

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 neonate with 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 dominant thrombophilias that lead to thromboembolic events. We describe a case in a female newborn infant presenting with purple induration on the right buttock. Because the laboratory data indicated disseminated intravascular coagulation, the presumptive diagnosis was cavernous hemangioma and Kasabach-Merritt syndrome. A computed tomography scan of the brain on admission showed subarachnoid and intraventricular hemorrhages, and 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 led to a diagnosis of inherited PC-deficiency (PROC exon9:1088G>A/1341delG). Human plasma-derived activated PC (Anact[®]C) controlled the coagulopathy, but amputation of left ankle was unavoidable. On warfarin therapy, the infant is showing subnormal development and left hemiplegia at 10 months of age. Early recognition and diagnosis of inherited PC-deficiency in infants are critical for minimizing long-term complications.

<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栓友病である。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、後遺症を防ぐため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臀部血管腫と播種性血管内凝固症候群 (DIC) から Kasabach-Merritt 症候群を疑い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。臀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。

主訴：臀部の紫斑。

家族歴：特記事項なし。

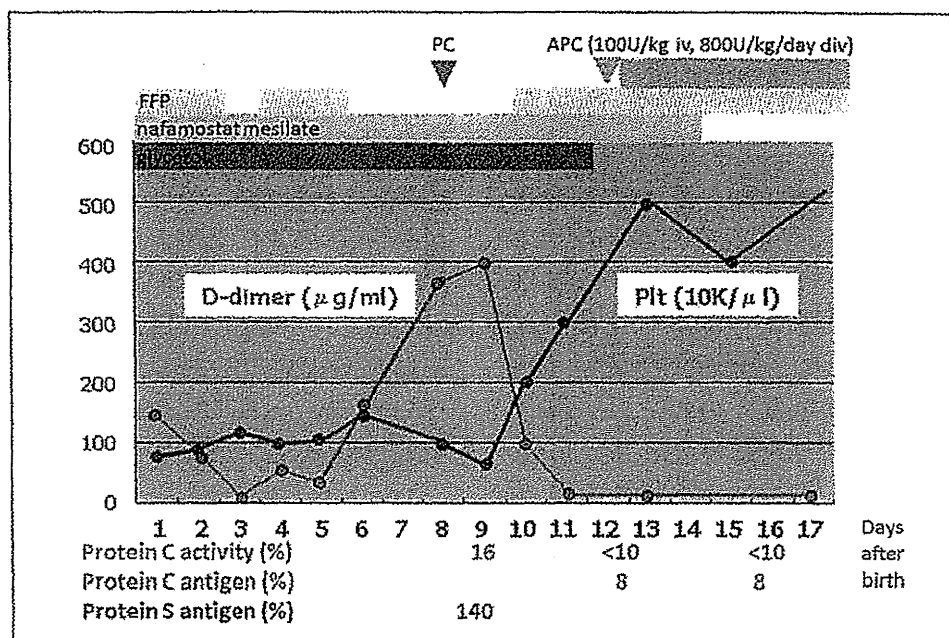


図3 臨床経過と治療

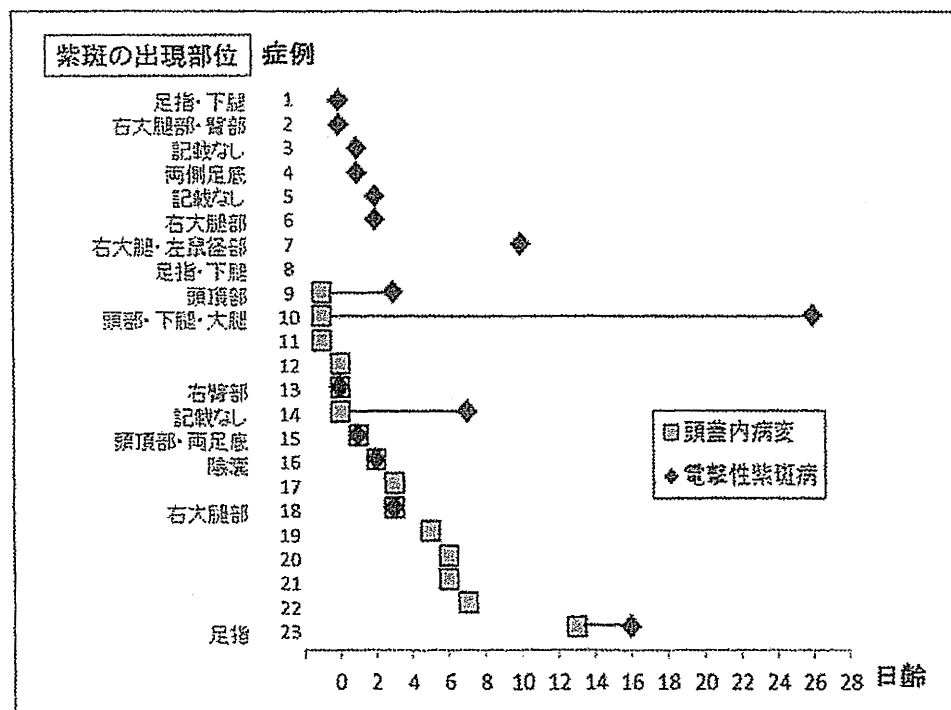


図4 本邦で報告された小児先天性PC欠乏症23例の皮膚病変の出現部位と発症年齢

現病歴：在胎40週3日、体重3,456g、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 2B)。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⁴⁾⁵⁾。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⁶⁾、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

文 献

診断と早期に活性化PC製剤を開始することが、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⁾。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。

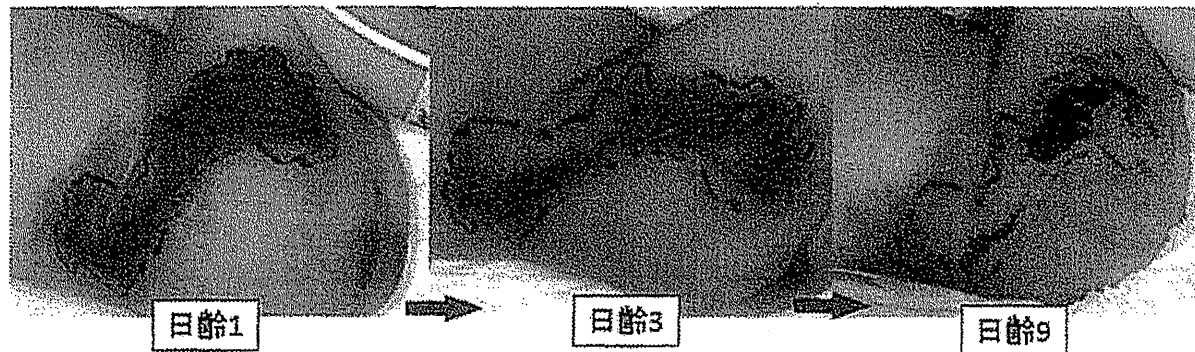
謝辞：本研究は厚労科研難治性疾患克服事業「新生児血栓症(H23難治一般120)」の一部として行った。

- 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 : S53-66, 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. Thromb Res. 124 : 14-8, 2009.
- 9) Young G, Albigsetti 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, Albigsetti 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3-1-1
九州大学大学院医学研究院
周産期・小児医療学
大賀 正一

●症例 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 (本文 19 ~ 23 ページ)

右臀部の紫斑



左下肢の電撃性紫斑病

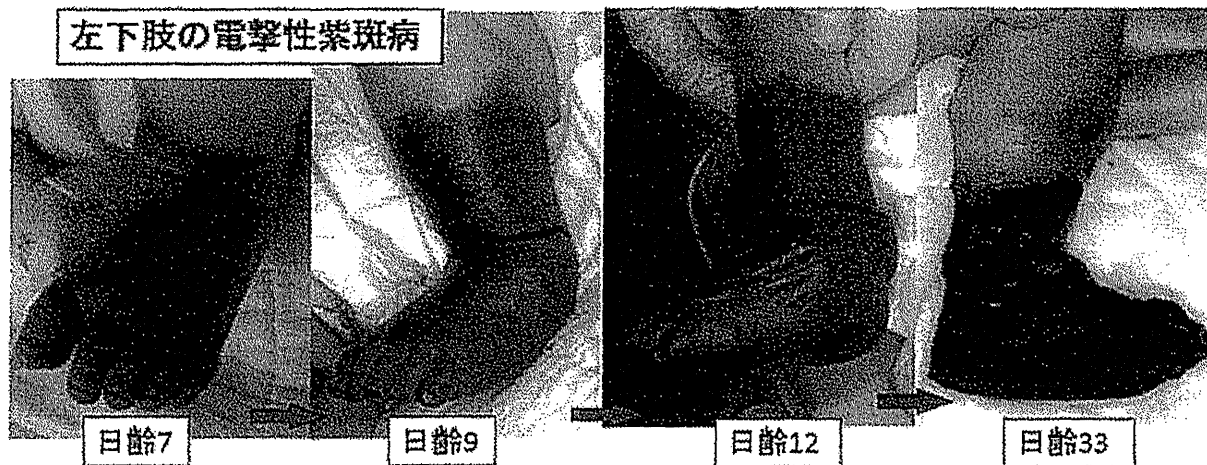


図1 右臀部から大腿の紫斑（上）と左下肢の末端壊死（下）の経時的変化

原 著

ビタミンK 欠乏に伴う乳児頭蓋内出血症例の検討

独立行政法人国立成育医療研究センター総合診療部¹⁾, 同 血液内科²⁾, 同 血液腫瘍科/固形腫瘍科³⁾,
同 脳神経外科⁴⁾, 同 放射線診療部⁵⁾

余谷 暢之¹⁾ 石黒 精¹⁾²⁾ 森 鉄也³⁾ 熊谷 昌明³⁾
師田 信人⁴⁾ 宮坂実木子⁵⁾ 阪井 裕一¹⁾

要 旨

1980年代にビタミンK(VK)の予防投与が開始されて以来, 乳児VK欠乏性出血症は著しく減少したが, 2000年代に入っても報告例が散見される。われわれは, 2002年3月から2010年9月の間に当院救急外来において初期治療された乳児VK欠乏性頭蓋内出血症例について, 電子診療録を用いて後方視的に検討した。その結果, 該当症例は13例で, うち男児が8例であった。年齢は日齢41から121で, 中央値は日齢62であった。初発症状に特徴的なものはなく, 嘔吐とnot doing wellの症状が多かった。血液検査では全例でPIVKA-IIが上昇し, VK製剤投与後24時間以内に凝固機能は改善した。来院時頭部CTでは12例に(92%)頭蓋内出血による脳浮腫を認め, 9例(69%)では正中偏位を伴っていた。開頭血腫除去術は10例(77%)で実施された。転帰は, 1例が死亡し, 4例に後遺症を認め, 8例が後遺症なく生存した。基礎疾患に関しては, ありが7例(胆道閉鎖症5例, 肝炎2例), なしが6例で, なしの3例(50%)では規定のVK製剤の3回内服が不完全であった。現在の予防内服プロトコルは完全なものではないが, 本プロトコルを徹底することでVK欠乏に伴う乳児頭蓋内出血の発生頻度をさらに減らせる可能性がある。

キーワード: ビタミンK, 乳児, 頭蓋内出血, 予防内服

はじめに

新生児期および乳幼児期に起こるビタミンK(VK)欠乏性出血症は大きく3つに分けられる¹⁾。生後24時間以内に発症する場合をearly(onset)formと呼び, 主に母親がVKの吸収阻害や利用障害に関与する薬剤(抗けいれん薬や抗生剤, 抗結核薬, 抗凝固薬など)を内服している場合に起こるとされる。臨床症状としては, 頭血腫, 頭蓋内出血, 腹腔内出血などがみられる。生後24時間から7日目までに発症する場合をclassical formと呼び, 多くは特発性といわれるが, 母乳栄養や哺乳量不足が原因ともいわれている。臨床症状としては消化管出血を呈することが多い。生後8日目以降に発症する場合をlate(onset)formと呼び, 生後3~8週にピークがみられる²⁾。母乳栄養児に多いといわれている。臨床症状は重篤で, 50~60%が頭蓋内出血を呈し, 15~20%が死亡, 生存者の半数以上の児が何らかの神経学的な障害を残すとの報告もある³⁾⁴⁾。

日本では1981年にlate(onset)formにあたる乳児

VK欠乏性出血症に関する大規模な調査が実施された。その結果, 本症が全出生の4,000例に1例, 母乳栄養児に限ると1,700例に1例の割合で発症していると推定された。これを受けて1983年に出生後, 約1週間後, 1か月後の計3回VK製剤を経口的に投与することが提唱され, 実施されてきた。1990年の全国調査ではその頻度は出生10万例あたり2例にまで減少し, 大変大きな成果を挙げてきたことは周知の事実である⁵⁾。

しかし, 1999年から2004年の6年間に行われた第5回全国調査⁶⁾でも, 乳児VK欠乏性出血症は71例報告されており, 依然として完全には予防ができていないのが現状である。現在, VK製剤の投与プロトコルの見直しを含め, 今後の予防対策を巡って活発な議論がなされている。今回, われわれは当院におけるlate(onset)formのVK欠乏性頭蓋内出血症例について検討し, 今後の予防対策について考察を加えたので報告する。

対象と方法

独立行政法人国立成育医療研究センターは2002年に開院した小児病床320床(うちNICU40床, PICU20床)を有する小児と周産期の専門施設である。年間救急受診患者数は30,520名でうち約4割が初診患者である(平成22年度)。2002年3月から2010年12月ま

(平成23年4月25日受付)(平成24年2月22日受理)

別刷請求先: (〒157-8535) 世田谷区大蔵2-10-1

独立行政法人国立成育医療研究センター総合
診療部 余谷 暢之

E-mail: yotani-n@ncchd.go.jp

表1 症例内訳・受診時動向

症例	日齢	性別	発症年度	紹介の有無	初発症状	発症から診断まで(時間)
1	41	男	2007	無	不機嫌・嘔吐・哺乳不良	4
2	47	女	2009	無	嘔吐・痙攣	14
3	51	男	2007	有	不機嫌	48
4	54	男	2005	有	不機嫌・嘔吐・顔色不良・痙攣	12
5	55	男	2004	無	不機嫌・嘔吐・顔色不良	24
6	60	女	2005	有	嘔吐・黄疸	12
7	62	女	2003	有	活気不良・哺乳不良	3
8	67	男	2004	有	活気不良・哺乳不良・痙攣	15
9	67	男	2008	有	活気不良・紫斑	12
10	68	男	2008	有	痙攣	5
11	75	男	2005	有	嘔吐・痙攣	72
12	79	女	2008	有	不機嫌・哺乳不良	6
13	121	女	2006	有	嘔吐・哺乳不良	12

表2 凝固機能検査・来院時頭部CT所見・治療・転帰

症例	PT (%)	APTT (秒)	PIVKA-II	HPT (%)	PT (%)	APTT (秒)	PIVKA-II	HPT (%)	CT所見						治療	転帰
	VK投与前				VK投与後				SDH	SAH	IPH	IVH	脳浮腫	正中偏位		
1	<10	>180	113,000*	<10	94	30.4	—	63.6	○	○	○	—	○	×	ICP挿入	後遺症なし
2	<10	>180	4**	<10	82.2	35.8	—	60.7	○	○	○	—	○	○	血腫除去	後遺症なし
3	<10	177.2	8**	<10	99.2	33.2	<1**	78.1	○	○	—	—	△	○	血腫除去	後遺症なし
4	—	—	8**	—	54.8	32.9	<1**	22.5	○	○	○	—	◎	◎	血腫除去	右片麻痺
5	<10	149.5	8**	—	82.9	31	<1**	130	○	○	○	○	×	×	なし	後遺症なし
6	<10	>180	8**	—	55.5	31.2	—	27.9	○	○	—	—	○	○	血腫除去	後遺症なし
7	<10	—	115,000*	—	91	36.2	—	63.3	○	○	○	○	○	○	血腫除去	後遺症なし
8	<10	134.5	8**	—	44.6	42.2	<1**	40.9	○	○	○	○	◎	◎	血腫除去	重度の精神運動発達遅滞
9	14.2	>180	8**	—	43.6	41.5	—	65.4	○	○	—	—	◎	○	血腫除去	発達障害
10	<10	102.6	203,000*	—	81	41.9	—	35.1	○	—	—	—	△	×	血腫除去	後遺症なし
11	—	—	8**	—	53	40.5	—	—	○	—	—	—	○	◎	血腫除去	精神発達遅滞
12	—	—	8**	—	—	41.3	—	53.6	○	○	○	—	△	○	血腫除去	後遺症なし
13	<10	>180	8**	—	—	36.7	—	35	—	○	—	—	○	×	ICP挿入	死亡

*ECLIA (mAU/ml), **LA (μg/ml) ECLIA: Electrochemiluminescence Immunoassay

LA: Latex agglutination

脳浮腫・正中偏位の△は軽度, ○は中等度, ◎は高度に所見ありの意味である

SDH: 硬膜下血腫, SAH: くも膜下血腫, IPH: 脳実質内出血, IVH: 脳室内出血, ICP: 頭蓋内圧モニター

で、当センター救急外来において初期治療された乳児VK欠乏性頭蓋内出血症例を対象とした。VK欠乏

性出血症の診断は、第5回全国調査で用いられた以下の診断基準を用いて行った。すなわち、先天性出血性

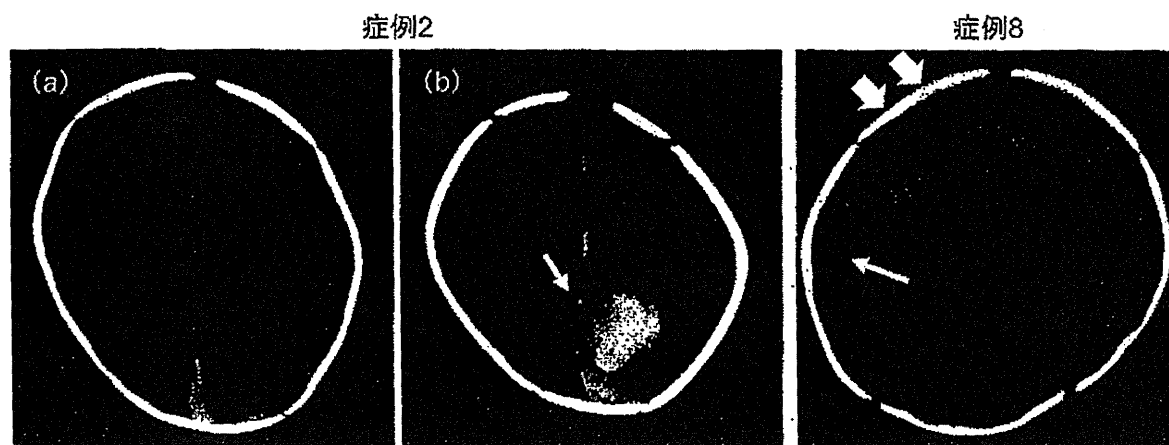


図1 来院時頭部CT

症例2

- (a) 大脳鎌から左後頭部に沿って急性硬膜下血腫を認める。正中偏位を認める。
 (b) 左頭頂葉に脳実質内血腫を認め、周囲に浮腫を伴っている。また、脳溝に沿って高吸収域あり、くも膜下出血(欠印)も認める。

症例8

前頭葉に脳実質内血腫、脳溝に沿ったくも膜下出血(太矢印)、右前頭葉、大脳鎌に沿った急性硬膜下血腫(細矢印)を認める。大脳は、全体的に低吸収を示し、皮髄境界は不明瞭で、大脳全体に脳浮腫を認める。

素因、あるいはVK欠乏性出血症以外の後天性出血性疾患を除外したうえで、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、ヘパラスチンテスト(HPT)、protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)の値の異常を認め、ビタミンK投与後24時間以内に検査所見の著しい改善がみられたものをVK欠乏性出血症とした⁷⁾。電子カルテの診療録を用いて、年齢、性別、発症年度、初発症状、発症から診断までの時間、凝固機能検査、来院時頭部CT所見、手術の有無、転帰、基礎疾患について後方視的に検討した。凝固機能検査として、PT、APTT、HPT、PIVKA-IIを測定した。なお、HPTはOwren法を使い、PIVKA-IIは、ECLIA法(保険適応外検査)、ラテックス凝集法を用いて測定した。

結 果

①対象の内訳

VK欠乏性頭蓋内出血をきたし、当院で初期治療を行った症例は、計13例であった。日齢は41から121で、中央値は62であった。男女比は8:5で、男児に多い傾向を認めた。2003年度から毎年1~3例の発症があり、年度による偏りは認められなかった(表1)。

②救急受診状況

10例は紹介受診で、3例はいわゆる飛び込み受診であった。救急外来受診時の初発症状は、痙攣を5例に認めたが、嘔吐や、哺乳不良、不機嫌、活気不良など、

何となく調子が悪い、いわゆる not doing well の症状のみを呈する症例も多かった。初発症状で典型的な所見がなかったために診断に苦慮する例もあった。また、発症から診断までの時間は3~72時間で中央値は12時間であった(表1)。

③凝固機能検査

発症時に、PIVKA-IIが全例で上昇し、PT%は測定した10例のすべてで低下していた。また、APTTも測定した9例全例で延長し、HPTは測定した3例のすべてで低値であった。

VKの投与後24時間以内の血液検査では、全例で凝固機能の改善を認めた(表2)。

④来院時頭部CT所見

来院時の頭部CT所見では、12例で硬膜下血腫、11例でくも膜下血腫、7例で脳実質内出血、3例で脳室内出血を認めた。出血部位は主にテント上であった(重複所見を含む)。10例で、硬膜下腔、くも膜下腔、脳実質内など同時に複数の部位にわたる出血を認めた(図1)。12例で脳浮腫を認め、うち9例は正中偏位を伴っていた(表2)。

⑤治療

全例、ICUにて初期管理を行った。脳浮腫を伴っていた10例で緊急開頭血腫除去術を施行した。また、手術しなかった3例中2例では、頭蓋内圧モニターを挿入し厳密な頭蓋内圧管理を必要とした(表2)。

⑥転帰

1例が死亡し、4例に後遺症を認め、8例は後遺症なく生存した。後遺症としては重度の精神運動発達遅滞が1例、片麻痺が1例、精神発達遅滞が1例、多動とこだわりが強いなどの発達障害が1例であった(表2)。

⑦基礎疾患

7例(64%)が基礎疾患を有する二次性出血であった。基礎疾患としては胆道閉鎖症が5例、肝炎が2例であった(図2)。胆道閉鎖症5例について発症以前の便性を問診したところ、2例(40%)で、発症以前に白色便を呈していたとの病歴が確認された。

一方、基礎疾患のない症例が6例(46%)みられた。この6例について、VKの内服状況について確認したところ、6例中2例はプロトコル通り内服していたにもかかわらず頭蓋内出血を呈していた。一方で6例中少なくとも3例はプロトコル通りの3回内服ができていなかった(表3)。また症例5に関してのみ母乳中のVK濃度の測定を行ったが、VK1が1.27ng/ml、VK2が0.16ng/ml(母乳中VK濃度(21日~2か月): $4.51 \pm 0.83 \text{ng/ml}^{17}$)と低値であった。

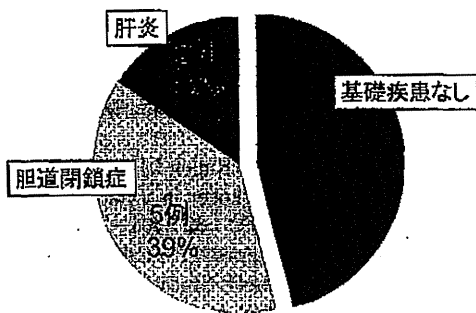


図2 基礎疾患

基礎疾患なしが6例(46%)、基礎疾患ありが7例(54%)であった。基礎疾患は胆道閉鎖症が5例、肝炎が2例であった。

考 察

われわれは、当院で8年9か月間に経験したVK欠乏性頭蓋内出血症例について検討した。自験例の年齢分布や、男児に多いことなどの疫学的な特徴は、これまでの全国調査結果と同様であった⁹⁾。また、当院でも毎年1~3例の発症があり、VK欠乏性頭蓋内出血症は、Priyankaらが指摘するように21世紀においても注意すべき重要な疾患であると考えられた⁹⁾。

救急外来受診時の症状に典型的な特徴はなく、また発症から診断までの時間も3~72時間と幅がみられた。VK欠乏性頭蓋内出血は、症状のみで診断することは難しく、症状が進行してから見つかることが多いといえる。従ってより一層の予防対策の強化が重要である。

乳幼児期に起こるVK欠乏性出血症は、基礎疾患のない症例と、基礎疾患のあるいわゆる二次性の二つに分けることができる。基礎疾患のないVK欠乏症においては、予防方法の再検討が重要な課題であると考えられる。われわれの検討では、13例中6例が基礎疾患のない症例であり、その割合は約半数にのぼっていた。この6例の特徴について検討したところ、6例中3例は、乳児期にVKの3回内服が不完全であった。第5回全国調査の結果でも、乳児VK欠乏性出血症の71例中、3回とも内服できていた例はわずか11例、15%であると報告されている⁶⁾。VKの内服プロトコルに関しては、現在の3回内服の徹底が重要であると考えられる。その一方で、自験例でも、2例(15%)は3回の予防内服を行っていたにもかかわらず頭蓋内出血を発症していた。これは、現在のプロトコルの徹底だけでは不十分であることを示唆している。

VKの予防投与に関しては、歴史的にはQuoting¹⁰⁾らが、出生時において1mgのVKを筋肉注射で投与する方法を考案し、それが世界的に広がった。筋注が選ばれた背景は、その当時筋注製剤しかなかったためであった。その後、Goldingら¹¹⁾がVKの筋注と小児がんの発症の間に相関があると報告したことをうけて、

表3 K2シロップの投与

症例	日齢	栄養方法	生直後	1週間後	1か月後
1	41	母乳	○	×	×
2	47	母乳	○	×	×
3	51	混合	○	○	○
5	55	母乳	不明	不明	○
8	67	母乳	○	○	○
11	75	人工乳 (生後3週は母乳)	×	○	×

基礎疾患なしの6例についてビタミンKの投与歴を電子カルテより後方視的に検討した。

ヨーロッパやオセアニア各国は、投与方法を筋注から経口に変更した。VKの筋注と小児がんの関係については多くの追試が行われ、多くの成績は否定的であった。現在では、筋注と小児固形腫瘍の発症には相関がないと考えられているが、小児白血病との関連については、わずかながら関連がある可能性が残っている^{12,13}。しかし、late (onset) formの症例が再び報告されるようになり、改めてヨーロッパやオセアニア各国でも筋注投与が再導入されるようになってきている⁹。アメリカ合衆国でも、経口投与の不確実性を考慮し、筋注での予防投与を推奨している¹⁰。一方、ドイツやデンマークでは、依然経口投与が行われている。ドイツでは出生時、7生日前後、30生日前後の3回、2mgの経口投与を行っており¹⁴、デンマークでは、出生時に2mgを経口投与し、以降3か月間は1mg/週の経口投与を行っている¹⁵。わが国でも、こういった海外の動きを視野に入れながら、ビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン¹⁷が出されたが、経口投与回数の見直し、筋注の導入など、投与方法の妥当性について引き続き議論していく必要があると考えられる。

乳児がVK欠乏に陥りやすい理由として複数の要因が挙げられる。現在のところ考えられている原因としては①腸内細菌叢が形成されていない、②母乳中のVK含有は少なく、しかも個人差が大きい、③母親の泌乳量、新生児の哺乳量は個人差が大きい、④VKの吸収率が悪い、⑤VKエポキシド還元酵素活性が低い、⑥VK依存性凝固因子の血中濃度が生理的に低いなどである¹⁹。われわれの症例でも、1例しか検討していないが、母乳中のVK濃度が低い症例を認めた。現在のプロトコルを徹底する一方で、プロトコル通り内服できていたにもかかわらず発症した症例を蓄積し、原因を検討することは発生率を減少させるために欠かせないと考えられる。

一方、二次性の割合は増えてきており⁹、VK欠乏性出血症を見た場合に原因となる基礎疾患の検索を行うことは極めて重要である。自験例では、二次性の出血が7例(54%)と半数以上をしめていた。二次性に関しては、VKの吸収障害や利用障害によりおこるため予防内服では十分に予防できない可能性がある。われわれの検討でも胆道閉鎖症の5例中2例で出血前の病歴に白色便を認めている。保護者に白色便は正常ではないとの認識があれば、頭蓋内出血を来す前に介入できた可能性が示唆される結果である。松井ら¹⁰は胆道閉鎖症のマスキングとして、便色調カラーシート法を提唱しており、日本でも多くの自治体で導入されている。二次性のVK欠乏性頭蓋内出血においては、背景疾患の早期発見が出血の予防に有効であると考えられた。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 1985; 106: 351-359.
- 2) Loughnan PM, McDougall PN. Epidemiology of late onset haemorrhagic disease: a pooled data analysis. *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 177-181.
- 3) van Winckel M, De Bruyne R, van De Velde S, et al. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 127-134.
- 4) Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Reviews* 2009; 23: 49-59.
- 5) 白幡 聡, 乳児ビタミンK欠乏性出血症—最近の動向—. *日未熟児新生児会誌* 2008; 20: 23-30.
- 6) 白幡 聡, 伊藤 進, 高橋幸博, 他. 乳児ビタミンK欠乏性出血症全国調査成績(1999-2004年). *日産婦新生児血会誌* 2006; 16: S55-56.
- 7) 梅沢幸子, 楠 嘉之, 山本良郎, 他. 母親へ経口投与されたビタミンK2の乳中移行に関する研究. *医学のあゆみ* 1985; 135: 1105-1108.
- 8) 白幡 聡, 白川嘉継. 我が国における新生児ならびに乳児ビタミンK欠乏性出血症の現状. *日未熟児新生児会誌* 2002; 14: 105-111.
- 9) Priyanka K, Shrimati S, Kanjaksha G. Delayed vitamin K deficiency as a cause of bleeding: still a concern in the 21st century! *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 608-610.
- 10) Hey E. Making life safe for canaries. *Pediatrics* 2008; 121: 1048-1049.
- 11) Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer* 1990; 62: 304-308.
- 12) Fear NT, Roman E, Ansell P, et al. United Kingdom Childhood Cancer Study. Vitamin K and childhood cancer: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer* 2003; 89: 1228-1231.
- 13) Roman E, Fear NT, Ansell P, et al. Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six different case-control studies. *Br J Cancer* 2002; 86: 63-69.
- 14) Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 126-130.
- 15) Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr* 2003; 92: 802-805.
- 16) American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003; 112: 191-192.
- 17) 白幡 聡, 伊藤 進, 高橋幸博, 他. 新生児・乳児ビタミンK欠乏症に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン(修正版). 日本小児科学会

雑誌 2011; 115: 705-712.
 18) 松井 陽, 須磨崎亮, 長谷川誠, 他. 便色調カラー
 カード法による胆道閉鎖症のマススクリーニン
 グ. 厚生労働科学研究費補助難治性疾患克服研究

事業, マススクリーニングの効果的実施及び開発
 に関する研究 平成15年度総括・分担研究報告
 書. 2003: 104-108.

A Hospital-based Study of Intracranial Hemorrhage Caused by Vitamin K Deficiency in Infants

Nobuyuki Yotani¹⁾, Akira Ishiguro²⁾, Tetsuya Mori³⁾, Masaaki Kumagai³⁾,
 Nobuhito Morota⁴⁾, Mikiko Miyasaka⁵⁾ and Hirokazu Sakai¹⁾

¹⁾Department of General Pediatrics and Interdisciplinary Medicine, National Center for Child Health and Development

²⁾Division of Hematology, National Center for Child Health and Development

³⁾Division of Pediatric Oncology, National Center for Child Health and Development

⁴⁾Division of Neurosurgery, National Center for Child Health and Development

⁵⁾Department of Radiology, National Center for Child Health and Development

Since the introduction of vitamin K prophylaxis in the 1980's, the incidence of vitamin K deficiency bleeding (VKDB) has decreased remarkably. However, late VKDB is still reported. This is a retrospective analysis of children who were diagnosed with VKDB at our hospital from March 2002 to September 2010. Thirteen infants (8 male) were diagnosed with late VKDB. The median age was 62 days (41-121). The infants developed non-specific symptoms including "not doing well". In all, serum PIVKA-II levels were increased and coagulopathy was resolved within 24 hours after the administration of vitamin K. CT scan showed cerebral edema in 12 cases (92%) and mid-line shift in 9 cases (69%). Neurosurgical intervention was performed in 10 cases (77%): one patient died, 4 had neurological sequelae and 8 recovered without sequelae. Seven had underlying diseases, biliary atresia in 5 and hepatitis in 2 cases. In the remaining 6 cases diagnosed as idiopathic VKDB, 3 did not receive a complete series of the recommended vitamin K prophylaxis. While the current prophylaxis may not completely eradicate VKDB, we believe that full adherence to the recommended prophylaxis regimen will decrease the incidence of VKDB.

