

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
大賀正一	播種性血管内凝固症候群	水口雅、市橋光、崎山弘	今日の小児治療指針第16版	医学書院	東京	2015	557-9
大賀正一	第Ⅱ部各論(疾患)第1章 血液・造血器疾患. D 血小板と止血・血栓の異常 2 血栓症と血栓性素因 a 遺伝性血栓症(栓友病)	日本小児血液・がん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	459-61
落合正行	NICUから在宅医療への移行を円滑に進めるために	日総研	地域連携 入退院支援	日総研	福岡	2015	45-49
高橋幸博	ビタミンK欠乏性出血	山口 徹、北原光夫、福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 2015年度版	医学書院	東京	2015	1314-1315
高橋幸博	新生児の出血傾向	金澤一郎、永井良三	今日の診断指針	医学書院	東京	2015	1866-1867
高橋幸博	新生児の出血傾向(新生児メレナを含む)	鈴木重統、後藤信哉、松野一彦	血栓・止血ハンドブック	西村書店	東京	2015	99-107
高橋幸博	血小板増加症	日本小児血液・がん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	437-439
瀧正志	特発性血栓症	尾崎承一	難病辞典	学研メディカル秀潤社	東京	2015	289-91
足利朋子, 瀧正志	止血・血栓に関連する血漿とその成分	日本小児血液・がん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	25-27
瀧正志	播種性血管内凝固	日本小児血液・がん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	453-56
瀧正志	DICの病態解明の進歩と新しい診断基準	日本小児血液・がん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	1747-52
石黒 精	出血傾向・血栓傾向	日本小児血液・がん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	33-35
落合正行	早産児の貧血	山口徹、北原光夫	今日の治療指針	医学書院	東京	2016	1378

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
Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Fukushima K, Ishimura M, Torio M, Urata M, Hotta T,	Fetal hydrocephalus and neonatal stroke as the first presentation of protein C deficiency	Brain Dev	38	253-6	2015

Ichiyama, M., Ohga, S., Ochiai, M., Tanaka, K., Matsunaga, Y., Kusuda, T., Inoue, H., Ishimura, M., Takimoto, T., Koga, Y., Hotta, T., Kang, D., Hara, T	Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism	Pediatr Res	79	81-86	2015
Mukai, N., Ninomiya, T., Hata, J., Hirakawa, Y., Ikeda, F., Fukuhara, M., Hotta, T., Koga, M., Nakamura, U., Kang, D., Kitazono, T., Kiyohara, Y	Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study	Cardiovasc Diabetol	14	84	2015
Wang, L., Ishihara, T., Ibayashi, Y., Tatsushima, K., Setoyama, D., Hanada, Y., Takeichi, Y., Sakamoto, S., Yokota, S., Mihara, K., Kang, D., Ishihara, N., Takayanagi, R., Nomura, M	Disruption of mitochondrial fission in the liver protects mice from diet-induced obesity and metabolic deterioration	Diabetologia	58	2371-2380	2015
Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Anami A, Fukushima K, Horigome H, Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A	Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies	Mod Rheumatol.	20	1-7	2015
Hirakawa M, Hidaka N, Kido S, Fukushima K, Kato K.	Congenital Chloride Diarrhea: Accurate Prenatal Diagnosis Using Color Doppler Sonography to Show the Passage of Diarrhea	J Ultrasound Med.	34(11)	2113-5	2015
Michikawa T, Morokuma S, Fukushima K, Ueda K, Takeuchi A, Kato K, Nitta H	A register-based study of the association between air pollutants and hypertensive disorders in pregnancy among the Japanese population	Environ Res	142	644-50	2015
Matsueda S, Hidaka N, Kondo Y, Fujiwara A, Fukushima K, Kato K.	External iliac artery thrombosis after common iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy for placenta accreta in cervico-isthmic pregnancy	J Obstet Gynaecol Res.	41(11)	1826-30	2015
Kiyokoba R, Hidaka N, Sakata Y, Hachisuga K, Fukushima K, Kato K.	Fetal cytomegalovirus infection manifesting as transient pancytopenia	Congenit Anom (Kyoto)	55(3)	164-6	2015
Ohmaru T, Fujita Y, Sugitani M, Shimokawa M, Fukushima K, Kato K.	Placental elasticity evaluation using virtual touch tissue quantification during pregnancy	Placenta	36(8)	915-20	2015
Ichihara, K., Yomamoto, Y., Hotta, T., Hosogaya, S., Miyachi, H., Itoh, Y., Ishibashi, M., Kang, D	Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan	Ann Clin Biochem		in press	2015
Matsumoto T, Nogami K, Okuda M, Shima M	Optimization of the automated, CS-2000i™ method for measuring low levels of von Willebrand factor ristocetin cofactor activity (VWF:RCo). International Journal of Hematology	International Journal of Hematology	101(2)	126-132	2015
Yoshioka A, Ishii E, Ueno T, Usami I, Kobayashi M, Kobayashi R, Sotomatsu M, Shirahata A, Suzuki T, Taki M, Ishida Y, Matsushita T, Shima M, Nogami K, Sakai M, Kigasawa H, Fukutake K.	The International Immune Tolerance Induction Study and its follow-up study on Japanese hemophilia A patients with inhibitors	International Journal of Hematology	101(4)	362-368	2015

Yada K, Nogami K, Takeyama M, Ogiwara K, Wakabayashi H, Shima M.	Mild hemophilia A patient with novel Pro1809Leu mutation develops an anti-C2 antibody inhibiting allogeneic but not autologous factor VIII activity	J Thromb Haemost	13(10)	1843-53	2015
Furukawa S, Nogami K, Ogiwara K, Yada K, Minami H, Shima M.	Systematic monitoring of hemostatic management in hemophilia A patients with inhibitor in the perioperative period using rotational thromboelastometry	J Thromb Haemost	13(7)	1279-84	2015
Nogami K, Shima M. Phenotypic Heterogeneity of Hemostasis in Severe Hemophilia.	Phenotypic Heterogeneity of Hemostasis in Severe Hemophilia	Semin Thromb Hemost	41(8)	826-31	2015
Chitlur M, Rivard GE, Lillcrap D, Mann K, Shima M, Young G	Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH	Journal of Thrombosis and Haemostasis	12(1)	103-6	2015
Ochiai M, Ichiyama M, Iwayama M, Sakai Y, Yoshida K, Hara T.	Longitudinal study of very low birth weight infants until 9years of age; attention deficit hyperactivity and autistic features are correlated with their cognitive functions	Early Hum Dev	91	783-786	2015
Hashiguchi K, Morioka T, Murakami N, Yamashita K, Hiwatashi A, Ochiai M, Morokuma S, Iihara K.	Clinical Significance of Prenatal and Postnatal Heavily T2-Weighted Magnetic Resonance Images in Patients with Myelomeningocele	Pediatr Neurosurg	50	310-320	2015
Otera Y, Morokuma S, Fukushima K, Anami A, Yumoto Y, Ito Y, Ochiai M, Hashiguchi K, Wake N, Sago H, Kato K.	Neurological outcomes in Chiari type II malformations and their correlation to morphological findings and fetal heart rate patterns: a retrospective study	BMC Res Notes	8	57	2015
Matsunami M, Ishiguro A, Fukuda A, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Kanazawa H, Sakamoto S, Ohta, Nakadate H, Horikawa R, Nakazawa A, Ishige M, Mizuta K, Kasahara M	Successful living domino liver transplantation in a child with protein C deficiency	Pediatr Transplant	19(3)	E70-E74	2015
Mizuguchi K, Miyazaki O, Nishimura G, Ishiguro A	Craniovertebral junction stenosis in Lenz-Majewski syndrome	Pediatr Radiol	45(10)	1567-70	2015
Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, Maekawa T, Ishiguro A, Okuyama T, Otsu M, Yamada M, Hershfield MS, Ariga T, Onodera M	Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient	Clin Immunol	161(2)	391-93	2015
福嶋 恒太郎	【周産期救急の初期対応:そのポイントとピットフォール 産科編】 症状:見逃してはいけない疾患を中心に 出血はいつでも要注意	周産期医学 (0386-9881)	45巻6号	742-745	2015
井上普介, 西尾寿乗, 高田英俊, 酒井康成, 名西悦郎, 落合正行, 原寿郎	自然免疫受容体Nod1のリガンドは母仔の血管病変を介してIUGRおよびIUFDをおこす	日本産婦人科・新生児血液学会誌	25	5091-5092	2015
白幡聡、高橋幸博、茨聡、大賀正一、河井昌彦、川口千晴、沢田健	新生児DIC診断・治療指針2015年版	日本産婦人科・新生児血液学会誌			印刷中
川口千晴、西久保俊也、白幡聡、高橋幸博	新生児DICの診断・治療に関する全国アンケート調査	日本産婦人科・新生児血液学会誌			印刷中

VIII. 研究成果の刊行物・別刷

3 血栓症と血栓性素因

a. 遺伝性血栓症(栓友病)

▶ 定義と概念

血栓症とは、止血機構が過剰に作動することにより病的血栓が血管内に形成され、組織・臓器の血液循環が障害される多元病である。血栓塞栓を起こしやすい体質に、さまざまな誘因が加わって発症する。血栓症を唯一の表現型とする単一遺伝子病が“栓友病(thrombophilia)”であるが、未発症者は“血栓性素因”とよぶのが適切である。

▶ 病因・病態

血管壁、血流の変化および凝血症が相互に作用して、血栓が形成される。動脈血栓には血管壁の変化が、静脈血栓には凝血症が深く関与する。血栓性素因のあるおもな遺伝病を表に示す。

3大自然抗凝固因子であるプロテインC(protein C:PC)、プロテインS(protein S:PS)およびアンチトロンビン(antithrombin:AT)異常は、最も血栓発症リスクが高い。PCは肝臓で合成されるビタミンK依存性抗凝固因子で、トロンボモジュリン(thrombomodulin:TM)とトロンビンの作用により活性化PCとなる。活性化PCはPSを補酵素に、凝固第VaおよびVIIIa因子を選択的に不活化し、またプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1(plasminogen activator inhibitor-1:PAI-1)を不活化して抗凝固作用をもたらす。活性化PCには抗炎症作用や細胞保護機能がある。PSもビタミンK依存性抗凝固因子で、肝臓と血管内皮で産生され、血小板顆粒にも存在する。活性化PCの補酵素として、また単独でも第VaとXa因子を不活化し、抗凝固因子として働く。約60%は補体C4結合蛋白と結合し、約40%が遊離型で補酵素活性をもつ。ATはトロンビン、第IXa・第Xa・第XIa・第XIIa因子などのセリンプロテアーゼに対する阻害因子で、肝にて合成される。PC欠損症は抗原量・活性ともに低下するtypeIと、抗原量は正常で活性のみ低下するtypeIIに分類される。PS欠損症は全抗原量、遊離型抗原量、活性ともに低下するtypeIと、活性のみ低下するtypeII、遊離

表 血栓塞栓症の遺伝性素因*

凝固因子とその制御因子の異常

プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、アンチトロンビン欠損症、FVLeiden(G1691A, Nara)、プロトロンビン変異(G20210A, Yukuhashi)、ADAMTS13異常症、FXII欠損症、フィブリノゲン異常症など
高FVIII血症、高FIX血症、高FXI血症、高TAFI血症、低TFPI血症

代謝疾患など

高ホモシステイン血症(cystathionineβ合成酵素欠乏症、MTHFR欠乏症、MTHFR C677Tなどの葉酸代謝異常)、Marfan症候群、Fabry病、IL-1受容体欠損症など

*: 全身性に血栓症を起こしやすい素因であり、脳血栓、冠動脈血栓など狭義(局所)の血栓症は含めない

TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TFPI: tissue factor pathway inhibitor

抗原量のみ低下するtypeIIIに分類される。AT欠損症は抗原量・活性ともに低下するTypeI、AT活性のみ低下するtypeII(RS:活性部位の異常、HBS:ヘパリン結合部位の異常、PE:両方の異常)に分類される。欧米人に頻度の高いFVLeidenやプロトロンビン変異G20210Aは日本人には見つからないが、活性化PC抵抗性を示すFVNara¹⁾やAT抵抗性を示すFIIYukuhashi²⁾が近年同定された。PC、PSおよびAT欠損症は、常染色体優性遺伝病で、各蛋白をコードする遺伝子はPROC(2q13-q14に局在)、PROS1(3q11.2に局在)およびSERPINC1(1q23-25に局在)である。両アレル変異による新生児電撃性紫斑病が有名である。活性低下を示すヘテロ変異保有者は、思春期頃から深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症などの静脈血栓塞栓症を発症する。プラスミノゲン異常症、FXII欠損症およびTM異常症の血栓性素因は確立していない。

代謝異常として、高ホモシステイン血症は活性酸素による内皮傷害が動脈血栓を誘導する。メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子多型(methylenetetrahydrofolate reductase C677T: MTHFR C677T)はホモシステイン血症をきたし、脳梗塞を起こす。新生児自己炎症性疾患にも血栓症が報告されている。小

児の発作性夜間血色素尿症はきわめてまれで、血栓症も通常みられない。

▶疫学

全国調査から、20歳未満での遺伝性血栓症の発症は年間10例以上と推定される。その70%は3大因子欠損症(PC異常45%、PS異常15%、AT異常10%)で、残り30%がADAMTS13欠損症などである³⁾。成人静脈血栓症の内訳(PS異常40%、PC異常20%、AT異常10%)とは異なり、3歳未満、特に新生児のPC異常が多い。思春期発症にPS異常とAT異常が多くなる。日本人における先天性PS欠損症の頻度は1.12%で、欧米0.03~0.13%より高く、PS-Tokushima多型などがあるためと考えられる。新生児から乳児早期にPC欠損症が多い理由は、明らかではない。先天性PC欠損症の発症は人口約10万人に1人とされるが、PC遺伝子ヘテロ変異を有する日本人は620人に1人と推定されている。ATヘテロ変異保有者の頻度は0.1~0.3%と3大因子欠損症のうち最も低い。

▶臨床徴候

小児の血栓症は新生児期に最も多く、次いで思春期である。新生児から乳児期に多い重症PC欠損症は、生後1か月以内に頭蓋内出血および梗塞か、電撃性紫斑病を発症する。その2/3は両者を合併し、頭蓋内病変が先行する³⁾。胎児期の脳室拡大から先天性水頭症と診断される例、たまたま眼病変で見つかる例などがある。脳静脈洞血栓症、硝子体出血、腎不全もPC欠損症を疑う症候である。子宮内発育遅延はまれで、多くは正期産児である。思春期発症例はPS欠損症が多く、成人型の深部静脈血栓症や肺血栓症などの発症様式をとる。小児血栓症全体に占める3大遺伝性欠損症の割合は、5~10%と想定される。中心静脈カテーテルは新生児血栓症の重要な誘因であるが、抗凝固因子欠損症はまれである。小児悪性腫瘍治療中の血栓リスクに及ぼす遺伝的素因の寄与も低い⁴⁾。

▶診断・検査

止血機構の成熟にしたがい、PC、PS、AT濃度は年齢とともに上昇する。AT濃度は学童期まで、PCは成人までに上昇する。PSはC4BPと結合しないfree PSが活性を示す。新生児期はC4BP値が低くfree PS濃度が相対的に高い。三大抗凝固因子のうち最も成人域への到達が遅れるのがPCで、個人差も

大きい。PC濃度にはASE(age-related stability element)や内皮PC受容体(endothelial protein C receptor: EPCR)多型が関与している。測定法(amidolytic法・clotting法など)、ビタミンK欠乏などの検討が必要である。3大因子を同時測定し、各因子活性の乖離から欠損症を推測する。成人ではPS/AT活性比が遺伝性PS欠損症の、小児ではPC/PS活性比が遺伝性PC欠損症のスクリーニングに用いられる。3か月未満ではPC活性による診断はむずかしい。

▶治療と予後

血栓症の治療は、抗凝固療法と血栓溶解療法からなる。初回の場合は、年齢に応じて再発予防を行う。抗凝固因子欠損症に対する濃厚血小板と新鮮凍結血漿による補充療法の必要性は、特に新生児・乳児で高い。生理的止血効果を期待するには凝固因子活性20~30%は必要である。国内ではAT製剤と活性化PC製剤が使用可能であるが、PSの濃縮因子製剤はない。

小児血栓症のうち、特発性の再発例および遺伝性栓友病患者にはワルファリンカリウム(ワーファリン[®])の長期投与が必要となる。PC欠乏がある場合、奇異性血栓症に注意して少量から開始しプロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)をモニターする。ワルファリンカリウム(ワーファリン[®])は骨と成長に対する影響にも注意する。ワルファリン過剰のカウンターに用いられる乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体(PPSB-HT[®])に含まれるPC濃度はきわめて高いが、PC欠損症に対する保険適用はない。PC欠損症は肝移植が根治療法となるが、最近、国内で小児のドミノ移植が成功した⁵⁾。

▶ピットフォール・対策

新生児から乳児期早期にはPC欠損症を、それ以降はPS欠損症とAT欠損症を念頭におき、活性値から推測して遺伝子診断を進める。ワーファリン[®]投与後はPCおよびPS活性値から診断できないので注意する。小児血栓症では補充療法を十分に行う。

■文献

- 1) Miyawaki Y, et al. : Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med* 366 : 2390-2396, 2012
- 2) Nogami K, et al. : Novel FV mutation (W1920R, FVNara) associated with serious deep vein thrombosis and more potent APC resistance relative to FVLeiden. *Blood* 123 : 2420-2428, 2014
- 3) Ohga S, et al. : Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int* 55 : 267-271, 2013
- 4) Chung BH, et al. : Inherited thrombophilic factors do not increase

- central venous catheter blockage in children with malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 51 : 509-512, 2008
- 5) Matsunami M, et al. : Successful living domino liver transplantation in a child with protein C deficiency. *Pediatr Transplant* 19 : E70-74,

2015

(大賀正一)

第1章

血液・造血器疾患

IX 周産期障害

頭蓋内出血

Intracranial hemorrhage

高橋幸博¹
川口千晴²

周産期障害

Key words : 硬膜下出血 (subdural hemorrhage), 脳室内出血 (intraventricular hemorrhage)

1. 概念・定義

頭蓋内出血 (intracranial hemorrhage: ICH) は、頭蓋内の血管破綻による出血症である。ICH による脳神経傷害や血腫により脳圧迫障害を起こす。ICH は頭蓋内での出血部位の局在から分類されている。大脳と小脳を区切る小脳テントを境とし、テント上(テント上出血; supratentorial hemorrhage, 大脳出血)とテント下(テント下出血; infratentorial hemorrhage, 小脳出血)に、テント上では前頭葉(frontal), 頭頂葉(central), 側頭葉(parietal), 後頭葉(occipital)に区分される。また、硬膜、くも膜、脳実質、脳室との関係から硬膜外出血(extradural hemorrhage: EDH), 硬膜下出血(subdural hemorrhage: SDH), くも膜下出血(subarachnoid hemorrhage: SAH), 脳実質内出血(intraparenchymal hemorrhage: IPH), 脳室内出血(intraventricular hemorrhage: IVH)に分類される¹⁾。さらに IPH は、皮質下出血, 被核出血, 視床出血, 脳幹出血, 小脳出血と細分される(表1)。新生児の ICH は、正期産児と早産児で出血部位に特徴がある。正期産児は分娩時の産道による児頭への圧迫などの影響から、出血部位が脳表近くにみられ、SDH, SAH, IPHが多い。一方、早産児は、出生時の呼吸循環障害に起因し、脳静脈の還流障害による‘うっ滞’や自律調節機構の破綻などから IVH や脳室周囲の IPH が多い。新生児の ICH は、出血部位が重複してみられる。

表1 頭蓋内出血の分類

1. 小脳テントの上下での分類	テント上出血: 前頭葉, 頭頂葉, 側頭葉, 後頭葉 テント下出血
2. 脳局在での分類	硬膜外出血 硬膜下出血 くも膜下出血 脳実質内出血 脳室内出血
3. 脳実質の局在での分類	皮質下内出血 基底核内出血: 被蓋出血, 視床出血 小脳出血 脳幹出血

また ICH は、脳内出血とも呼ばれている。なお、ICH のうち SDH の詳細は本誌、次稿‘硬膜下血腫’を参照されたい。

2. 疫学

正期産児の ICH は、従来から遷延分娩や急遂分娩のほか、吸引分娩、鉗子分娩による分娩時の損傷に起因すると考えられてきた。しかし、近年、分娩時に異常のない無症候性の正期産児にも頭部超音波検査や頭部 CT あるいは MRI などの画像診断で ICH を発症していることが明らかとなった²⁻⁹⁾。Whitby らは、通常の分娩で出生した正期産児を対象に前方視的に 0.2T (テスラ) 頭部 MRI で検査し、111 例の正期産児のうち 9 人に SDH がみられたことを報告し、通常

¹Yukihiro Takahashi, ²Chiharu Kawaguchi: ¹Division of Neonatal Intensive Care, Nara Medical University Hospital 奈良県立医科大学附属病院 新生児集中治療部 ²Department of Pediatrics, Todaiji Welfare Fund Todaiji Medical and Educational Center 東大寺福祉療育病院 小児科

表2 頭部CTによる頭蓋内出血の重症度分類(文献⁹⁾より引用)

- ・ Grade I: 上衣下出血
(subependymal hemorrhage*)
- ・ Grade II: 脳室拡大を伴わない脳室内出血
(intraventricular hemorrhage without ventricular dilatation)
- ・ Grade III: 脳室拡大を伴う脳室内出血
(intraventricular hemorrhage with ventricular dilatation)
- ・ Grade IV: 実質出血を伴う脳室内出血
(intraventricular hemorrhage with parenchymal hemorrhage)

*上衣下出血(subependymal hemorrhage): 上衣下の胚芽層からの出血.

の分娩でも無症候性ICHを発症することを明らかにした²⁾. その後, Looneyらも, 97人の正期産児を対象に, 3Tと極めて高感度の頭部MRI検査でICHを検索し, 17人に無症候性のICHの存在を明らかにした³⁾. また, そのうち経膈分娩で出生した児が26%含まれていたことを示した. 一方, Rooksらも101人の正期産児を対象に頭部超音波検査と1.5Tの頭部MRI検査でICHを検索したところ, 無症候性ICHが46人と実に約半数にみられたことを報告した⁴⁾. 著者らも, 2010年に, 全国の297の新生児集中治療施設(NICU)に, 2005年1月~2009年12月までの5年間で分娩外傷の明らかでない正期産児の特発性ICHの収容数をアンケート調査したところ, 121施設(約41%)から回答があり, '有り'と回答された施設は52施設で, 同施設に収容された全入院患者数148,911人中, 特発性ICHで入院した患者数は155人(0.10%)であった⁵⁾. したがって, 通常分娩でも, かなりの頻度でICHを発症しており, そのうちNICUに入院を必要とするような症候性ICHは極わずかと推定される. また, NICUに収容することの少ないlate preterm児(34週以上37週未満例)でも無症候性ICHの報告もあり, late preterm児は中枢神経の発達過程を考慮すると, その後の発育・発達には特に注意が必要である⁶⁾.

一方, 早産児のICHの多くはIVHである. また, 続発性に脳室周囲梗塞(periventricular infarction)を合併することもある. その発症頻度は, 周産期管理の進歩から減少傾向にある⁷⁾. 我が国での極低出生体重児のICHの発症頻度は2003~08年の間では, 約13%前後を推移し,

ほぼ一定で有意な減少傾向にはない⁸⁾. しかし, 我が国ではPapileの分類(表2)⁹⁾Grade III, IVの重度のICHは5.2%から4.1%に有意に減少がみられている($p < 0.01$)⁸⁾. 一方, Bolisettyらの在胎週数23週から28週の2,414人の超早産児の調査ではIVHは819人(33.9%)と我が国より多く¹⁰⁾, 早産児のIVHの頻度は各国の周産期医療により異なると推定される. また, 胎児期発症のICHの発症頻度は極めてまれで, 母体疾患や薬剤投与例から出生した児や, 出血性素因を有する児で報告がある.

3. 病 因

病因には, 分娩過程に起因するものとしては, 上記の経膈分娩や帝王切開など通常分娩以外に原因の特定できない特発性ICHと, 吸引分娩(vacuumあるいはventouse extraction)や鉗子分娩(forceps delivery)などの外傷に伴うICHがある¹⁾.

周産期疾患に起因するものでは, 新生児仮死や胎内感染症を含めた感染症, 新生児の外科治療に合併する. 止血異常では, 特発性血小板減少性紫斑痛(ITP)や全身性エリテマトーデス(SLE)など母体自己免疫性疾患で生じた抗血小板抗体や母子間のヒト血小板抗原(human platelet antigen: HPA)の不適合により母体内に発生した父親由来のHPAに対する抗血小板抗体での同種免疫性血小板減少症(NAIT)による新生児血小板減少症でICHを発症する. 我が国ではHPA-4b抗体が最も多い. 他に先天性血小板減少症やCMVや風疹などによる母子感染でもICHを発症するような重篤な血小板減少症

表3 頭蓋内出血の病因への新生児危険因子(文献¹³⁾より改変)

主たる病態機序	推定機序	危険因子	防止策
脳血流の障害	脳血流の 動揺性変動	吸引やハンドリング 高炭酸ガス, 低酸素, アシドーシス 人工呼吸器との非同期 重症 RDS PDA 急速重炭酸 Na の投与	ルーチン吸引の中止 適正な呼吸管理 アシスト・コントロール あるいは同期強制呼吸モードを用 いての呼吸管理 人工肺サーファクタント インドメタシン, イブプロフェン 緩徐輸注
	脳静脈圧の上昇	気胸, 高気道内圧人工換気 遷延分娩	やさしい人工換気 個々の分娩アプローチ
	異常血圧	低血圧・高血圧, 敗血症・脱水	児の状態に応じた管理
	受動的血圧循環	超早産・低出生体重児(1,000g), 臨床症状の不安定(呼吸障害, 敗血症など)	児の状態に応じた管理
胚芽層血管床の 脆弱性	BBB への 炎症性傷害	低酸素虚血, 敗血症	分娩前グルココルチコイド投与に よる微小循環の安定化
血小板・凝固障害	止血不全	血小板減少症, DIC	血液製剤の補充療法
遺伝的要因		COL4A1 遺伝子異常, MTHFR 変異	

BBB: blood-brain barrier, COL4A1: collagen, type IV, alpha 1, MTHFR: methylenetetrahydrofolate reductase.

を起こす。

凝固障害症では、ビタミンK欠乏に伴う新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症(vitamin K deficiency bleeding: VKDB)によるICHが最も多く、他に先天性凝固障害症では血友病A, B, 無フィブリノゲン血症, プロトロンビン欠乏症, V因子欠乏症, VII因子欠乏症, X因子欠乏症, XI因子欠乏症, XIII因子欠乏症, 3型 von Willebrand 病でも新生児期にICHを発症する。抗凝固因子ではプロテインC欠乏症で血栓症に伴うICHを発症する¹¹⁾。特に血友病の新生児ICH例は、長江らの調査では分娩時の状況の判明している血友病は1例の低出生体重児を除き、すべて正常産児でA 65例, B 11例, 経膈分娩が70例, 帝王切開が6例で、15例(19%)に出血傾向がみられ、症候性ICHは3例(3.8%)で、すべて重症型であった¹²⁾。正常産児の特発性ICHを考慮すると血友病保因者妊婦から出生する新生児には注意が必要である。また、新生児ICHは播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)を続発する。

その他、頭蓋内の血管異常や悪性腫瘍、虐待

にも注意が必要である。早産児のICHは、脳血流の障害、脳血管の自律調節機能(autoregulation)の障害、胚芽層(germinal matrix)血管の脆弱性、血小板および凝固障害、遺伝的要因などが重なり発症する(表3)¹³⁾。図1には胚芽層の脆弱性発症機序を示す¹³⁾。胚芽層は尾状核頭部から視床にかけて最も発達していることから脳室上衣下出血は視床・尾状核切痕に生じやすい。

4. 症 状

症状のない無症候性(asymptomatic)と、何らかの症状を示す症候性(symptomatic)ICHがある。症候性ICHでは、出血に伴う神経刺激や障害と、血腫に伴う圧迫症状を起こす。すなわち、大泉門膨隆、頭囲拡大、眼球異常、四肢の異常な動き、後弓反張、哺乳障害、嘔気・嘔吐、甲高い鳴き声、けいれん、無呼吸発作、重症例では意識障害を示す。また、出血に伴う貧血、多呼吸、頻脈や脳圧亢進での徐脈、発熱などの非特異的な症状もみられる。出血性傾向を有する児では、ICHの臨床症状のほかに、紫斑、消化管出血、他の臓器出血、採血部位の止血困難な

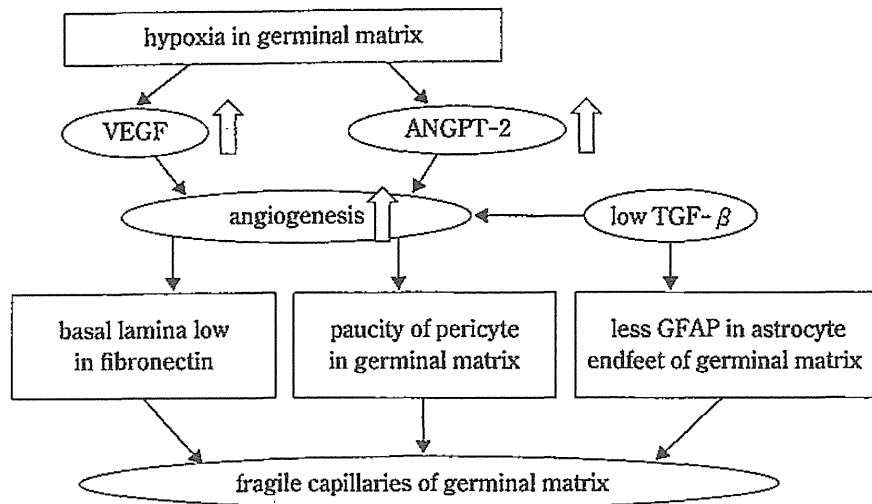


図1 胚芽層血管床への低酸素負荷による脆弱性の機序(文献¹³⁾より引用)

ANGPT-2: angiopoietin-2, VEGF: vascular endothelial growth factor, TGF- β : transforming growth factor- β , GFAP: glial fibrillary acidic protein.

どの症状を示す。さらに、頭血腫や帽状腱膜下出血のある例ではICHの合併も念頭に置く必要がある。

一方、ICHの発症時期にも特徴がある。正期産児ではBrouwerらの自施設で経験した53例の発症時期では、出生初日に発症した症候性ICHは25人(47.2%)、2日目に発症したものが14例(26.4%)、3～5日目が8人、30日目に1人で、5人が無症候性ICHで、新生児仮死(2人)、呼吸障害(2人)、脳室拡大(1人)でICHがみられたと報告している¹⁴⁾。一方、早産児のICHの発症時期の多くは生後72時間以内に発症する。VKDBは発症時期から、生後24時間以内に発症する早発型(early-onset type)、生後24時間を過ぎてから7日までに発症する古典型(classical type)、および出生後2週間～6カ月までに発症する遅発型(late-onset type)に大別され、早発型と古典型は新生児VKDB、遅発型は乳児VKDBとも呼ばれている。その他、血小板減少症や先天性血液凝固障害によるICHの多くも、生後72時間に以内に発症する。

5. 診断と鑑別診断

新生児のICHの診断は、臨床症状や頭部超音波検査による。頭部超音波検査は、脳表近くの出血の描出が困難であることから、ICHが疑わ

れた場合は頭部CT検査を行う。小脳出血は後側頭部からの超音波が有用である。また、詳細な出血部位の診断は頭部MRI検査による。なお、腰椎検査は画像診断に異常なく、敗血症に伴う骨膜炎が疑われる場合を除き、通常ICHの診断のために行うことはない¹¹⁾。早産児IVHはPapileらが提唱した脳室内での出血の広がりによるGrade IからIVの4段階の分類法⁹⁾がある。新生児のIVHの国際的な予後評価にもPapile分類が使用されている。

原因の特定できないICHでは、母体の家族歴や既往歴、薬物服用歴、分娩情報とともに、新生児の血小板減少症では母体の血小板数を確認しておく。また、血小板数、フィブリノゲン量、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)、トロンボテスト(TT)やヘパプラスチン時間(HPT)やPIVKA(protein induced by vitamin K absence or antagonists)-IIなどを検査し、重症例ではDICを考慮しFDP/D-dimerも検査しておく。

6. 治療

新生児ICHでは、輸液路の確保時に、貧血や感染症、血液生化学、血液ガスなどの検査に加え、止血検査や輸血に備え交差適合試験のための採血を行うと同時に、VKDBを考慮し止血検

表4 早産児の頭蓋内出血予防(文献¹³⁾より引用)

出生前の介入	a. 早産予防 b. 母体の三次施設への搬送 c. 母体ステロイド投与 d. 有用性が未確定な薬剤 フェノバルビタール, ビタミンK, 硫酸マグネシウム
児娩出時のケア	最適な産科的処置と遷延分娩の防止
出産後の介入	a. 遷延臍帯結紮, 最適な蘇生処置 b. ミニマル・ハンドリング (吸引処置, 同期したやさしい呼吸管理, PDAの迅速治療, 正常O ₂ とCO ₂ の維持) 無呼吸発作およびけいれん予防 c. 凝固障害, 出血性素因の補正 d. インドメタシン: 出血減少効果 e. 有用性が未確定な薬剤 フェノバルビタール, ビタミンE, etamsylate

査結果を待たずに予防的にビタミンK₂製剤(静注製剤; ケイツー[®]N 0.5-1mg, 経口製剤; ケイツー[®]シロップ1mL(2mg))を投与する。母体の自己免疫疾患や, NAITによる新生児血小板減少症では, 免疫グロブリン大量療法(1g/kg/day)や副腎皮質ステロイド投与(1-2mg/kg/day)を必要とし, 重症例では血小板輸血を考慮する。VKDBや成分製剤のない先天性凝固障害症では, ICHに伴う臨床症状に対する治療に加え, 新鮮凍結血漿を投与し凝固異常の改善に努める。周産期疾患のある児では基礎疾患の治療と, 出血や随伴症状への治療に加え, 重症例では常にDICの合併を考慮して治療にあたる必要がある。ICHに伴うけいれん発作は, 通常, 第一選択薬としてフェノバルビタール, 第二選択薬としてミダゾラム, アレビアチン, 難治性ではほかにリドカインが用いられる。SDHで脳や脳室の偏位がある例では, 外科的治療として血腫除去術が必要な場合がある。IVHでシャント依存性の脳室拡大がある場合は, 脳室圧迫の進行を防止するため中心静脈カテーテルを用いた外シャントや, 出血後水頭症にウロキナーゼ脳室内投与や内視鏡手術も試みられている。

また, 早産児の胚芽層の血管脆弱性は, 胚芽層内の周皮細胞(pericyte)を欠き, フィブロネ

クチンの少ない未熟な基底板, アストログリア(星状膠細胞)の終末ボタン被覆のグリア線維酸性タンパク質(GFAP)の低下が関与することから, IVH発症予防には低血圧や, 低酸素, 気胸, 動脈管開存(patent ductus arteriosus: PDA)などの循環呼吸管理や止血管理を考慮し, 母体グルコルチコイド療法やミニマル・ハンドリングのほかに, delayed cord clamping(遷延臍帯結紮), インドメタシン投与を考慮した周産期管理が重要である¹³⁾。表4に早産児のIVH発症防止策を示す。

7. 予 後

正期産児のICHは, 分娩異常や周産期疾患が合併した場合に重症化する。鉗子分娩や吸引分娩, 分娩異常での帝王切開になった新生児の頭蓋内出血のリスクは高い。脳実質内出血を合併した場合は長期の予後観察が必要である。一方, 早産児の予後について, Payneらが2006~08年に出生し27週未満の1,472人の早産児(28週未満, 1,000g未満)の頭蓋内出血の予後について調査し, 頭部超音波検査で出血のなかった超低出生体重児とPapileのGrade I, IIとGrade III, IVとで, 修正18~22カ月の時点での運動, 認知での発達検査を比較し, Grade I, IIの超低出生体重児は, 出血のなかった超低出生体重児

と有意な差はなかったが、Grade III, IVは認知と言語面の遅れと関係していたことを明らかにした¹⁵⁾。また、出血病変の局在ではDavisらは、両側脳室内や脳実質内病変を有するものは神経学的予後を含め予後不良であると報告している¹⁶⁾。

おわりに

正期産児の無症候性ICHの存在が明らかと

なり、通常分娩でもICHを発症することから、出生後にICHを考慮した十分な臨床的な観察が必要である。特に血友病の保因者から出生した新生児の管理には注意が必要である。また、早産児のICHでは、近年の脳胚芽層血管の脆弱性に対する基礎的研究の発展は、新たなICH発症予防策につながることを期待される。

■ 文 献

- 1) Gupta SN, et al: Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes. *Pediatr Neurol* 40: 1-12, 2009.
- 2) Whitby EH, et al: Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetric factors. *Lancet* 363: 846-851, 2004.
- 3) Looney CB, et al: Intracranial hemorrhage in asymptomatic neonates: prevalence on MR images and relationship to obstetric and neonatal risk factors. *Radiology* 242: 535-541, 2007.
- 4) Rooks VJ, et al: Prevalence and evolution of intracranial hemorrhage in asymptomatic term infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 1082-1089, 2008.
- 5) 川口千晴, 高橋幸博: 正期産児の特発性頭蓋内出血—全国アンケート調査結果の解析—. *日未熟児新生児会誌* 23: 595, 2011.
- 6) Sirgiovanni I, et al: Intracranial haemorrhage: an incidental finding at magnetic resonance imaging in a cohort of late preterm and term infants. *Pediatr Radiol* 44: 289-296, 2014.
- 7) Alan N, et al: Reduced ventricular shunt rate in very preterm infants with severe intraventricular hemorrhage: an institutional experience. *J Neurosurg Pediatr* 10: 357-364, 2012.
- 8) Kusuda S, et al: Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. *Pediatr Res* 72: 531-538, 2012.
- 9) Papile LA, et al: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92(4): 529-534, 1978.
- 10) Bolisetty S, et al: Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 133: 55-62, 2014.
- 11) Ohga S, et al: Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. *Hemophilia* 19: 378-384, 2013.
- 12) 長江千愛ほか: 血友病患者における新生児の出血に関する検討. *日小児会誌* 118: 314, 2014.
- 13) Ballabh P: Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol* 41: 47-67, 2014.
- 14) Brouwer AJ, et al: Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-based cohort study. *Neuroradiology* 52: 567-576, 2010.
- 15) Payne AH, et al: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr* 167: 451-469, 2013.
- 16) Davis AS, et al: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Outcome of extremely preterm infants following severe intracranial hemorrhage. *J Perinatol* 34: 203-208, 2014.

特発性血栓症

idiopathic thrombosis

瀧 正志

定義

特発性血栓症(idiopathic thrombosis)は、正確には特発性静脈血栓塞栓症(idiopathic venous thromboembolism)のことである。特発性血栓症の多くは再発の危険性が高く、長期間の抗凝固療法による治療がきわめて有益と考えられている。静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism : VTE)

の発症は先天的もしくは後天的な血栓性素因に起因すると考えられるが、本症は、その発症原因が特定されていないもの¹⁾と定義されている。

したがって、本症はきわめて不均一な疾患群と考えられ、VTEの発症原因が特定されると本疾患から除外される。

原因

血栓は血流のうっ滞、血管壁の変化、血液の組成の変化により生じる。このうち、血液の組成の変化は、①血液凝固制御因子の低下、②凝固因子の増加、③線溶能低下、④血小板活性化などである。

先天性の血栓性疾患はthrombophiliaとよばれるが、血栓症の原因が特定された先天性の主たる疾患を表1に示した。

①血液凝固制御因子の低下に基づく病態は、アンチトロンビン(antithrombin : AT)欠損症、プロテインC(protein C : PC)欠損症、プロテインS(protein S : PS)欠損症、活性化プロテインC抵抗性(activated protein C resistance : APCR)、最近発見されたアンチトロンビン抵抗性をもたらずプロトロンビン遺伝子異常²⁾などである。②血液凝

固因子の増加に基づく病態はプロトロンビン遺伝子多型(G20210A)、第Ⅷ因子増加症、③線溶能低下に基づく病態はプラスミノゲン欠損症などで、④血小板活性化に基づく病態は異常フィブリノゲン血症の一部、Upshaw-Schulman症候群、血管障害ではホモシスチン尿症、⑤そのほかに高リポプロテイン(a)血症などがある。これらの疾患はいずれも本症の診断時には除外する必要がある。

下肢骨折後のギプス固定、全身麻酔を要する手術、長期臥床、担がん患者はVTE発症の強いトリガーであり、妊娠や産褥、避妊用ピル服用、あるいは婦人科のホルモン薬補充療法、長時間の飛行はVTE発症の中等度から軽度のトリガーである。フランスの2009年のコンセンサスガイドライン³⁾では、

これらのトリガーのあるものを本疾患の除外対象とした。

後天性の血栓性素因について表2に

示す。特発性血栓症の原因は、上記の先天性および後天性の発症原因以外の未知の原因である。

表1 先天性血栓傾向の機序に基づく分類

1. 血液凝固制御因子の低下
 - a) アンチトロンビン欠損症/異常症
 - b) プロテインC欠損症/異常症
 - c) プロテインS欠損症/異常症
 - d) 活性化プロテインC抵抗性
 - e) トロンボモジュリン異常症*
 - f) ヘパリンコファクター II欠損症/異常症
 - g) 組織因子パスウェイインヒビター欠損症/異常症*
 - h) アンチトロンビン抵抗性異常プロトロンビン
2. 血液凝固因子の増加
 - a) プロトロンビン遺伝子多型 (G20210A) *
 - b) 第VIII因子増加症
3. 線溶能低下
 - a) プラスミノゲン欠損症/異常症*
 - b) アンチプラスミン増加症*
 - c) 組織プラスミノゲンアクチベーター放出障害*
 - d) 組織プラスミノゲンアクチベーターインヒビター増加症*
3. 血小板活性化
 - a) 異常フィブリノゲン血症の一部
 - b) Upshaw-Schulman症候群 (ADAMTS13欠損症)
4. 血管障害
 - a) ホモシスチン尿症
5. その他
 - a) 高リポプロテイン(a)血症

*: 未だ確定はしていない要因 (文献1より改変)

表2 後天性の血栓性素因

悪性腫瘍	大手術
骨髄増殖性疾患	動脈硬化症
鎌状赤血球症	妊娠
夜間血色素尿症	経口避妊薬
多血症	コルチコステロイド
敗血症, 髄膜炎	L-アスパラギナーゼ
外傷, 火傷	長期臥床
心房細動	糖尿病
人工心臓弁	高脂血症
血管置換	脱水症
カテーテル留置	ネフローゼ症候群
心臓カテーテル検査	仮死, 低酸素血症
血管奇形 (モヤモヤ病など)	高血圧
血管炎	溶血性尿毒症症候群
川崎病	血栓性血小板減少性紫斑病
抗リン脂質抗体症候群	播種性血管内凝固
クローン病, 潰瘍性大腸炎	ヘパリン起因性血小板減少症

症状

血栓塞栓症 (thromboembolism : TE) の症状は、動脈か静脈か、血管閉塞の程度、どの臓器に関連しているかなど多くの要因により異なる。

たとえば四肢のTEでは、急性期に腫脹、疼痛がみられ、表在静脈の副側

血管化、皮膚硬結・色素沈着、潰瘍などは慢性期の症状である。呼吸困難、胸痛は肺塞栓 (pulmonary embolism : PE)、肝脾腫は門脈、肝、脾、腸間膜静脈あるいは下大静脈で生じた血栓症の症状である。

検査・診断

血栓塞栓症の最終診断および部位・広がり確定には、被曝の危険性がなく、非侵襲的な超音波ドプラー検査を中心に、CT, MRI, MRA, 静脈造影, 動脈造影などの画像検査が行われる。血栓症が疑われた場合の凝固スクリーニング検査では、FDPあるいはDダイマーの測定

が有用である。これらの値が上昇していなければ、血栓症を除外できる可能性が高い⁴⁾。また、この値は血栓症の再発の予知マーカーとしても重要である⁵⁾。

次の手順として、表1に示した先天性の血栓性素因を除外する。さらに、表2に示した後天性の血栓性素因を除外する。

治療

再発が多いので、一般的な静脈血栓の治療および抗凝固療法による予防が行われる。ただし、抗凝固療法による

予防の期間およびその強度については意見が分かれている⁶⁾。

予後

症状の反復、致死的なPEの併発の可能性があり、適切な血栓予防が行わ

れないと一般的に予後不良である。

ケアのポイント

きわめて不均一な疾患群であるが、再発の危険性が高いので、適切な抗凝固療法を含めた血栓予防が大切である。

引用・参考文献

- 1) 難病情報センター：特発性血栓症
www.nanbyou.or.jp/entry/158 より2014年12月1日検索
- 2) Miyawaki Y et al : Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. N Engl J Med 366(25) : 2390-2396, 2012
- 3) Pernod G et al : Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. J Mal Vasc 34(3) : 156-203, 2009
- 4) Goldenberg NA et al : Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. N Engl J Med 351(11):1081-1088, 2004
- 5) Palereti G et al : Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. Circulation 108(3) : 313-318, 2003
- 6) Goldhaber SZ : Prevention of recurrent idiopathic venous thromboembolism. Circulation 110(24 Suppl 1):IV-20-IV-24, 2004

Case Report

Fetal hydrocephalus and neonatal stroke as the first presentation of protein C deficiency

Masako Ichiyama^{a,*}, Shouichi Ohga^b, Masayuki Ochiai^a, Kotaro Fukushima^c,
Masataka Ishimura^a, Michiko Torio^a, Michiyo Urata^d, Taeko Hotta^d,
Dongchon Kang^d, Toshiro Hara^a

^a Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

^b Department of Pediatrics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan

^c Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

^d Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

Received 12 April 2015; received in revised form 3 July 2015; accepted 21 July 2015

Abstract

Severe protein C-deficiency is a rare heritable thrombophilia of the newborn. Infants with biallelic *PROC* mutations present purpura fulminans and intracranial thromboembolism, while the prenatal onset of mutated heterozygotes remains unclear. We herewith present the first case of fetal ventriculomegaly and neonatal stroke associated with heterozygous *PROC* mutation. The infant was born to a healthy mother at 38 gestational weeks. The fetal growth had been normal, but the routine ultrasound screening had indicated mild hydrocephalus at 28 weeks of gestation. He developed convulsions two days after birth. Computed tomography of the brain revealed multiple hemorrhagic infarctions and ventriculomegaly. Dissociated levels of the plasma activity between protein C (21%) and protein S (42%) reached to determine the heterozygote of *PROC* c.574_576delAAG, a common thrombophilic predisposition in Asian ancestries. PC-mutant heterozygotes may have a limited high risk of cerebral thromboembolism during the perinatal course.

© 2015 The Japanese Society of Child Neurology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Ventriculomegaly; Heritable thrombophilia; Perinatal stroke

Abbreviations: AT, antithrombin; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; PC, protein C; PS, protein S

* Corresponding author at: Department of Pediatrics, 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 addresses: ichiyama.m@scho.jp (M. Ichiyama), ohgas@yamaguchi-u.ac.jp (S. Ohga), ochimasa@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp (M. Ochiai), kfuku@med.kyushu-u.ac.jp (K. Fukushima), ischii@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp (M. Ishimura), michiko0111@hotmail.com (M. Torio), maourata@med.kyushu-u.ac.jp (M. Urata), thotta@cclm.med.kyushu-u.ac.jp (T. Hotta), kang@cclm.med.kyushu-u.ac.jp (D. Kang), harat@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp (T. Hara).

1. Introduction

Hydrocephalus, or ventriculomegaly, occurs in association with anomaly, infection, tumor, and hemorrhagic complication. It begins at any age with an incidence of 0.48–0.81 per 1000 live births [1]. Fetal ventriculomegaly arises from loss of cerebral tissue, excessive production of cerebrospinal fluid (CSF) or obstruction to CSF pathways. Thromboembolic and hemorrhagic events result in hydrocephalus involving both cerebral atrophy and decreased CSF reabsorption.

Protein C (PC), protein S (PS) and antithrombin (AT) deficiencies are the most potent thrombophilias

beyond the ethnicity. Heterozygotes with the gene mutation of PC (*PROC*), PS (*PROSI*) or AT (*SERPINC1*) are at the established high risk of venous thromboembolism in adolescents and young adults [2]. Pediatric thrombosis occurs at the highest incidence in the newborns. The neonatal onset of the natural anticoagulant factor defects is exclusively PC-deficiency [3]. Purpura fulminans and intracranial thromboembolism are the first presentation of severe PC-deficiency. Congenital hydrocephalus was reported in patients with homozygous or compound heterozygous *PROC* mutations of parental origin [3,4]. However, there is no information about the prenatal onset of heterozygous carriers.

We report the first case of fetal hydrocephalus secondary to cerebral thromboembolism associated with a heterozygous *PROC* mutation registered in adult patients with thrombosis [5]. The perinatal course indicated a critical role of PC-deficient hypercoagulability.

2. Case report

A 2-day-old infant was transferred to our hospital because of seizures. He was born at 38 gestational weeks, weighing 2750 g, by vaginal delivery to a healthy mother. Fetal growth was normal. Ultrasound and magnetic resonance imagings (MRI) suggested slight

enlargement of the left lateral ventricle with ischemic atrophy at 28 and 34 weeks of gestation, respectively. Family history was unremarkable. He had normal umbilical cord and placenta with full Apgar scores at birth.

On admission, the infant was intubated for generalized convulsions. He was afebrile showing no anomaly, anemia, skin eruption or abnormal jaundice. There was no bulging fontanelle. Electro-/echo-cardiographies revealed no cardiovascular diseases. Computed tomography (CT) scanning of the brain (Fig. 1a) showed obsolete hemorrhagic lesions in bilateral ventricles and subarachnoid cavities and low intensity area in the right frontal lobe. Peripheral blood counts showed leukocytes $17.2 \times 10^9/L$ (reference range [rr]: $3.30\text{--}8.60 \times 10^9$), hemoglobin 16.7 g/dL (rr: 13.7–16.8) and a platelet count of $259 \times 10^9/L$ (rr: $158\text{--}348 \times 10^9$). Coagulation studies revealed normal prothrombin time 16.2 s (rr: 10.0–13.5) and prolonged activated thromboplastin time 144.1 s (rr: 26.0–41.0) because of vitamin K deficient state. Fibrinogen concentration was 88 mg/dL (rr: 200–400) with increased levels of fibrinogen degradation products 8.4 $\mu\text{g/mL}$ and D-dimer 4.7 $\mu\text{g/mL}$ (rr: <1.0). AT activity (43%) was normal for age. Blood chemistry was unremarkable. C-reactive protein was 0.10 mg/dL (rr: <0.14). On day 1 after admission, he was extubated

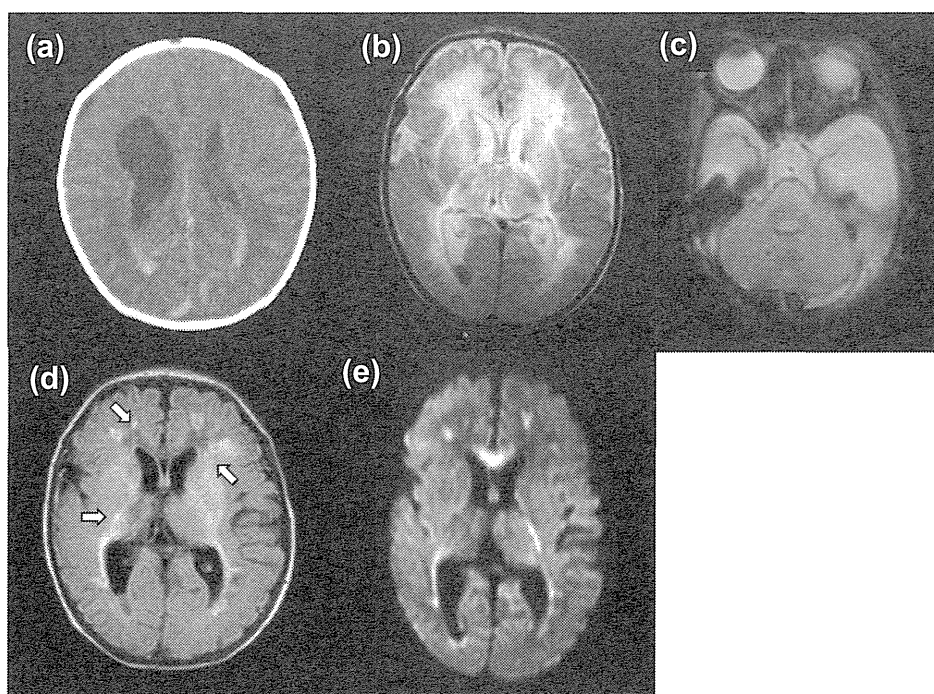


Fig. 1. Computed tomography (CT) of the brain on admission (a) indicates obsolete hemorrhagic lesions in bilateral ventricles and subarachnoid cavities and low intensity area in the right frontal lobe. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain on day 8 after birth (b–e) indicates multiple infarctions including obsolete (d, arrows) and acute lesions, along with bilateral ventriculomegaly. T2-weighted image (b) shows multiple low intensity areas in the left frontal lobe, the left frontal horn of lateral ventricle and bilateral cerebellar hemisphere. T2 star-weighted image (c) shows low intensity area in cerebellar hemisphere. Fluid attenuation inversion recovery (d) and diffusion weighted images (e) show multiple high intensity areas in different distribution.

Table 1
Reported patients of heritable protein C deficiency who first presented fetal ventriculomegaly.

Pt	Gestational weeks at the detection of enlarged ventricles	Protein C activity (%)	<i>PROC</i> mutation		Postnatal condition			Refs.
			Zygoty	Genotype	Disease	Specific treatment	outcome	
1	33	2	Homo. or comp. hetero.	n.d.	Hydrocephalus, ocular bleeding	Plasma	n.d.	[9]
2	34	2	Homo.	c.1042C>T, exon 9	Hydrocephalus, ocular bleeding	n.d.	n.d.	[10]
3	33	<10	Homo.	c.1235G>A, exon 9	hydrocephalus, purpura fulminans	PC-product, AT-product	Death	[3]
4	34	<10	Comp. hetero.	n.d.	Hydrocephalus, vitreous bleeding, purpura fulminans	PC-product, warfarin	PMR	[3]
5	28	21	Hetero.	c.574_6delAAG, exon 7	Hydrocephalus, convulsion	None	PMR	Our case

AT-/PC-product: plasma-derived concentrates of antithrombin or activated protein C, n.d.: not described, PMR: psychomotor retardation. Clinical records of patients 3 and 4 were obtained from the information of meeting reports according to the reference.

after the control of seizures on phenobarbital therapy. MRI showed multiple low intensity areas in the frontal lobe, the left frontal horn of lateral ventricle, and bilateral cerebellar hemisphere in T2-weighted images (Fig. 1b) and T2 star-weighted images (Fig. 1c). High intensity lesions in the white matters suggested obsolete (Fig. 1d, *arrows*) and acute infarctions (Fig. 1e). No vasculopathy or extracranial thrombosis was found by MR angiography, lung scintigraphy, renography and fundoscopic examinations.

Reassessed coagulation profiles 8 days after birth were as follows; plasma PC-activity 21%, PS-activity 42%, and AT-activity 83% along with factor VII activity 74%. These indicated non-severe isolated PC-deficiency. Genetic analysis was performed using peripheral blood-derived DNA after the informed consent was obtained. Direct sequencing of the coding and promoter regions of *PROC* determined a heterozygous mutation in exon 7 of *PROC* c.574_576delAAG, p.Lys193del in both the infant and his healthy father. The 3-base deletion raises the thromboembolic risk in Japanese [5] and Chinese populations [6]. The infant had no explainable causes of ventriculomegaly and infarction other than the deletion, although PC-activity of his father was 100% (one time study). He was discharged from the hospital 29 days after birth. Thereafter, plasma PC-activity subnormally increased to 56% until age 15 months. He had normal growth but slightly delayed development.

3. Discussion

Cerebral infarction and purpura fulminans are the hallmark of severe PC-deficiency (<0.01 IU/mL or <1% of plasma PC-activity). However, biallelic *PROC* mutations are found only in half of the neonatal cases [3]. This is the first report of fetal ventriculomegaly associated with heterozygous *PROC* mutation.

Perinatal hypercoagulability with PC-deficiency is a concern. Fetal hydrocephalus occurs in congenital anomaly, intracranial bleeding, infection or tumors. Yamazaki et al. [7] reported that 9 of 156 fetuses with hydrocephalus (5.8%) suffered from prior hemorrhages. Symptomatic stroke in full-term neonates occurs with an overall incidence of 1.35 per 100,000 live births. In 92 term newborns with ischemic strokes [8], 62 patients (68%) had at least one prothrombotic risk factor compared with 44 controls (24%), and PC-type I deficiency was found in 6 neonates. Table 1 shows the summary of heritable PC-deficiency associated with fetal ventriculomegaly [3,5,6]. Four reported patients were considered to carry the biallelic mutation. All showed bilateral ventriculomegaly at the late gestational stage. Fetal growth was arrested in patient 3. Regular monitoring might lead to the earliest detection in our patient. Intracranial hemorrhages and infarctions precede purpura fulminans in neonatal PC-deficiency [3]. Cerebral blood flow is the target of thrombosis during the dynamics of fetal to neonatal circulation. Absolutely low PC concentration causes hypercoagulable state, irrespective of the consumption or defective production. The plasma PC-activity of preterm infants is at the lowest levels throughout the life. The onset of PC-deficiency may thus converge to the period from the later gestation to the first several days of life.

The full-term infant presented multiple hemorrhagic infarctions after birth. Regular ultrasound screening showed ventriculomegaly at 28 weeks of gestation. Fetal MRI determined slight enlargement of the left lateral ventricle and low signal intensity in T2-weighted image. There was no evidence of cerebrovascular accidents related to vasculopathy, heart disease, metabolic disorders, tumors and infections. Imaging analyses of the fetus implied ischemic stroke (Otera et al, submitted). The PC-activity (21%) at the first evaluation could

be more profoundly depressed during the prenatal course. Additional triggers might precipitate the fetal hypercoagulability. During the maturational but sub-normal increase in the plasma PC-activity, no thrombosis recurred without anti-coagulant therapy. *PROC* c.574_576del was determined in our series of adult patients with deep vein thrombosis and other studies in Japan [5]. Recently, it has been recognized as the most common variant of venous thromboembolism in Chinese population [6]. PC amidolytic activities of the variants were similar to those of non-carriers. The PC activity of the patient's father was in normal range. The carrier's and non-carrier's levels might overlap at around the borderline ranges. The unstable activity might easily drop with triggers. No maternal or placental thrombotic factors were found. Perinatal stresses might contribute to the development of stroke. The estimated prevalence of PC-deficiency in general population is 1/200–500. Our observation proposed a risk of post-thrombotic hydrocephalus in the fetuses carrying heterozygous *PROC* mutation.

Contributions to authorship

I.M., O.S., O.M. and F.K. were the principal investigators taking primary responsibility for the paper and wrote the paper. I.M. and T.M. treated the patient. K.D. controlled coagulation and genetic studies. U.M. and H.T. managed and performed the laboratory work for this study. O.S. and H.T. organized the clinical study.

Acknowledgements

This study was supported by a grant from the Kyushu University Clinical Research Network Project,

a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare – Japan, and a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology – Japan.

References

- [1] McAllister 2nd JP. Pathophysiology of congenital and neonatal hydrocephalus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:285–94.
- [2] Holzhauser S, Goldenberg NA, Junker R, Heller C, Stoll M, Manner D, et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study. *Blood* 2012;120:1510–5.
- [3] Ohga S, Kang D, Kinjo T, Ochiai M, Doi T, Ishimura M, et al. Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia* 2013;19:378–84.
- [4] Fong CY, Mumford AD, Likeman MJ, Jardine PE. Cerebral palsy in siblings caused by compound heterozygous mutations in the gene encoding protein C. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:489–93.
- [5] Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, Okada H, Takeshita S, Sakata T, et al. Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2009;124:14–8.
- [6] Tang L, Lu X, Yu JM, Wang QY, Yang R, Guo T, et al. *PROC* c.574_576del polymorphism: a common genetic risk factor for venous thrombosis in the Chinese population. *J Thromb Haemost* 2012;10:2019–26.
- [7] Yamasaki M, Nonaka M, Bamba Y, Teramoto C, Ban C, Pooh RK. Diagnosis, treatment, and long-term outcomes of fetal hydrocephalus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:330–5.
- [8] Günther G, Junker R, Sträter R, Schobess R, Kurnik K, Kosch A, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000;31:2437–41.
- [9] Kirkinen P, Salonvaara M, Nikolajev K, Vanninen R, Heinonen K. Antepartum findings in fetal protein C deficiency. *Prenat Diagn* 2000;20:746–9.
- [10] Stutterd C, Savoia H, Fink AM, Stark Z. Severe fetal ischaemic brain injury caused by homozygous protein C deficiency. *Prenat Diagn* 2014;34:192–4.