことが知られている。PC遺伝子は2q13～q14に局在し9つのエクソンにコードされすべてのエクソンにわたって様々な変異が同定されておりホットスポットはない。PROC領域の変異は日本人の0.16%と稀だが⁹⁾、他の先天性栓友病よりも血栓症のリスクは高い⁹⁾¹⁰⁾。現在まで本邦で電撃性紫斑病を発症した小児例の報告はすべてPC欠損症であった。すべてのヘテロ接合体者が血栓症を発症するわけではなく、若年期まで無症状で経過した成人のホモ接合体者も報告されていることから¹¹⁾、血栓症の発症には感染や外傷、手術などの他の誘因が深く関与していると推測される。一方、ホモ接合体・複合ヘテロ接合体患者に限らず、ヘテロ接合体者でもPC活性が著減して電撃性紫斑病あるいは頭蓋内出血を発症する¹²⁾。特に新生児期には、感染や仮死などのストレスを契機に二次的にPC活性が単独に一過性に著減して、重篤な血栓症に至る病態のあることが示唆されている。PCヘテロ変異をもつ新生児は、特に一過性PC欠乏に陥って血栓発症をきたすリスクが高いと考えられる。

本症例では父のPC活性・抗原量は正常値であったにも関わらず、遺伝子検査ではPROC変異を認めた。今後の正確な診断や治療のために、家族も含めた遺伝子解析によるPROC変異の同定と遺伝カウンセリングが必要であろう。

- 1) Bereczky Z, Kovács KB, Muszbek L : Protein C and protein S deficiencies : similarities and differences between two brothers playing in the same game. Clin Chem Lab Med, 48 : 553-66, 2010.
- 2) Ruf W : New players in the sepsis-protective activated protein C pathway. J Clin Invest, 120 : 3084-3087, 2010.
- 3) Sarangi PP, Lee HW, Kim M : Activated protein C action in inflammation Br J Haematol, 148 : 817-833, 2010.
- 4) Sakata T, et al. : Studies on congenital protein C deficiency in Japanese : prevalence, genetic analysis, and relevance to the onset of arterial occlusive diseases. Semin Thromb Hemost, 26 : 11-6, 2000.
- 5) Song KS, et al. : A molecular model of a point mutation (Val297Met) in the serine protease domain of protein C. Exp Mol Med, 31 : 47-51, 1999.
- 6) Chalmers E, et al. : Purpura fulminans : recognition, diagnosis and management. Arch Dis Child, January 12. doi : 10.1136/abc.2010.199919, 2011.
- 7) Kinoshita S, et al. Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. Clin Biochem, 38 : 908-915, 2005.
- 8) Miyata T, et al. : Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. Throm Res, 124 : 14-8, 2009.
- 9) Young G, Albigetti M, Bonduel M : Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children : a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation, 118 : 1373-82, 2008.
- 10) Kenet G, Lütkehoff LK, Albigetti M : Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children : a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation, 121 : 1838-47, 2010.
- 11) Yamamoto K, et al. : Homozygous protein C deficiency : identification of a novel missense mutation that causes impaired secretion of the mutant protein C. J Lab Clin Med, 119 : 682-689, 1992.
- 12) Ishimura M, et al. : Fulminant sepsis/meningitis due to Haemophilus influenzae in a protein C-deficient heterozygote treated with activated protein C therapy. Eur J Pediatr, 168 : 673-677, 2009.

別刷請求先 : 〒812 - 8582

福岡市東区馬出3丁目1番1号
九州大学大学院医学研究院
周産期・小児医療学
大賀 正一

LETTER TO THE EDITOR

Complete immunotolerance induction after FEIBA prophylaxis in a haemophilia A patient with high-titre inhibitor

E. NANISHI,* S. OHGA,**† T. DOI,* M. ISHIMURA,* K. IHARA,* H. TAKADA,* M. SHIMA† and T. HARA*

*Department of Paediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; †Department of Perinatal and Paediatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; and ‡Department of Paediatrics, Nara Medical University, Kashihara, Japan

The standard goal in the current management of haemophilia children is the early establishment of prophylaxis using recombinant factor VIII or IX (FVIII/IX) agents. The development of inhibitors neutralizing the clotting factor activity is the most challenging complication associated with the treatment. Immune tolerance induction (ITI) is usually applicable for haemophilia patients having low, but not extremely high-titre of FVIII or FIX inhibitor [1]. Bypass therapy using recombinant activated FVII (rFVIIa) (Novoseven®) or activated prothrombin complex concentrate (aPCC) (anti-inhibitor coagulant complex, FEIBA VH®) is the only measure to control bleeding in patients with high-titre inhibitors. Recent retrospective studies indicated the safety and efficacy of aPCC or rFVIIa in decreasing the frequency of bleeding episodes in patients with high-titre inhibitors. However, anamnestic response is one of the major obstacles for the introduction of ITI, because it often occurs even after aPCC infusion in patients with haemophilia A or B and each high responding inhibitor. rFVIIa agent does not precipitate anamnesis, although the shorter biological half-life confronts a dilemma for the effective prophylaxis. Thus, the ultimate goal, 'the eradication of high responding inhibitor in hemophilia children' is beyond our scope of practice. We herein report a paediatric case of haemophilia A with high-titre inhibitor who succeeded in ITI until age 20 years following 4 years' FEIBA prophylaxis.

A 19-year-old Japanese boy with haemophilia A was hospitalized because of the left knee joint pain. The patient had a high-titre FVIII inhibitor, and the bleedings were successfully controlled with self-infusion of FEIBA. The detailed course was reported previously [2]. The diagnosis of haemophilia A was based on a neonatal hepatic bleeding and <1% of FVIII activity. For 7 years' on-demand therapy with plasma-derived FVIII concentrates (Hemofil-M®/Crosseight-M®), intracranial bleedings adjacent to a subarachnoid cyst repeated at age 1 and 2 year(s). Thereafter, he showed 127 BU/mL of FVIII inhibitor (Table 1). Despite the on-demand therapy with Proplex-ST®, he frequently bled into the target joints. At age 10 years, 1 BU/mL of the inhibitor level elevated to 989 BU/mL after high-dose Crosseight-M therapy for the third intracranial haemorrhage. During the consequent regular infusions of Proplex (50 U/kg/day, tri-weekly), joint and mucosal bleedings recurred. An accidental quadriceps bleeding and shock at 14 years of age prompted FEIBA prophylaxis (50 U/kg/day, tri-weekly), that led to a successful school life followed by a professional life of care-worker in hospital. He was on dietary therapy for type 2 diabetes mellitus since age 15 years. No adverse events

occurred during the self-FEIBA infusion without the use of central venous access devices.

At age 19 years, he visited our emergency room because of the left knee injury resulting from an accidental fall from stairs on collision with passengers at the station. On admission, he complained of severe knee joint pain, but the vital signs were unremarkable. Weight and height were 72 kg and 163 cm (BMI 27.1) respectively. There was no anaemia, jaundice, skin abrasion or bone fracture. Cardiopulmonary sounds were normal. Flat abdomen showed no hepatosplenomegaly. Neurological findings were normal. The swollen left knee was hot and tender with the restriction of movement. No other joint disease was found assessed by physical function. An echography of the affected knee indicated bleedings into the joint space but not adjacent muscles. Peripheral blood counts showed leukocyte of $14.51 \times 10^9/L$, with 87% neutrophils, 9% lymphocytes and 4% monocytes, red cell counts of $4.830 \times 10^9/L$, haemoglobin of 15.1 g/dL, haematocrit of 43.3% and a platelet count of $218 \times 10^9/L$. Blood glucose level was 162 mg/dL and haemoglobin A1c was 7.7%. Blood chemistries showed normal liver and kidney functions. Lipid profile and creatinine kinase levels were normal. C-reactive protein concentration was 0.13 mg/dL. There was no evidence of infection. Coagulation studies were as follows: prothrombin time 10.9 s (control: 11.2 sec), activated partial thromboplastin time 102.1 s (control: 34.1 sec), fibrinogen 293 mg/dL (reference range [rr]: 150–400 mg/dL) and fibrinogen/fibrin degradation product 6.4 µg/mL (rr: 0–5.0 µg/mL). Coagulation factor assays revealed <1% FVIII level and <0.6 BU/mL FVIII inhibitor assessed by the high-sensitivity method.

During the immediate infusions of rFVIIa (4.8 mg/dose, twice) and arthrocentesis (aspirated volume: 20 mL), the joint symptoms were exacerbated. Crosseight-M therapy (6000 U [42 U/kg/day]) led to a drastic improvement. FVIII inhibitor increased to 1.0 BU/mL on 10 days after the start of Crosseight-M, when the daily dose was tapered to the half (3000 U/day). The FVIII activity was 32% after 6000 U infusion of the agent. Re-escalated dose (6000 U) of Crosseight-M continued for 7 days with the exercise for rehabilitation. There remained no gait disturbance, although the range of motion of the affected knee was limited to 130°. After hospital discharge, alternate-day regimen of 5000U Crosseight-M was commenced as ITI. FVIII inhibitor peaked at 3 BU/mL 8 months after discharge, although he often skipped the infusions. During the period of ITI using Crosseight-M (5000 U [50mL]/alternate day), substantial consumption of the agent was less than half of the predicted doses. Then, a recombinant agent was introduced for ITI (Advate® 4000 U [20mL]/day, tri-weekly). The volume and regimen were tolerated, and induced no anamnestic response. FVIII recovery and half-life increased >60% and >6 h respectively. FVIII inhibitor level decreased to <0.3 BU/mL. Enzyme-linked immunoassay revealed undetectable FVIII inhibitor in immunoglobulin (Ig)G, IgM or any IgG subclass assessed by the established method [3].

Haemophilia patients having >200 BU/mL of inhibitor titre often fail to eradicate the antibody against FVIII even if tried ITI. The

Correspondence: Shouichi Ohga MD, Department of Perinatal and Paediatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.
Tel.: ++81-92-642-5421; fax: ++81-92-642-5435;
e-mail: ohgas@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp

Accepted after revision 6 February 2012

2 LETTER TO THE EDITOR

International Consensus Panel noted that for poor risk ITI patients, defined by a historical titre of >200 BU/mL and/or a pre-ITI titre of >10 BU/mL and/or an interval of >5 years as inhibitor diagnosis, efficacy data is limited to high-dosing regimens (>200 U/kg/day) [1]. The present patient fulfilled all the poor risk criteria and repeated cerebral bleedings. In such patients, FVIII exposure and anamnestic bypass therapy should be avoided for the prevention and treatment of bleeding during the deferral period to ITI. Our patient showed no significant anamnestic response during the administration of PCC and aPCC, and then received the low-dose FEIBA-prophylaxis. The major concern is the optimal time of ITI induction in patients with haemophilia A inhibitor whose inhibitor titre declined during the regular bypass therapy. ITI could be started at 5–10 BU/mL if the titre does not decline over a period of 1–2 years and/or if inhibitor development or persistence is associated with severe or life-threatening bleeding [1]. During the FEIBA prophylaxis in our patient, the inhibitor titre came to undetectable levels (<0.6 BU/mL). However, subsequent ITI provoked a mild anamnestic response to 3 BU/mL. Watababe et al. [4] described a 11-year-old boy with severe haemophilia B and high responding anti-FIX inhibitor with a historical peak of 70 BU/mL, the titre of which gradually decreased more than 2 years after the regular infusions of FEIBA. The total amount of FIX in aPCC might contribute to the successful ITI in the patient with haemophilia B. On the other hand, FEIBA contains only a small amount of FVIII fragments [5]. Although the changing time from FEIBA prophylaxis to the start of ITI is hard to determine, the regular challenge of FVIII fragments might need prolonged time to result in the desensitization.

There have been a growing number of reports on the aPCC or rFVIIa prophylaxis for haemophilia patients with high-titre inhibitor [6,7], although both agents share the expense hurdle. FEIBA prophylaxis might have a benefit for preventing life-threatening bleedings and reducing the frequency of bleeding episodes. Not all patients documented the increase of FVIII inhibitor titres. The reported adverse events during the prophylaxis included catheter port infections and/or sepsis, decreased fibrinogen levels, peripheral thrombophlebitis, but no thrombotic complications. During 4 years' self-FEIBA prophylaxis (50 U/kg/day, bi-/tri-weekly), the obese boy experienced no adverse events in the active daily life. Recently, Valentino et al. [8] conducted the meta-analysis for 34 patients (including one haemophilia B) with mean historical peak of inhibitor 1267 BU/mL, who started prophylaxis at mean age of

10.1 years and continued the management for at most 6 years. During the regimen (FEIBA 50–100 U/kg, 3–4 times per week), there was 64% reduction in bleeding episodes. Some patients had no impact of anamnesis on the prophylactic efficacy. No one had thrombotic or other complications. The present patient attained the complete tolerance within 6 months from the peak anamnesis of 3 BU/mL by low-dose ITI regimen of recombinant FVIII (50 U/kg/day, tri-weekly). Both the dose and the time to success of ITI were as expected [9]. Successful ITI occurs without the deletion of FVIII-specific T-cells. The favourable effects might arise from the potential inhibition of danger signals that stimulate CD4⁺ T-cell dependent antibody production [10]. Taken together, FEIBA prophylaxis may be effective and safe in both ITI and non-ITI settings, unless the inhibitor titre rises during the prophylaxis. Primary and secondary rFVIIa prophylaxis could also reduce the bleeding episodes in patients with haemophilia A and inhibitor. Further prospective studies are needed to optimize the regimen of bypassing agents for prophylaxis aiming at the subsequent ITI.

Acknowledgements

This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, and a grant from research on intractable diseases for Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Contributions to authorship

Nanishi E, Doi T and Ohga S treated the patient, and wrote the manuscript. Ishimura M, Ihatà K, Takada H supported home-infusion therapy. Shima M measured the inhibitor assessed by the high sensitivity methods and enzyme-linked immunoassay. Hara T organized the clinical management and supported to complete the manuscript.

Disclosures

The authors stated that they had no interests which might be perceived as posing a conflict or bias.

References

- DiMichele D. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl 1): 216–25.
- Ohga S, Nomura A, Takada H, Suga N, Hara T. Successful self-infusion of activated prothrombin complex concentrate for prophylaxis in a child with a factor VIII inhibitor. *Am J Hematol* 2007; 82: 145–9.
- Shima M, Sawamoto Y, Nakai H et al. Measurement of anti-factor VIII IgG, IgG4 and IgM alloantibodies in previously untreated haemophilia A patients treated with recombinant factor VIII. Kogenate Japanese Clinical Study Group. *Int J Hematol* 1995; 62: 35–43.
- Watanabe T, Watanabe H, Onishi T, Okamura K, Kigami S, Yamada T et al. Reduction of anti-FIX inhibitor titre in a haemophilia B patient with continuous use of activated prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl 2): P-W-154 Abstract (XXIst ISTH Congress, August 2007)
- Yoshioka A, Kamisue S, Tanaka I, Karo M, Kohmura I, Shima M et al. Anamnestic response following infusion of prothrombin complex concentrates (PCC) and activated prothrombin complex concentrates (aPCC) in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991; 2(Suppl 1): S1–S8.
- Jiménez-CV, Alvarez MT, Martín-Salces M et al. Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations. *Haemophilia* 2009; 15: 203–9.
- Holme PA, Glomstein A, Granhaug S, Tjønnfjord GE. Home treatment with bypassing products in inhibitor patients: a 7.5-year experience. *Haemophilia* 2009; 15: 727–32.
- Valentino LA. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2010; 16: 263–71.
- Lin PC, Liao YM, Tsai SP, Chang TT. Immune tolerance induction therapy for patients with haemophilia A and FVIII inhibitors particularly using low-dose regimens. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 1029–33.
- Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010; 16: 256–62.

Table 1. Major bleedings and anamnestic responses triggered by high-dose FVIII infusions during prolonged bypass therapy

Years of age	Bleeding episodes and events	Titre of FVIII inhibitor (BU/ml)	Managements
Birth	Hepatic bleeding		High-dose FVIII conc.
1	Intracranial hemorrhage (1st)	0.9*	High-dose FVIII conc. On-demand FVIII conc.
2	Intracranial hemorrhage (2nd)		High-dose FVIII conc. On-demand FVIII conc.
7	High titer inhibitor detected	127	On-demand PCC
10	Intracranial hemorrhage (3rd)	1 → 989	High-dose FVIII conc. Regular PCC
14	Quadriceps bleeding, shock	8 → 4	rFVIIa, High-dose PCC Regular PCC, aPCC
19	Left knee joint bleeding	<0.6* → 1	High-dose FVIII conc. Regular aPCC
19	ITI	1 → 3 → <0.3**	High-dose FVIII conc. to recombinant FVIII agent

PCC: prothrombin complex concentrate, aPCC: activated prothrombin complex concentrate, ITI: immune tolerance induction, FVIII: human coagulation factor VIII, conc.: concentrate, rFVIIa: recombinant activated factor VII. The minimum detectable levels of inhibitor are 1, 0.6 (*), and 0.3 (**) BU/ml, respectively.