

Table 1 Clinical course of the patient

	Chronological age					Normal range
	11 yr 6 mo	12 yr 4 mo	13 yr 1 mo	13 yr 11 mo	14 yr 6 mo	
Height (cm)	146.2	152.2	158.0	165.7	171.2	
Height SD	+0.1	+0.1	+0.1	+0.5	+0.9	
Weight (kg)	45.8	46.7	47.8	50.7	54.0	
BMI (kg/m ²)	21.4	20.1	19.1	18.5	18.4	
Tanner stage	1	2	2	3	4	
Free T3 (pg/ml)	2.2	3.8	4.0	3.6	3.2	2.3–4.3
Free T4 (ng/dl)	0.6	1.6	1.9	1.3	1.2	0.9–1.7
TSH (μ U/ml)	115	0.7	0.5	3.0	7.8	0.5–5.0
Thyroid test	1,600 \times	–	–	–	–	<100 \times
Microsome test	100 \times	–	–	–	–	<100 \times
l-T4 (μ g/d)	–	100	100	100	100	

BMI, body mass index; l-T4, levothyroxine.

was 52 cm. He had been doing well until 10 yr of age, but his growth curve indicated stunted growth since then. At 11 yr and 6 mo of age, he was noted as having goiter and was referred to us. The clinical course of the patient is summarized in Table 1. His thyroid gland was diffusely enlarged. He had normal prepubertal male external genitalia. His skeletal age was 10 yr and 11 mo. Laboratory findings indicated low serum free T3 and T4 and high serum TSH (Table 1). Thyroid and microsome tests gave positive results (Table 1). Based on these findings, the patient was diagnosed as suffering from primary hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis and was started on levothyroxine (l-T4) replacement therapy at a dose of 100 μ g/d, to which he responded well, as shown by an increasing height velocity and a decreasing body mass index (Table 1).

At 12 yr and 4 mo of age, the patient complained of burning pain in his feet during exercise. Thyroid function had been normalized by the replacement therapy (Table 1). Physical and radiological examinations revealed no abnormalities in his feet. He had no skin lesions such as angiokeratomas. He recurrently experienced burning pain in his feet since then. At 14 yr and 4 mo of age, he complained of burning

pain in his feet when taking a hot bath. Based on these findings, it was suspected that he might suffer from FD, and his α -galactosidase A activity was determined in a blood sample spotted on filter paper (7); he had very low activity (3.9 units, normal range >17.0 units) and thus was diagnosed as having FD. At 14 yr and 6 mo of age, a thyroid function test revealed an elevated serum TSH level (Table 1). Thus the l-T4 dose was increased to 150 μ g/d. The patient and parents decided to start supplemental enzyme treatment with recombinant α -galactosidase A at another university hospital, to which we referred him.

Complete blood counts, urinalyses and serum creatinine and urea nitrogen levels were normal during the follow-up period at our hospital.

Discussion

The recombinant α -galactosidase A replacement therapy for FD has been demonstrated to be effective in prevention or alleviation of the progression of tissue damage (8–11). Since the replacement therapy is now available in Japan (12), it has become crucial for a better outcome to make the diagnosis as early as possible. In our patient, the burning pain in

his feet was the only clue for the diagnosis, and it took us two years to diagnose him as suffering from FD. The delay in diagnosis was caused, at least in part, by the lack of easy access to the α -galactosidase A assay. Therefore, we assume that easier access to the assay should make early diagnosis feasible. We did not have an opportunity to measure the α -galactosidase A activity in his apparently normal younger brother. Measurement of the activity should have helped us to determine whether he suffers from FD or not.

Since the first report by Tojo *et al.* describing a 48-yr-old male FD patient with primary hypothyroidism and marked globotriaosylceramide accumulation in the thyroid gland (3), primary thyroid dysfunction has been well recognized as one of manifestations in FD patients older than 30 yr of age, which is characterized by only mildly elevated serum TSH levels and normal serum free T4 levels, that is, subclinical hypothyroidism (4–6). In FD patients, the thyroid gland is not enlarged, and thyroid autoantibodies are negative (3–6). Ultrasonography of the thyroid glands has been reported to show no abnormalities (4) or to reveal high incidence of a mild hypoechoic pattern (5, 6). Of note, thyroid dysfunction recovers after long-term enzyme replacement therapy (6). Therefore, thyroid dysfunction in FD patients is very likely to be caused by accumulation of globotriaosylceramide in the gland, not by antithyroid autoimmunity.

Although we did not have an opportunity to perform ultrasonic examination of the thyroid gland, we diagnosed our patient as suffering from primary hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis because of the following findings: 1) he had a positive family history of autoimmune hypothyroidism, 2) he developed overt hypothyroidism as young as 11 yr of age, 3) he had diffusely enlarged goiter and 4) he had clearly positive antithyroid autoantibodies. To our knowledge, this is the first FD patient with overt autoimmune hypothyroidism. Treatment with l-T4 successfully normalized his thyroid

function, but his serum TSH level rose again in 3 yr. The elevation may be attributable to the increase in his body size and/or to the globotriaosylceramide accumulation in the thyroid gland caused by the coexistent FD. In any case, careful monitoring of thyroid function is mandatory in our patient.

In conclusion, we described the first patient suffering from FD superimposed on overt autoimmune hypothyroidism.

Acknowledgement

We are grateful to Dr. Kimitoshi Nakamura (Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University) for measuring the blood α -galactosidase A activity in the patient.

References

1. Kint JA. Fabry's disease: α -galactosidase deficiency. *Science* 1970;167:1268–9.
2. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750–60.
3. Tojo K, Oota M, Honda H, Shibasaki T, Sakai O. Possible thyroidal involvement in a case of Fabry disease. *Intern Med* 1994;33:172–6.
4. Hauser AC, Gessl A, Lorenz M, Voigtländer T, Födinger M, Sunder-Plassmann G. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:715–22.
5. Faggiano A, Pisani A, Milone F, Gaccione M, Filippella M, Santoro A, *et al.* Endocrine dysfunction in patients with Fabry disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4319–25.
6. Faggiano A, Severino R, Ramundo V, Russo R, Vuolo L, Del Prete M, *et al.* Thyroid function in Fabry disease before and after enzyme replacement therapy. *Minerva Endocrinol* 2011;36:1–5.
7. Fujii H, Kono K, Goto S, Onishi T, Kawai H, Hirata K, *et al.* Prevalence and cardiovascular features of Japanese hemodialysis patients with

- Fabry disease. *Am J Nephrol* 2009;30:527–35.
8. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, *et al.* Infusion of α -galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:365–70.
 9. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, *et al.* A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001;68:711–22.
 10. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, *et al.* Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743–9.
 11. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, *et al.* Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9–16.
 12. Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, *et al.* Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:575–83.

【ORIGINAL】

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－

A recent national survey of Neonatal thrombosis in Japan
Comparison with mailing questionnaires in 2004

川口千晴1) Chiharu KAWAGUCHI,
高橋幸博2) Yukihiro TAKAHASHI

1) 市立奈良病院 小児科

Nara city hospital , Department of Pediatrics

2) 奈良県立医科大学附属病院 総合周産期センター Nara Medical University Hospital ,
Division of Neonatal Intensive Care Unit, Maternal Fetal Neonatal Medicine

Key word: neonate, thrombosis, questionnaires

Running title: Neonatal thrombosis in Japan

著者連絡先:川口千晴

市立奈良病院 小児科

〒630-8305 奈良市東紀寺町一丁目 50 番1号

TEL 0742-24-1251-1 FAX0742-22-2478 kawaguchi@nara-jadecom.jp

【要旨】

わが国における新生児血栓症の実態を明らかにすることを目的に、2004年に続き再度全国のNICU 295施設にアンケート調査を行った。発症率は全入院数 109,596 例中 69 例 (0.063%) と前回の 0.031% (全入院数 115,298 例中 36 例) の 2 倍であった。発症部位は静脈血栓 47 例で下大静脈血栓が最も頻度が高かった。危険因子では、中心静脈カテーテルが最も多く、静脈血栓 47 例中 30 例 (63.8%) であり、前回調査とほぼ同様であった。今回の調査では支持療法のみの頻度は前回の 63.9% から 36.2% に減少し、t-PA の使用頻度が約 6 倍に増加した。

前回の調査と比較し発症頻度や報告施設数 (19 施設から 31 施設) が増加したことから、新生児血栓症の発症の危険性につき認識が高まった結果と思われた。しかし、施設により発症率や治療内容に偏りがあり、今後、根拠に基づく新生児血栓症の標準化治療を進めるうえに、本邦における遺伝的背景や新生児管理の相違を考慮した診断法や診断基準をより明確化するとともに、本邦独自の臨床研究が必要であると思われた。

【Abstract】

To accumulate clinical data regarding neonatal thrombosis in Japan, a follow-up nationwide questionnaire survey was conducted among 295 NICU facilities and the results were compared with the former 2004 survey. Total number of the neonatal thrombosis was 69 in five years. The incidence was 0.063% (69 of 109,596 total hospitalizations), twice the previous rate of 0.031% (36 of 115,298 total hospitalizations). Among 47 patients with venous thrombosis, the most common site was the inferior vena cava. The most common risk factor, in 30 (63.8%) of 47 patients with venous thrombosis, was a central venous catheter. This was the similar rate reported previously. In the current survey, compared to the previous survey, the rate of supportive therapy alone decreased from 63.9% to 36.2%, and the use of t-PA increased by about six-fold.

Compared to the previous survey, the incidence and the number of reporting facilities increased, thus suggesting increased awareness of the risk of neonatal thrombosis. However, there were some differences in the incidence and the treatment among facilities. In the future, the original clinical studies of neonatal thrombosis in Japan should be conducted in order to establish an evidence-based standard treatment of Japanese neonatal thrombosis, reducing institutional incidence and treatment differences. And it also must be considered the Japanese genetic background and the neonatal treatment.

【緒言】

新生児血栓症に関するデータは各施設の症例報告は散見されるものの、本邦での発症頻度に関する報告はなかった。そのため、平成 16 年に初めてわれわれは全国アンケート調査を実施し、結果を第 14 回の日本産婦人科・新生児血液学会で報告した¹⁾。その後 6 年が経過し新生児医療が変化する中で、近年の新生児の血栓症の実態を把握する目的で再度全国の NICU 施設にアンケート調査を実施した。

【研究方法】

全国の周産期新生児専門医研修施設のうち機関病院と指定施設 274 施設に加え、補完施設のうち新生児医療連絡会に所属する 22 施設を加えた計 295 施設にアンケート調査を行った。調査対象期間は 2005 年 1 月～2009 年 12 月までの 5 年間とし、前回の調査期間 1999 年 1 月～2003 年 12 月の 5 年間と比較検討した。前回の調査と同様に、この間の新生児入院数のほか新生児血栓症例については生年月日、在胎週数、出生体重、基礎疾患名、発症日齢、発症部位 (臓器、血管名など)、発症の原因と思われる因子、治療および予後について調査した。前回と同様に正期産児は生後 28 日目まで、早期産児は修正 28 日目 (44 週目) までの発症例を新生児血栓症とした。

【成績】

回答は 115 施設、回答率は約 39% で、前回の回答率 40% とほぼ同様であった。発症例ありと回答した施設は 31 施設で前回の 19 施設よりも増加し、発症率は全入院数 109,596 例中 69 例 (0.063%) と前回の全入院数 115,298 例中 36 例 (0.031%) の 2 倍であった。1 施設あたりの平均症例数は 2.2 例と前回調査の 1.9 例と大きく変化はなかった。しかし、1 施設から 10 例の報告例があるなど施設間で偏りがみられた (Table 1)。血栓発症例 69 例のうち正期産児は 23 例 (33.3%)、早期産児は 46 例 (66.7%) と、前回の調査の早期産児の占める割合 47.2% と比

較すると、約 20%の増加がみられた。早期産児の血栓発症例では前回と在胎週数や出生体重を比較すると、より未熟で小さい症例の増加がみられた (Table 2)。

Table 1. The Results of Questionnaires-The Incidence of Neonatal Thrombosis

Newborns	Year					Total
	1999	2000	2001	2002	2003	
Total admission number	21,432	22,124	22,750	24,125	24,867	115,298
Neonatal Thrombosis cases (Frequency %)	4 (0.19%)	5 (0.23%)	8 (0.35%)	3 (0.12%)	16 (0.64%)	36 (0.31%)
<i>(total 18units)</i>						
Newborns	Year					Total
	2005	2006	2007	2008	2009	
Total admission number	21,034	21,301	22,208	22,350	22,703	109,596
Neonatal Thrombosis cases (Frequency %)	12 (0.57%)	13 (0.61%)	9 (0.41%)	19 (0.85%)	16 (0.70%)	69 (0.63%)
<i>(total 22units)</i>						

Table 2. The Results of Questionnaires-The Relation between Region and Gestational Age of Neonatal Thrombosis

	Venous thrombosis		Arterial thrombosis		Venous and arterial thrombosis	
	2004 n=18	2010 n=46	2004 n=18	2010 n=22	2004 n=1	2010 n=3
Term infants	5/15	11/46	12/18	11/22	2/3	1/1
Gestational age (weeks)	39 (37-40)	39 (37-41)	39 (37-42)	39 (37-40)	38 (37-40)	40
Birth weight (g)	2,853 (2,195-3,060)	3,078 (2,316-3,870)	2,920 (1,790-3,512)	3,250 (2,791-3,250)	1,880 (1,594-2,330)	2,316
Age of onset (days)	14 (0-34)	15 (0-51)	14 (0-67)	4 (0-12)	3 (2-5)	7
Preterm infants	10/15	25/46	6/18	11/22	1/3	0/3
Gestational age (weeks)	28 (23-36)	28 (23-36)	30 (24-36)	28.1 (24-35)	35	
Birth weight (g)	1,315 (524-3,045)	1,102 (422-2,890)	1,437 (560-2,840)	1,102 (405-2,880)	1,594	
Age of onset (days)	33 (2-78)	19 (0-83)	8 (0-34)	19 (0-82)	0	

発症部位については、静脈血栓 47 例 (動静脈血栓症 1 例含む) で、うち下大静脈血栓が 18 例で最も多く、次に大腿静脈を含めた下肢の静脈血栓が 11 例、脳静脈洞血栓 (cerebral sinovenous thrombosis : CSVT) を含めた中枢神経系が 5 例であった。前回の調査で下大静脈と並んで最も多かった腎静脈血栓例は、今回の調査ではみられなかった。一方、動脈血栓症は 23 例 (動静脈血栓症 1 例含む) で、うち中枢神経系が 7 例、大動脈が 6 例、肺動脈が 3 例であり、前回と比較し肺動脈血栓例が減少したものの、発症部位に大きな変化はなかった (Table 3)。

危険因子は、中心静脈カテーテルがもっとも多く、静脈血栓 47 例中 30 例 (63.8%) で、前回調査の 61.1% とほぼ同様であった。動脈血栓は臍動脈カテーテルが、23 例中 4 例 (17.4%) でもっとも頻度が高く、次いで中心静脈カテーテル (PICC: peripherally inserted central catheter) および心疾患、特発性がそれぞれ 3 例 (13.0%) であり、前回の調査と大きな変化はなかった。また、遺伝性血栓性疾患 (thrombophilia) による血栓症例は 69 例中 3 例 (4.3%) であり、前回調査の 8.3% に比較すると頻度は低かった (Table 4)。

Table 3. The Results of Questionnaires-The Region of Neonatal Thrombosis (in comparison with Germany and Netherlands)

Vein	Japan		Germany	Netherlands	Artery	Japan		Germany
	2004 n=18	2010 n=47	n=69	n=47		2004 n=23	2010 n=23	n=19
Renal vein	5	35	1		Cerebral artery	5	7	7
Superior canal vein		4	6	1	Pulmonary artery	7	3	
Inferior canal vein	5	18	4	29	Left atrium	1	1	1
Femoral vein	2	11	5	6	Femoral artery	1	1	4
Iliac vein		4	3		dorsalis pedis artery	1	1	
Portal vein	2	3	2	6	Abdominal aorta	4	5	2
Right atrium	2	2	3	1	Superior mesenteric artery	1	1	
Cerebral vein	2	5	3	1	Common iliac artery	1		4
Axillary vein			1		Axillary artery		1	
Retinal vein			1		Aortic arch		1	
					Arterial canal		1	
					Renal artery		1	
					Unifurcal artery			1

Table 4. The Results of Questionnaires-The Main risk factor of Neonatal Thrombosis (in comparison with Germany and Netherlands)

Main risk factor	Venous thrombosis		Arterial thrombosis		Germany*	Netherlands*
	2004 n=18	2010 n=47	2004 n=23	2010 n=23	1997 n=78	2001 n=42
Central venous catheter	11/18	30/47	3/21	3/23	25/79	44/47
Infection	2/18	1/47	3/21	1/23	11/79	28/47
Congenital heart disease	1/18		3/21	3/23	1/79	5/47
Asplenia		5/47	1/21	1/23	13/79	6/47
Thrombophilia	1/18	7/47	5/21	3/23	22/79	
Dehydration				2/23	6/79	3/47
Maternal diabetes mellitus				2/23	2/79	1/47
Surgery		1/47		4/23		1/47
Others	1/18		1/21	4/23		1/47
Arterial catheter			5/21	4/23		

* overall cases included
n=18

治療は重複例を含めて、支持療法が 25 例 (36.2%) ともっとも頻度が高かった。他にヘパリン (低分子量ヘパリン含む) 9 例、ワルファリンが 3 例、アスピリンが 2 例 (それぞれヘパリン併用例含む) であった。血栓溶解療法は組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) が 24 例 (34.8%) に使用されており、ウロキナーゼの使用は 9 例 (13.0%) であった。前回の調査では支持療法が 63.9% でもっとも頻度が高く、血栓溶解療法ではウロキナーゼが 19.4%、t-PA が 5.5% に使用されていた。今回の調査では前回と比較すると、支持療法のみ頻度は減少し、t-PA の使用頻度は約 6 倍に増加していた。t-PA 使用例 24 例中 13 例 (54.2%) が、PICC が要因と思われる下大静脈の血栓症であった。しかし、t-PA を使用している施設は 4 施設 (3.5%) のみで、施設によって使用頻度が大きく異なり、積極的に使用している施設とそうでない施設に分かれた (Table 5)。

予後は、死亡例が早期産児で静脈血栓 35 例中 3 例 (8.6%)、動脈血栓 11 例中 2 例 (18.2%) で、正期産児で静脈血栓、動脈血栓ともに 12 例中 1 例 (8.3%) であった。しかし、前回の調査と比較し予後の記載がない回答が多く、39.1% にみられた (Table 6)。

Table 5. The Results of Questionnaires-The Therapy of Neonatal Thrombosis

	Venous thrombosis		Arterial thrombosis		Venous and arterial thrombosis		No. (%)
	2004 n=15	2010 n=46	2004 n=18	2010 n=22	2004 n=3	2010 n=1	
Supportive therapy only	11	20	12	5			
Heparin only (low molecular weight heparin)	4(1)	5(1)		2(1)		1	
Warfarin (± heparin)			2	3			
Aspirin (± heparin)			2	2			
Thrombolytic therapy (± heparin)							
Urokinase	3	3	3	5	1	1	
t-PA	1	22	1	2			
Protein C		2				1	
Operative		1				1	

1 & 2: Case of thrombocytopenia or overlap cases are included

Table 6. The Results of Questionnaires-The prognosis of Neonatal Thrombosis in Germany and Netherlands

	Venous thrombosis		Arterial thrombosis		Venous and arterial thrombosis		Germany 1997 n=79
	2004 n=15	2010 n=46	2004 n=18	2010 n=22	2004 n=5	2010 n=1	
Term infants	5/15	11/46	12/18	11/22	2/5	1/1	
alive	3/5	4/11	6/12	3/11	2/2	1/1	
death	1/5	1/11	3/12	1/11			1/45
acquiesce	1/5	4/11	3/12	4/11			
unknown			2/11	3/11			
Preterm infants	10/15	35/46	6/18	11/22	1/5		
alive	7/10	10/35	3/6	4/11			
death	3/10	3/35	1/6	2/11			6/34
acquiesce		7/35	2/6	2/11	1/1		
unknown		15/35		3/11			

【考察】

新生児血栓症は成人と比較すると発症頻度は極めて稀であるが、新生児期は小児期のなかでは川崎病を除き最も高頻度に血栓症を発症する。また、新生児ではその発症部位によっては生命および神経学的予後に重大な影響を与える。新生児の血栓症では遺伝的背景や周産期の状況、出生後の治療など、様々な要因が発症に大きく関与する。そのため、新生児血栓症に関しては、わが国独自の臨床的検討が必要であると考え、2004年に続き全国アンケート調査を行い発症頻度やその臨床像を欧米での報告と比較検討した。

わが国での発症頻度は前回の0.031%から0.063%と2倍に増加し、発症例ありと回答した施設も1.6倍に増加していた。これは前回の調査時と比較し、新生児血栓症の発症の危険性につき認識が高まった結果と思われる。欧米ではカナダ²⁾、ドイツ³⁾、オランダ⁴⁾で新生児血栓症の臨床像と発症頻度が報告されているが、カナダではNICU入院例の検討で症候性の血栓症の発症率は0.24%であり、本邦では前回調査よりも発症率は2倍に増加したものの、カナダにおける報告例と比較すると1/4と依然低値であった。また今回の調査では1施設あたりの平均症例数には変化がなかったものの、施設毎の報告数では1施設あたりの報告例に偏りがみられた。オランダでも新生児の静脈血栓症の発症率は0.15%と報告されており、同報告例の46%が三次施設のうちの2施設で占められていた⁴⁾。これらのことから、欧米と同様、日本でも施設によって血栓症に対する積極的なスクリーニングの有無が発症数に関与していると思われる。

発症例の在胎週数や出生体重の検討では、前回と比較し早期産児の発症頻度、とりわけより未熟な超早期産児の症例の増加がみられた。この要因としては、これまでわれわれが報告してきたように、未熟であればあるほど血液凝固・線溶系とその調節機構のバランスは不安定で、一旦そのバランスが崩れると正期産児よりも血栓症を発症しやすいと考えられる。また未熟であるほど血栓症による合併症が重篤となる可能性があり、血栓症の発症を念頭にエコーなどのスクリーニングが積極的に行われるようになってきたことも要因と考えられた。

発症部位では、前回の調査で静脈血栓のうち最も発症頻度が高かった腎静脈血栓症が、今回の調査で報告がみられなかった。カナダとドイツの報告では、新生児血栓症の発症部位の10-30%は腎静脈に発症する。前回の調査でも、わが国では欧米と比較し静脈血栓とくに腎静脈血栓の発症頻度は血栓症のうちでも13.9%と少なかった。新生児の腎静脈血栓症の主な要因として、重症仮死や脱水、ショックなどによる血管内の血液凝縮と低還流による静脈うっ滞がある。詳細な治療法に関する調査はおこなえていないが、近年の本邦での新生児医療では、心臓超音波検査に加え腎超音波検査なども実施され、慎重な水分管理や呼吸循環管理が行われており、そのことが腎静脈血栓の発症頻度に影響した可能性が考えられる。また一方で前回の調査では報告がなかった脳静脈洞血栓症が4例あり、CTやMRI・MRV (Magnetic Resonance Venography)による積極的な検索による結果と思われる。

危険因子では、前回調査と同様、中心静脈カテーテルが最も頻度が高く、発症率もほぼ同様であった。一方、遺伝性血栓性疾患(thrombophilia)による血栓症例は4.3%と前回調査よりも頻度は約1/2に減少していた。これは血栓症に対する認識が高まったにも関わらず、thrombophiliaによる血栓症例が欧米の報告の1/2~1/5であることから、先天性活性化プロテインCレジスタンス (Factor V Leiden)のように、白人では頻度の高い遺伝性素因が日本人にはみられないこともあり、人種差による遺伝的背景の相違によるものと思われる。今回の調査からも、ドイツやカナダの報告と同様、新生児血栓症の発症の危険因子として中心静脈留置カテーテルが高率であった。このことから、前回も報告したように、血栓症を疑った場合はthrombophiliaの検索を進めるとともに、全身状態の管理や中心静脈カテーテルの合併症についても考慮し、予防的ケアや早期抜去が重要であると思われる。また児の未熟性が強いほど中心静脈留置カテーテルを長期留置する場合には合併症として血栓症を常に念頭にいれる必要があることを広く注意喚起する必要があると思われる。

治療は、前回の調査では多くは保存的治療であったが、今回は欧米と同様にウロキナーゼや t-PA など積極的治療が行われるようになってきた。しかし t-PA を使用している施設は 4 施設のみで、施設によって頻度が大きく異なり、施設間の血栓症への治療アプローチにも差異がみられた。欧米でも、血栓溶解療法は小児の血栓症の治療として最も使用頻度が増加しており⁵⁾、その中でも t-PA の使用が最近の 10 年間では最も増加している⁶⁾。

しかし t-PA の投与による出血の合併症が危惧されることから、2002 年に ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) は小児の t-PA による血栓溶解療法に関する勧告⁷⁾を示しており、その投与は慎重に行うべきであるとされている。また ACCP (American College of Chest Physicians) のガイドラインでも、血栓溶解療法について「安易な投与はせず生命にかかわる血栓や四肢、臓器壊死などの危険性がある場合に慎重に投与する」としている⁸⁾。

前回の調査と比較し治療に大きな変化がみられたことから、t-PA 使用例での予後について検討を試みたが、予後の記載がない症例が多く、今回の調査では t-PA による合併症の有無、予後については検討することができなかった。過去の報告では、生後 1 週間以内に血栓溶解療法を行った早産児の 25% に頭蓋内出血がみられるとされていた⁹⁾。しかし近年ではこれまでの治療経験から、血栓溶解療法を行う症例の選択がより厳密になり、t-PA の投与量を低用量とするなどのレジメの変更により^{5, 11-14)}、出血の合併率の低下が報告されている^{6, 8)}。今後、本邦でも t-PA の使用頻度は増加すると思われるが、投与症例および投与量の選択や出血の合併率などにつき、さらに調査する必要があると思われる。

今回の調査結果から、新生児血栓症の危険性は以前よりも広く認識されるようになってきたと思われる。しかし、施設によって積極的に血栓症をスクリーニングする施設とそうでない施設があり、また治療に関しても血栓溶解療法を選択し、UK ではなく t-PA を積極的に使用するなど、前回と比較して施設間での診断および治療方法に差がみられた。その理由としては新生児血栓症に対して確立された治療法がないということがあげられる。新生児の CSVT に対する治療を例にとると、発表されている 3 つのガイドラインのうち ACCP では、有意な頭蓋内出血のない症例に抗凝固療法を行うよう推奨している⁶⁾。一方、脳神経外科医や神経科医によって示された AHA (American Heart Association) のガイドラインでは、多発性に進行する脳血栓症例などのみ抗凝固療法を行うなど制限が強く⁸⁾、Royal College of Physician のガイドラインでは新生児の CSVT 例に対する治療の記載がない¹⁴⁾などガイドラインによって全く推奨される内容が異なるというのが実状である。実際に世界 10 カ国で新生児の CSVT に対する治療として抗血栓療法を行うか否かを調査した大規模な International Pediatric Stroke Study では、治療の有無は、部位やリスクファクターなどに関わらず、地域性が唯一の抗血栓療法を行わない単変量予測として有意な因子であったと報告されている¹⁵⁾。このように病状が同じであっても、地域によって治療法が異なることから、新生児血栓症のグローバルな確立された治療ガイドラインを作成することは容易でない。

これは CSVT に限らず他の新生児血栓症や小児血栓症についても同様である¹⁴⁾。アメリカの 1295 施設で行われた、小児のさまざまな血栓症例を提示し治療の選択をするというアンケート調査では、同じ臨床背景の症例でも施設によって選択する治療の内容が異なっていた¹⁶⁾。これは日本国内で施設ごとに治療法が異なることも同様で、新生児では大規模な臨床研究がなく治療法が確立されていないことが大きな理由であると思われる。

【結語】

2004 年に実施した前回の調査と比較し、発症頻度が増加したことは新生児血栓症への認識が高まった結果と思われる。しかし、施設間での発症頻度や治療法に違いがあり、それらは前回の調査よりも顕著であった。今後新生児血栓症の診断基準を明確化し標準化治療を行うには、人種性や本邦での新生児医療内容も考慮した独自の臨床研究が必要であると思われる。

【謝辞】

本調査には、日本産婦人科新生児血液学会ならびに日本周産期・新生児医学会の周産期専門医認定研修施設の協力を得た。ご協力いただいた施設の先生方には、心より深謝申し上げます。なお、本研究は平成 23 年度科学研究助成基盤研究 C (642379) の助成を得た。

【文献】

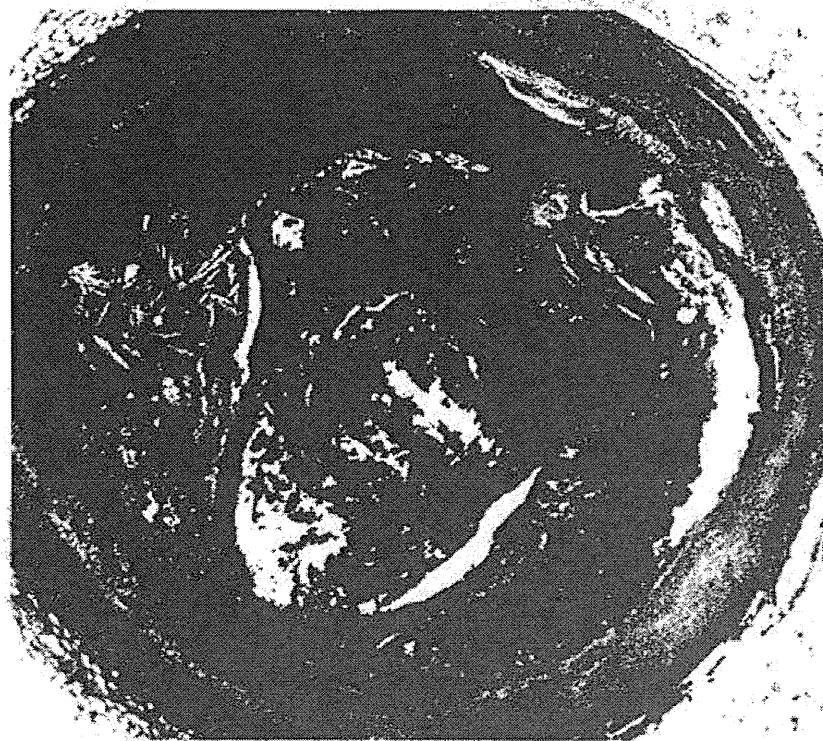
- 1) 川口千晴、高橋幸博、吉岡章. 新生児血栓症—アンケート調査によるわが国の新生児血栓症の実態と解析—*Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Haematol* 2006; 15: 9-20.
- 2) Andrew M, Dadid M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brison L, Cairnet B, DeSai D. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analysis of the Canadian registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-7.
- 3) Norwak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: 163-7.
- 4) V van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two year registry in the Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139: 676-81.
- 5) Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res* 2006; 118: 95-105.
- 6) Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, Michelson AD; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 887S-968S
- 7) Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, Peters M, Schlegel N, Wang M, Nowak-Gottl U. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombolysis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombolysis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2002; 88: 157-8.
- 8) Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, Ferriero D, Jones BV, Kirkham FJ, Scott RM, Smith ER. Management of stroke in infants and children: A scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008; 39: 2644-91.
- 9) Zenz W, Arlt F, Sodja S, Berghold A. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: a review of the literature of the last thirty years. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 321-32.
- 10) Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, Valentino LA, Tsao-Wu G, Manco-Johnson MJ; Pediatric Coagulation Consortium. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 379-86.
- 11) Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, McCrindle BW. Safety and outcome of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombolysis in children. *J Pediatr* 2001; 139: 682-8.
- 12) Farnoux C, Camard O, Pinguier D, Hurtaud-Roux MF, Sebag G, Schlegel N, Beaufils F. Recombinant tissue-type plasminogen activator therapy of thrombolysis in 16 neonates. *J Pediatr* 1998; 133: 137-40.
- 13) Manco-Johnson MJ, Nuss R. Combined thrombolytic and anticoagulant therapy for venous thrombolysis in children. *J Pediatr* 2000; 136: 446-53.
- 14) Pediatric Stroke Working Group. Stroke in Childhood: Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation [homepage on the Internet]. Royal College of Physicians; London, 2004. Available from: <http://www.replondon.ac.uk/pubs/books/childstroke>.
- 15) Jordan LC, Rafay MF, Smith SE, Askalan R, Zamel KM, deVeber G, Ashwal S; International Pediatric Stroke Study Group. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombolysis: Results of the international pediatric stroke study. *J Pediatr* 2010; 156: 704-10.
- 16) Yee DL, Chan AK, Williams S, Goldenberg NA, Massicotte MP, Raffini LJ. Varied opinions on thrombolysis for venous thromboembolism in infants and children: findings from a survey of pediatric hematology-oncology specialists. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(6): 920-6.

わかりやすい

血栓と止血の臨床

編集 ■ 日本血栓止血学会

The Japanese Society on
Thrombosis and Hemostasis



目次

「わかりやすい血栓と止血の臨床」の発刊にあたって……………池田 康夫 v

I 臨床血栓止血学オーバービュー……………齋藤 英彦 1

II 血栓止血異常の病態と臨床検査……………5

1. 臨床検査室から臨床へ……………小宮山 豊 6
2. 凝固・線溶と臨床検査……………北島 勲 10
3. 血液凝固異常症の臨床と検査—血栓性素因の診断—……………森下英理子 15
4. 血栓止血関連マーカーの標準化……………阪田 敏幸 19
5. 術前検査としての凝血的検査—出血と血栓症の対策—……………左近 賢人 22
6. 血栓止血異常と皮疹の種類・鑑別……………小寺 雅也・佐藤 伸一 27
7. 小児科で遭遇する出血性/血栓性疾患……………瀧 正志 32

III 血小板関連疾患……………37

1. 血小板と臨床検査……………大森 司 38
2. 血小板数の低下する疾患・病態の鑑別……………尾崎由基男 41
3. 網血小板/幼若血小板比率測定の臨床応用……………小池由佳子・矢富 裕 45
4. 血小板機能異常症の診断と対応……………金子 誠・矢富 裕 48
5. 本態性血小板血症の診断と治療……………柏木 浩和 55
6. 血球貪食症候群の病態・診断・治療……………熊倉 俊一 58

IV 出血性疾患……………65

1. 出血傾向の鑑別……………家子 正裕 66
2. 出血斑の種類と病因……………富山 佳昭 70
3. 特発性血小板減少性紫斑病の診断と治療……………桑名 正隆 73
4. 特発性血小板減少性紫斑病と妊娠中の問題点……………山田 秀人 77
5. 血友病の診断と治療……………田中 一郎・吉岡 章 81
6. その他の先天性凝固因子障害症の診断と治療……………長江 千愛・瀧 正志 84
7. von Willebrand 病の診断と治療……………高橋 芳右 88
8. 後天性血友病・後天性 von Willebrand 病の診断と治療……………嶋 緑倫 91
9. 血友病症例の手術と止血管理……………竹谷 英之 96
10. ビタミンK欠乏症の臨床……………白幡 聡 99

II-7. 小児科で遭遇する出血性/血栓性疾患

◀ Key words ▶

inherited hemorrhagic/thrombotic disease, acquired hemorrhagic/thrombotic disease, predisposed age

Point

- ①小児の出血性/血栓性疾患を理解する第一歩は好発年齢を理解することである。
- ②家族歴, 既往歴の詳細な問診は疾患の鑑別にきわめて重要である。
- ③詳細な問診, 症状の把握, 検査結果の解析, そして鋭い洞察から新たな疾患が発見される可能性がある。

小児の出血性疾患, 血栓性疾患に遭遇した場合, 成人の場合と同様に症状, 病態を理解し, 系統的に検査を進め, 鑑別, 治療する。小児では, さらにそれぞれの疾患の好発年齢を知ること, 家族歴, 既往歴の詳細な問診から得られる情報が疾患の鑑別にきわめて大切である。特に, 遺伝性疾患は小児期に発症することが多く, 系統的な病態の理解が欠かせない。本項では, 発症年齢別に小児科で遭遇する出血性疾患¹⁾, 血栓性疾患²⁾について, 頻度の高いもの, 頻度は低いが見落としはならないものを概説する(表 1)。なお, 内科領域に重なる疾患については詳述を避ける。

1) 好発年齢と主な症状による小児の出血性/血栓性疾患

a) 新生児期

(1) 下血

新生児メレナが代表的疾患である。母体の血液を吸飲した仮性メレナと鑑別する。

(2) 紫斑

血小板減少(thrombocytopenia)に基づく場合がほとんどである。産生低下によるものより, 破

壊機序・消費の亢進に基づくことが多い。非免疫性の破壊・消費が原因である感染症(敗血症などの細菌感染およびウイルス感染および播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)が頻度としては最も高い。その他, 深部静脈血栓症, 壊死性腸炎, 呼吸窮迫症候群, 大量吸引症候群, 肺高血圧, Kasabach-Merritt 症候群, 血液過粘稠度症候群などがある。免疫性の破壊による疾患は, 特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP), 全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)の母体からの抗体の移行[受動 ITP(passive ITP)]や新生児同種免疫性血小板減少症(neonatal alloimmune thrombocytopenia: NAIT)などである。NAIT は血小板同種抗原(human platelet antigens: HPA)に対する母児不適合妊娠である。血小板減少の機序は, 母親に欠き児に表現されている父親由来の HPA に対して母体で産生された IgG 抗体が胎盤を通過して胎児の血小板に結合し, 胎児の網内系で破壊される。診断のポイントは, 母体血中に抗 HPA 抗体の存在を証明することである。症状は, HPA-

表 1 主な出血性/血栓性疾患の好発年齢

1) 出血性疾患	
新生児期	新生児メレナ, ITP 母体からの出生児, 新生児同種免疫性血小板減少症, 遺伝性血小板減少症, DIC, Kasabach-Merritt 症候群, 無フィブリノゲン血症, 第XIII因子欠乏/異常症, α_2 -プラスミンインヒビター欠乏/異常症
乳児期~学童期	ITP, 遺伝性血小板減少症, 血小板機能異常症, 白血病, 再生不良性貧血, Henoch-Schönlein 紫斑病, 血友病, von Willebrand 病, 特発性/続発性乳児ビタミン K 欠乏性出血症, DIC
思春期	ITP, 白血病, 再生不良性貧血, 血友病軽症型, von Willebrand 病, DIC
2) 血栓性疾患	
新生児期	仮死, 重症感染症, 脱水, 中心静脈カテーテル留置, DIC, 電撃性紫斑病(プロテイン C 欠乏/異常症, プロテイン S 欠乏/異常症のホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体), Upshaw-Schulman 症候群
乳児期~学童期	悪性腫瘍, 重症感染症, 中心静脈カテーテル留置, 心臓カテーテル検査, 先天性心奇形, 大手術, ネフローゼ症候群, 川崎病, 高リボ蛋白(a)血症, DIC, HUS/TTP, 抗リン脂質抗体症候群, ヘパリン起因性血小板減少症, レアスバラギナーゼ使用, アンチトロンビン欠乏/異常症, ヘパリンコファクター II 欠乏/異常症, プロテイン C 欠乏/異常症, プロテイン S 欠乏/異常症, 活性化プロテイン C 抵抗性, トロンボモジュリン欠乏/異常症, プラスミノゲン欠乏/異常症, 異常フィブリノゲン血症の一部, ホモシスチン尿症
思春期	悪性腫瘍, 重症感染症, 中心静脈カテーテル留置, 大手術, ネフローゼ症候群, 高リボ蛋白(a)血症, DIC, HUS/TTP, 抗リン脂質抗体症候群, ヘパリン起因性血小板減少症, エストロゲン含有経口避妊薬, 喫煙

ITP: 特発性血小板減少性紫斑病, DIC: 播種性血管内凝固症候群, HUS: 溶血性尿毒症症候群, TTP: 血栓性血小板減少性紫斑病.

1a の不適合では紫斑, 血腫, 消化管出血, 頭蓋内出血などであり, 子宮内での頭蓋内出血もみられるなど重篤であるが, わが国に多い HPA-4b の不適合ではそれよりも軽症である. 血小板数は通常生後 1 ヶ月以内に正常化する. 産生低下に基づくものはまれではあるが, ①先天性無巨核球性血小板減少症 (congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: CAMT), ②橈骨欠損-血小板減少症候群 (thrombocytopenia with absent radii syndrome: TAR), ③Fanconi 貧血, ④May-Hegglin 異常症, ⑤Bernard-Soulier 症候群 (BSS), ⑥Wiskott-Aldrich 症候群, ⑦X 連鎖血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia: XLT), ⑧Gray platelet 症候群などがある. CAMT は, 常染色体劣性遺伝で血小板の大きさは正常である. 血小板減少の程度は通常重篤である. トロンボポエチン (thrombopoietin: TPO) のレセプターである *c-mpl* が欠損あるいは低下している疾患である. TAR は, 常染色体劣性遺伝で血小板の大きさは正常である. 血小板減少の程度は重篤である. その後, 自然寛解することもあり, また間欠的な血小板減少がみられることもある. 両腕橈骨欠損や

Falot 四徴症などの心奇形がみられ, 牛乳アレルギーもよくみられる. TPO の産生およびそのレセプターは正常であるが TPO に対するシグナル伝達が欠如する. May-Hegglin 異常症は, 巨大血小板と好中球, 好酸球, 単球に Döhle 小体に似た特徴的な封入体が観察される常染色体優性遺伝の疾患である. 血小板機能に異常はなく出血傾向は通常認められない. 同様に巨大血小板と封入体を示す Sebastian 症候群, Fechtner 症候群, Epstein 症候群, および本疾患は, MYH9 変異に基づく同一の疾患 (MYH9 異常症) であると考えられている. Wiskott-Aldrich 症候群は, 小血小板, 血小板減少症, 反復する感染症と湿疹を特徴とする X 連鎖劣性遺伝の疾患である. 全例ではないが Wiskott-Aldrich 症候群蛋白 (WASP) の変異がみられる. XLT も WASP の異常であり, Wiskott-Aldrich 症候群の亜型と考えられ, 免疫不全を伴わず血小板減少のみを呈するものである.

血小板機能異常をきたす疾患は, ①血小板膜糖蛋白異常症, ②細胞膜細胞骨格相互作用異常症, ③血小板顆粒異常症, ④血小板凝固活性異常症, ⑤シグナル伝達および放出異常症, に分類され

る。①は Glanzmann 血小板無力症、BSS が代表的な疾患である。前者は常染色体劣性遺伝形式をとり、先天性血小板機能異常症のうちで最も頻度が高く、糖蛋白 GPIIb/IIIa 複合体異常のため血小板凝集障害をきたす。後者は GPIb/IX/V 複合体異常症で、血小板と von Willebrand 因子(VWF)との選択的相互作用が障害され粘着障害をきたすまれな疾患である。また BSS は、血小板減少症および巨大血小板の出現を特徴とし、常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。②は WASP の遺伝子異常の疾患である Wiskott-Aldrich 症候群である。WASP は膜から細胞骨格へのシグナル伝達やアクチン細胞骨格の機能に重要な役割を果たす。Wiskott-Aldrich 症候群は細胞膜細胞骨格相互作用の機能異常を示すとともに濃染(δ)顆粒貯蔵プールの欠乏をも示す。③は、濃染(δ)顆粒貯蔵プール欠乏症と α 顆粒貯蔵プール欠乏症である。前者には原発性、Wiskott-Aldrich 症候群、白皮症および単球やマクロファージのライソソームにセロイド様物質の蓄積を伴う Hermansky-Pudlak 症候群、これに易感染性を伴う Chédiak-Higashi 症候群などの疾患がある。検査所見として、さまざまな生理的アゴニストによる血小板二次凝集欠如が共通の特徴である。後者は Gray platelet 症候群と呼ばれる常染色体優性遺伝の疾患で、 α 顆粒膜は存在するがフィブリノゲン、VWF、血小板第 4 因子、 β -トロンボグロブリンなどの α 顆粒内容が欠如し異常な空胞構造の形成がみられ、染色標本で灰色の正常よりも大きなゴースト様あるいは卵円形の血小板が認められる。血小板減少もみられる。血小板凝集能は正常か、ほぼ正常の場合が多いが、異常の場合もあり一定ではない。④は Scott 症候群で血小板凝固活性のみに異常があるまれな疾患である。静止状態では血小板細胞内膜層に存在するホスファチジルセリン(phosphatidyl serine: PS)は血小板が活性化されると細胞外膜層へ表出されまたマイクロパーティクルを形成し、Va-Xa や VIIIa-IXa などの凝固中間産物が複合体を形成する場を提供する。この PS の細胞外膜層への移送およびマイクロパーティクルの形成が障害されることにより血

液凝固速度が遅延し出血傾向を呈する。検査では、他の血小板機能異常症と異なり出血時間は正常である。血小板第 3 因子測定結果が異常である。⑤はトロンボキサン A_2 のレセプター異常、アデノシン二リン酸(ADP)およびエピネフリンのレセプター異常、アゴニスト特異的シグナル伝達異常症、シクロオキシゲナーゼ欠損症などのアラキドン酸代謝異常症およびトロンボキサン合成酵素異常症、ホスホリパーゼ C 欠損症、 $G_{\alpha Q}$ 欠損症、カルシウム移動あるいは反応性異常症などである。

その他、紫斑をきたす疾患として、血栓性疾患であるがプロテイン C(PC)欠乏/異常症、プロテイン S(PS)欠乏/異常症を必ず除外する必要がある。

(3) 帽状腱膜下血腫、頭蓋内出血

血友病新生児の頭蓋内出血は新生児 1~4% にみられるが、そのほとんどは鉗子分娩、吸引分娩で発症する。

(4) 臍出血

先天性無フィブリノゲン血症、第 XIII 因子欠損症、 α_2 -プラスミンインヒビター欠損症に特徴的な症状である。

(5) 血栓塞栓症

新生児期は小児のなかで血栓症の好発時期で、重症感染症、脱水、仮死、中心静脈カテーテル留置は血栓塞栓症のリスクファクターである。前三者は DIC が引き続き発症することも多い。脳梗塞(洞静脈血栓症および動脈性の虚血性脳梗塞)の発症が小児期を通じて最も多い。遺伝性のもものでは既述の PC、PS 欠乏/異常症のホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体は致死性の電撃性紫斑病(purpura fulminans)を呈する。これは、真皮血管の血栓症で、急性進行性出血性皮膚壊死が本態である。新生児期から血小板減少、重症黄疸、細小血管障害性溶血性貧血をきたす常染色体劣性遺伝の Upshaw-Schulman 症候群も忘れてはならない。ADAMTS13(a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13)の欠損症であり、超高分子量 VWF マルチマーの存在により高ずり応力下で血小板凝集

塊を作り、血小板減少をきたす。

b) 乳児期—学童期

(1) 紫斑

ITP, 白血病, 再生不良性貧血などの血小板減少性疾患や BSS, 血小板無力症などの先天性血小板機能異常症, 薬剤性の機能低下, von Willebrand 病 (VWD), 血友病, Henoch-Schönlein 紫斑病などである。また, 止血異常とは全く無関係の被虐待児症候群も鑑別に入れる必要がある。

(2) 頭蓋内出血

特発性あるいは続発性乳児ビタミン K 欠乏性出血症, 血友病, ITP などに多い。

(3) 関節・筋肉内出血

血友病に特徴的な出血である。

(4) 鼻出血・口腔粘膜出血

止血不良や, 一度止血しても再出血するなど難渋する場合には出血性素因の存在を考える。疾患は, 紫斑をきたす疾患と同様である。

(5) 下血

Henoch-Schönlein 紫斑病, 血友病, DIC, 溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) などを疑う。

(6) 血尿

紫斑をきたす疾患と同様である。

(7) 血栓塞栓症

乳児期から学童期にかけては最も血栓症の発生が低い。①中心静脈カテーテル留置, ②悪性腫瘍, ③重症感染症, ④先天性心奇形, ⑤大手術, ⑥ネフローゼ症候群, ⑦川崎病, ⑧抗リン脂質抗体症候群, ⑨高リポ蛋白(a)血症, ⑩ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT), ⑪HUS, ⑫血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP), ⑬DIC など多岐にわたる。レアスバラギナーゼ使用, 心臓カテーテル検査もリスクファクターである。先天性疾患では, 凝固制

御にかかわるアンチトロンピン, ヘパリンコファクター II, PC, PS の欠乏/異常症や, 活性化プロテイン C 抵抗性, トロンボモジュリン異常症, 線溶能低下が原因のプラスミノゲン異常症, 血小板活性化が原因の異常フィブリノゲン血症の一部, 血管障害が原因のメチオニンの先天性代謝障害であるホモシスチン尿症などがある。なお, 活性化プロテイン C 抵抗性を示す凝固第 V 因子の分子異常症 (Factor V Leiden) は欧米人には多いが, 日本人の報告例はない。

c) 思春期

(1) 月経過多/卵巣出血

VWD, ITP, 血小板機能異常症, 無フィブリノゲン血症, α_2 -プラスミンインヒビター欠損症などにみられる。卵巣出血は, 致命的な出血性ショックをきたすことがあり注意を要する。

(2) 性器出血

血友病にみられることがある。

その他の出血症状, 考えられる疾患は学童期と同様である。

(3) 血栓塞栓症

膠原病やエストロゲン含有経口避妊薬, 喫煙などの新たなリスクファクターが加わり, 血栓症の危険性は小児期より高くなる。

2) まとめ

詳細な問診, 症状の把握, 検査結果の解析, そして鋭い洞察から新たな疾患が発見される可能性がある。また, 遺伝性疾患の病態の理解は, 止血薬や抗血栓薬の開発に重要であろう。

✦文献✦

- 1) 瀧 正志: 血小板の異常に基づく出血性疾患. 小児科診療 68: 1237-1245, 2005
- 2) 瀧 正志: 小児の血栓塞栓症. 日血検止血会誌 15: 349-354, 2004

