

— 症例報告 —

## 頭部打撲に伴う帽状腱膜下血腫で発見された軽症血友病 A の 1 例

池田美希, 西尾利之, 鈴木佐和子  
相原悠, 宮副貴光, 宮林拓矢  
守谷充司, 川合英一郎, 鈴木力生  
北村太郎, 高柳勝, 村田祐二  
大浦敏博, 佐藤篤\*, 鈴木信\*  
南條由佳\*, 小沼正栄\*, 今泉益栄\*

**要旨:** 頭部打撲に伴う帽状腱膜下血腫で発見された軽症血友病 A の 1 例を経験した。血友病 A は凝固第 VIII 因子遺伝子異常による先天性出血性疾患で X 連鎖劣性遺伝形式だが約 1/3 は孤発例である。軽症例（凝固因子レベル 5~40%）では外傷や手術がなければ出血症状が見られず APTT 正常値のこともあり診断が遅れることがある。症例は 8 歳男児，以前より皮下出血を反復，受診 3 日前に頭部打撲し擦過創は自然止血した。受診日，頭痛，嘔吐のため救急搬送，神経学的に異常所見なく，頭部に骨縫合を超えた皮下血腫を触知，APTT 軽度延を認めた。頭部 CT で頭蓋内出血はなく皮下に縫合線を超える高吸収域を認め帽状腱膜下血腫と診断した。第 VIII 因子定量 14.5% と低下，APTT クロスマキシング試験では下に凸のパターンで凝固因子欠乏を示し血友病 A と診断，宮城県立こども病院へ転院し第 VIII 因子補充療法を施行し症状軽快した。異常出血を認めた場合は凝固異常等の出血素因についての検索が必要である。

### はじめに

血友病は X 連鎖遺伝形式を示す先天性出血素因として知られている。出血症状は関節内や筋肉内などの深部出血が主体であるが，頭蓋内出血などの中枢神経系出血も稀ではない。症状の出現は，乳児期後半から見られることが多い。

今回，8 歳時に頭部打撲による帽状腱膜下血腫で発見された血友病 A の 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

患児：8 歳 0 か月，男児

主訴：頭痛，嘔吐

周産歴：在胎 34 週，出生体重 2,524 g，帝王切

### 開で出生

既往歴：5 歳時にマイコプラズマ肺炎で当科入院。7 歳時に右股関節周囲炎で入院。幼少期より頻回の皮下出血のエピソードがあった。

家族歴：母方の大叔父が 40 代に原因不明の脳出血で死亡。

現病歴：受診 3 日前に屋外で歩行中に転倒しかけ，鉄製看板に右側頭部を強打した。擦過傷からの出血は自然に止血したが，その後持続する頭痛があった。来院当日（第 1 病日とする），頭痛の増悪および嘔吐を認めたため，救急搬送となった。

来院時身体所見：体温 37.0°C，脈拍数 94 回/分，呼吸数 20 回/分，血圧 113/68 mmHg，SpO<sub>2</sub> 100%（room），Glasgow Coma Scale 15（E4V5M6）。瞳孔は左右ともに 3 mm 大，対光反射は迅速であった。右側頭部に擦過傷を認め，頭部全体に骨縫合を超えた皮下血腫を触知した。下肢には多数の紫斑を認め，皮下血腫を触れた。

仙台市立病院小児科

\*宮城県立こども病院血液腫瘍科

入院時検査所見（表 1）：貧血や血小板の減少を認めなかった。凝固系は，APTT が軽度延長していたが，DIC を示唆する凝固異常は認めなかった。

画像検査：頭部 CT では，右側頭部（図 1a）から左前頭部（図 1b）にかけて皮下に縫合線を超える高吸収域を認め，帽状腱膜下血腫と診断した。明らかな骨折線や頭蓋内出血は認めなかった。

入院後経過：第 1 病日，当科入院，安静を保ち，頭痛に対して acetaminophen 投与で経過観察とした。第 2 病日，頭部 CT で血腫の拡大を認めず，頭痛症状も軽減していた。APTT クロスミキシン

グ試験を施行したところ，患児の血漿に正常血漿を添加することにより APTT 延長は容易に補正される下に凸のパターン，つまり凝固因子欠乏を示した（図 2）。また，各種凝固因子検査（表 2）では第 VIII 因子定量 14.5% と低下を認めたため，血友病 A が疑われ，宮城県立こども病院血液腫瘍科へ紹介，転院となった。

転院後経過：第 2 病日に転院，rurioctocog alfa（第 VIII 因子製剤）1,000 U/day 投与を開始した。5 日間連続投与し，頭囲の拡大傾向が無いことおよび頭痛が改善傾向にあることを確認し，第 7 病日から第 VIII 因子製剤を隔日投与とした。この

表 1. 入院時検査所見

WBC	13,500/ $\mu$ l	ALP	705 U/l
RBC	$387 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	272 U/l
Hb	10.4 g/dl	CK	87 U/l
Hct	30.9%	Alb	4.5 g/dl
Plt	$28.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	18 mg/dl
PT-INR	1.28	Cr	0.26 mg/dl
APTT	48.5 sec	Na	137 mEq/l
Fibg	316 mg/dl	K	3.9 mEq/l
D-dimer	2.39 $\mu$ g/ml	Cl	103 mEq/l
AST	26 U/l	CRP	0.56 mg/dl
ALT	9 U/l		

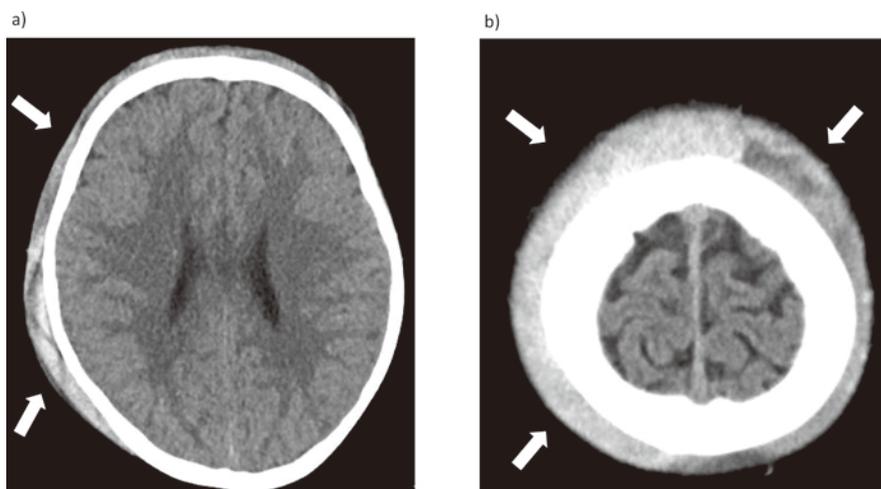


図 1. 頭部 CT

- 右側頭部に高吸収域を認める。
- 左前頭部から頭頂部全体の皮下に縫合線を超えて広がる高吸収域を認める。

時点で当院入院時の凝固因子活性の結果が判明し VWf 活性 184%, VWf 抗原定量 174%, 抗カルジオリピン抗体  $\leq 8$  U/mL, 第 VIII 因子インヒビター定量検査は陰性であった。以上の結果より軽症血友病 A と確定診断された。また, 第 10 病日に第 VIII 因子製剤投与を終了し, その後も血腫は退縮傾向であった。第 15 病日, 第 VIII 因子は 10.8% と低下していたが, 症状再燃なく, 血友病 A 軽

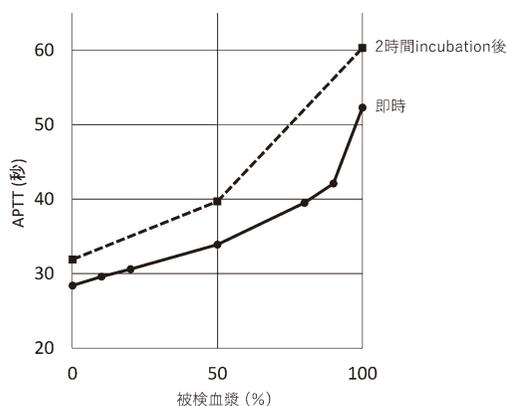


図 2. クロスミキシング試験  
即時および2時間インキュベーション後いずれも下に凸のパターンを示す。

表 2. 凝固系検査所見

第 VIII 因子定量	14.50%	(78.00~165.00)
第 IX 因子定量	71.60%	(67.00~152.00)
VWf 活性	184%	(50~150)
VWf 抗原定量	174%	(60~150)
抗カルジオリピン抗体-IgG	$\leq 8$ U/ml	( $\sim 10$ )
抗カルジオリピン $\beta 2$ GPI 複合体	$\leq 1.2$ U/ml	( $\sim 3.5$ )

( ) 内は基準値

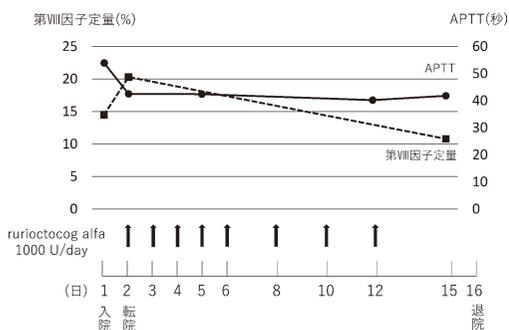


図 3. 第 VIII 因子補充後の経過

症型として凝固因子定期補充はせずに, 第 16 病日退院となった (図 3)。現在外来で経過観察中であるが, 退院後3か月の時点で第 VIII 凝固因子 5.1% であり, 症状再燃は認めていない。

## 考 察

平成 27 年度の血液凝固異常症全国調査では, 本邦における HIV 非感染の血友病 A 患者は 4,434 名, 血友病 B は 897 名となっている<sup>1)</sup>。一般的に血友病は, 乳児期後半のハイハイを始めた頃に肘や膝の紫斑を指摘され発見されることが多く, 年齢によって発症する出血症状は異なってくる (図 4)。出生時に帽状腱膜下血腫などで発見される例も報告があるが, 新生児発症は 5% 程度とされている<sup>2~4)</sup>。また, 血友病は凝固因子レベルによって重症度が分類され<sup>5)</sup>, その重症度に応じて出血症状も異なる。重症 (凝固因子レベル  $< 1\%$ )・中等症 (凝固因子レベル  $1 \sim 5\%$ ) の場合は, 自然出血 (特に関節・筋肉出血) で発見されることが多く, APTT 延長も認めるが, 本症例のように軽症 (凝固因子レベル  $5 \sim 40\%$ ) では大きな外傷や手術が無ければ出血症状がないことも多く, APTT 延長をきたさないこともある。そのため, 軽症では診断が遅れることがある。本症例では, APTT の軽度延長を認めており, 問診を進めると幼少期から皮下出血のエピソードはあったものの, 今回の外傷まで血友病の診断に至ることはなかった。軽症血友病は, 手術や外傷がないと気づかれないことも多いが, 軽度の APTT 延長など少しでも凝固異常を疑う所見があれば詳細な問診

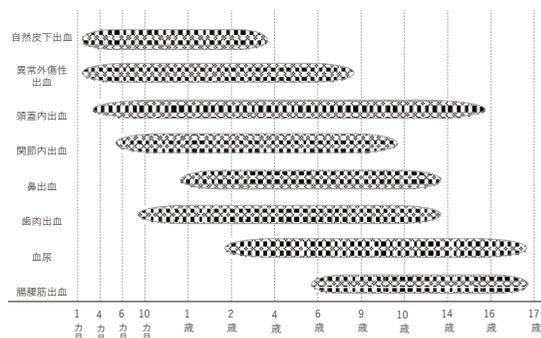


図 4. 年齢別の主な出血症状

や検査を進め、今後起こりうる出血を予防できるよう努めることが重要だろう。

帽状腱膜下血腫は、帽状腱膜と骨膜の間に生じ、骨縫合を超え頭皮下全体に広がる血腫である。毛髪が引っ張られるなどの垂直方向への力や、接線方向にずれる外力が働くことで静脈が破綻し出血をきたすが、組織学的に結合織が粗な組織であり、コンパートされにくい空間であるため、出血量が多くなりやすい<sup>6)</sup>。さらに、凝固機能異常を伴う場合、DICを高率で併発し予後不良という報告もある<sup>2)</sup>。また、帽状腱膜下血腫を引き起こす原因として、急性骨髄性白血病、鎌状赤血球症、第XIII因子欠乏症、von Willebrand病、血友病、抗血小板剤の内服などが報告されている<sup>7,8)</sup>。大きな帽状腱膜下血腫は比較的稀であり、本症例のように大量出血の原因となる出血素因の検索は重要である。

血友病AはX連鎖劣性遺伝形式を示す先天性の出血性疾患であり、X染色体長腕(Xq28)に位置する凝固第VIII因子遺伝子(F8)の異常によって引き起こされる<sup>9)</sup>。点変異や逆位、欠失、スプライシング異常などが代表的な遺伝子異常であるが、中でもイントロン22の逆位が血友病Aの最も特徴的な遺伝子異常で、重症型の約40%に検出される<sup>10,11)</sup>。患者は原則として男性であり、約1/3が孤発例(新生突然変異体)と言われている。このような遺伝に関しては家族歴の詳細な聴取が重要であり、遺伝カウンセリングや患児とご家族の心理的サポートも含め配慮が必要となる。血友病の診断、治療を進めつつ、遺伝子検査の必要性も考慮しながら診療にあたる姿勢も必要だろう。

## 結 語

帽状腱膜下血腫を契機に発見された血友病Aの1例を経験した。異常出血を認めた場合はその

背景に凝固異常の存在する可能性があり、出血素因について詳細な問診や第VIII因子、第IX因子、von Willebrand因子など検査を進めていくことが肝要である。

## 文 献

- 1) 厚生労働省委託事業：平成27年度(2015年度)血液凝固異常症全国調査報告書。公益財団法人エイズ予防財団発行 [http://api-net.jfap.or.jp/library/alliedEnt/02/images/h27\\_research/h27\\_research.pdf](http://api-net.jfap.or.jp/library/alliedEnt/02/images/h27_research/h27_research.pdf) 閲覧日 2017年3月5日
- 2) 大関一裕 他：帽状腱膜下血腫を初発症状とした重症新生児血友病Aの一症例。日本周産期・新生児医学会雑誌 **48**：127-130, 2012
- 3) 立花真紀 他：帽状腱膜下出血による出血性ショックを呈した重症血友病Bの新生児例。日本未熟児新生児学会雑誌 **26**：371-371, 2014
- 4) 北東 功 他：外来フォロー中に血友病Aであることが判明した帽状腱膜下出血の1例。日本未熟児新生児学会雑誌 **26**：574-574, 2014
- 5) World Federation of Hemophilia：Guideline For The Management Of Hemophilia。 <https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines> 閲覧日 2017年3月5日
- 6) Kuban K et al：Childhood subgaleal hematoma following minor head trauma。 *Am J Dis Child* **137**：637-640, 1983
- 7) 鳥居廣明 他：帽状腱膜下血腫に対して外科的処置を行った1例。山口医学 **60**(3)：63-67, 2011
- 8) Rohyans JA et al：Subgaleal hemorrhage in infants with hemophilia：report of two cases and review of the literature。 *Pediatrics* **70**：306-307, 1982
- 9) 稲葉 浩 他：血友病Aの病因遺伝子解析に対する次世代シーケンス応用の試み。臨床病理 **62** 巻補冊：165, 2014
- 10) 嶋 緑倫：血友病・von Willebrand病。最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針(遠藤文夫)第1版、中山書店、東京、pp 792-800, 2012
- 11) Arnold WD et al：Hemophilia arthropathy。 *J Bone Joint Surg Am* **59**：287-305, 1977