原 著

血友病における頭蓋内出血*

飯 塚 敦 夫** 気賀沢 寿 人** 長 尾 大**

小 宮 和 彦*** 藤 野 英 世**** 藤 津 和 彦****

Key words: hemophilia, intracranial hemorrhage,
neurosurgery, replacement therapy

はじめに

血友病における頭蓋内出血は、もっとも重篤な合併症であり、わが国の血友病の第一位の死因となっている。特に乳児では、特別な外傷なしに発症し、血友病の診断がなされていない場合が多いので、治療がおくれ、死亡したり、重大な後遺症を残すことが多い。

一方、最近は、血液製剤が容易に入手でき、十分な補充療法が可能となり、血友病の頭蓋内出血に対しても積極的な治療がなされている。

今回、われわれは、脳外科的治療を施行した血友病の頭蓋内出血例2例を経験したので、その症例を報告し、あわせて当センターに登録されている血友病患者を対象に、頭蓋内出血の頻度、外傷との関係、治療および後遺症について調査した結果についても報告する。

I. 症 例

症例1は、5か月の男児で、主訴は、嘔吐と意識障害であった。生後5か月に、頭部外傷なく、突然嘔吐がみられ、顔色不良となり、大泉門膨隆がみられた。翌日、嘔吐が3回みられた。翌々日、意識が低下し、右手の振戦様不随意運動が出現し、顔色も著しく不良となり、当センターを紹介され来院した。入院時、体温

37.8℃、脈拍160/分、血圧98/50mmHg、顔色は著明に貧血様であった。意識状態はsemicomaからcomaであり、大泉門膨隆著明で、頭部全体に軽い systolic bruit が聴取された。眼球はほぼ固定し、瞳孔不同なく、対光反射および眼底所見は正常であった。右上肢に振戦様不随意運動がみられたが、Kernig 徴候や項部硬直は認めなかった。症状および経過から髄膜炎を否定するために、腰椎穿刺を施行した。水様髄液で、初圧が280 cmH₂O とやや高かったが、細胞数は正常で髄膜炎は否定された。

髄液の蛋白が65.7mg/dl とやや高値の他は、ほぼ正常であった。末梢血でHb 6.2g/dl と著明な貧血を示したが、血小板数、血液生化学、検尿は正常であった。入院後、静脈切開部位からの出血が持続したため、凝固検査を施行したところ、Pro-time 正常、K-PTT 150秒と著明に延長し、因子定量で第Ⅷ因子100%、第Ⅸ因子1.2%であり、血友病Bと診断された。神経学的検査では、脳波で左半球に異常波を認め、脳エコーグラムでは、中心部エコーの右側への偏位を認め、左頭蓋内出血が強く疑われた。コーナインを静注し、脳血管撮影を施行した。右上腕動脈からの造影では、前大脳動脈、右中大脳動脈の右側偏位があきらかで、左頭蓋内出血と診断され、来院15時間後に横浜市大脳外科に転院し

* Intracranial Hemorrhage in Hemophiliacs. (The Fifth Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 19, 1976).

** 神奈川県立こども医療センター血液科〔〒233 横浜南区六ツ川2—138—4〕, Atsuo IIZUKA, Hisato KIGASAWA, Takeshi NAGAO: Division of Hematology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan.

*** 同 神経内科, Kazuhiko KOMIYA: Division of Neurology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan.

**** 横浜市立大学医学部脳外科, Hideo FUJINO, Kazuhiko FUJITSU: Division of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan.

Fig. 1

た。手術所見は、左前頭部から頭頂部の硬膜下に大きな血腫を認め、この血腫とくも膜間に貯溜液を認め、一部くも膜下出血を合併していた。術中および術後の補充療法については、図1に示した。第Ⅸ因子活性を、術中は80%以上に、術後1週間は50%以上に、その後は25%以上に保つようにコーナインを、計2週間投与した。術後4日目の凝固検査で、Pro-time 22秒、PTT 278秒と延長がみられたため、再検したところやはり Pro-time, PTT が延長し、FDP も 20 μg/ml と陽性であった。しかし、臨床的には全く出血症状がみられず、第Ⅴ, Ⅷ因子活性は正常、フィブリノーゲンおよび血小板数も正常であった。また外因系の凝固因子活性も正常であった。

コーナインによる DIC の出現、Inhibitor の発生、抗凝固剤（ヘパリン）の混入などが考えられたが証明されず、コーナインの投与を1日1回にしたところ、Pro-time は正常化し、その原因ははっきりしなかった。補充療法中の第Ⅸ因子活性が計算値以下であったのは、小児ではその回収率が低いためであると思われる¹⁾。臨床的には、順調に経過し、12日目に抜糸した。本児は現在1歳7か月であるが、予後良好で、後遺症はみられていない。

症例2は、6か月の男児で、主訴は発熱、嘔吐、意識障害であった。家族歴で、血友病A患者を認め、本児も生後1か月の時に、当センタ

ーで血友病Aと診断された。

昭和51年8月12日（6か月）頃より発熱がみられ、気嫌が悪くなった。近医では風邪であろうといわれ投薬をうけていた。8月20日頃より、右手を動かさなくなり、意識障害がみられ、嘔吐も出現したので、当センターに入院した。入院時、意識は somnolence で、刺激に対して反応がみられた。右上下肢の不全麻痺がみられ、項部硬直著明で Kernig 徴候がみられた。大泉門膨隆は、はっきりしなかった。脳波では、左側にスパイクを認めたが、脳エコーグラムでは、偏位がはっきりしなかった。脳血管撮影では、前大脳動脈の左から右への偏位が軽度あり、右側に軽い avascular area がみられた。また脳室の拡大を示す所見も認められた。眼底は正常であったが、脳圧亢進が著明であったため、来院後約10時間で横浜市大脳外科に転院した。転院後、マンニトール投与で、右側の麻痺の改善がみられた。左脳室にカテーテルを設置し髄液を持続的に吸引し、茶褐色の髄液が吸引された。カテーテルを遮断すると、脳圧亢進症状がみられたので、9月7日に、Lumbar-peritoneal shunt operation を施行した。術後、補充療法は約3週間施行したが、脳圧上昇の徴候がみられず、経過は良好であった。脳外科での診断は、くも膜下出血プラス交通性水頭症であり、現在10か月になるが、発達は3か月相当で、視力障害がみられる。

Fig. 2 Age Distribution.

II. 結 果

血友病における頭蓋内出血についての retrospective な調査結果を表 1 にまとめた。対象は、血友病 127 名（内血友病 B 18 名）で、23 名（内血友病 B 2 名）に頭蓋内出血がみられ、その頻度は 18.1% であった。図 2 に示したように、発症年齢は生後 4 か月から 16 歳 10 か月であったが、1 例のみが 16 歳 10 か月で、他の 22 例は 6 歳以下であった。発症前に血友病と診断されていたものは 10 例で半数以上が頭蓋内出血後に血友病と診断された。はっきりした外傷の既往があるものは、8 例（34.8%）であり、7 例が 1 歳以上であった。1 歳以下の乳児 10 例では、外傷は 1 例のみにみられ、他の 9 例は明瞭な外傷なしに発症した。

対照的に、1 歳以上の 13 例では、外傷の既往が半数以上にみられた。出血部位は大部分が不明であり、腰椎穿刺または手術で確認されたものは 7 例であった。治療は大部分の症例で不完全であり、輸血がなされたにすぎなかった。血液製剤による補充療法が施行されたものが 8 例で、7 例は発症前に血友病の診断をうけていた。3 例が脳外科的手術をうけており、内 2 例は硬膜下血腫を伴っていた。2 回以上の頭蓋内出血は 6 例にみられたが、4 例は、最初に十分な治療がなされていなかった。しかし頭部外傷を 2 回うけたもの、十分な補充療法がなされたものにも再発はみられた。発症後、脳波異常またはケイレン発作のために、抗ケイレン剤を服用した既往のあるものは 9 例であるが、長期間の投与を必要としたものは 4 例である。後遺症については、Mental deterioration 2 例、Cer-

Table 1 Intracranial hemorrhage in hemophiliacs

1. Incidence	23/127 (18.1%)
2. Age	4m—16y 10m
3. Traumatic history	8/23 (34.8%)
Age under 1y	1/10(10%)
Age over 1y	7/13(53.8%)
4. Bleeding site	
unknown	16/23
subarachnoid hemorrhage + α	5/23
subdural hematoma + α	2/23
5. Relapse of symptoms	6/23 (26%)
6. Antiepileptic drugs	9/23 (39%)
7. sequelae	3/23 (13%)
M. D.	2
C. P.	1

ebral palsy 1 例であり、これらの症例では、適切な治療がなされなかった例ともいえよう。

III. 考 按

血友病の頭蓋内出血の頻度は 18.1% であったが retrospective な調査であるので、実際の頻度はもう少し高いと思われる。乳児期の頭蓋内出血は、外傷なしに突然発症することが多いこととまだ血友病の診断がついていないことが多いので、早期診断・早期治療が困難なことが多い。特に症例 1 のように、全く異常に気付かれずに経過したと思われる陳旧硬膜下血腫が、再出血の手術に際して偶然発見された症例をみると、頭蓋内出血の診断の難しさを感じる。血友病の診断がついていれば、鑑別診断の第 1 に頭蓋内出血があげられ、補充療法が直ちに開始され、安全に脳血管造影や脳外科の治療を行なうことができる。乳児の頭蓋内出血の場合は、凝固検査が必要であると思われる。外傷については、Trotsenburg²⁾ が 1974 年以前の頭蓋内出血例の報告を集計した報告では、68 例中 54.4% に、頭部外傷が認められたとしているが、われわれの症例では 34.8% とその頻度が低かった。

われわれの場合、全例が小児例であったことがその原因と思われる。血友病の場合、ちょっとした外傷でも注意深い観察が必要である。

明瞭な外傷があり、脳振とうを伴った場合

は、ある期間は補充療法が必要である。

このような早期治療によって、ある程度の出血は、明瞭な頭蓋内出血の症状発現以前に、止血できる可能性がある。補充療法に関しては、³⁾多くの著者は少なくとも10日間、Travis等³⁾は20日から30日間必要であるとしているが、われわれは最低14日間、補充療法を行なっている。最初の1週間は、凝固因子活性が50%以上に、その後の1週間は、25%以上になるように投与し、手術中は80%から100%を目標に投与している。

脳外科的手術例は、諸外国と本邦での報告例を集計すると約44例(血友病B4例)であり、症例1は、血友病Bの脳外科手術例としては本邦で最初の報告例と思われる。⁴⁾脳外科手術例の死亡率は約36%と高いが、これは補充療法が充分でなく、止血コントロールがうまくできず、出血多量または再出血で死亡した例が多いようである。現在では、血液製剤もより簡単に入手でき、充分な補充療法が可能であり、手術の適応は、出血傾向のない症例と同様に考え、積極的に治療すべきであろう。

文 献

- 1) Yoshida, K. : Hemophilia in Japan. Proc XIth Cong. W. F. H., 1976, p XI-XVII.
- 2) Trostsenburg, L. V. : Neurological Complications of Hemophilia. Handbook of Hemophilia, 1975, p. 385~395.
- 3) Travis, R. L., et al : Intracranial surgery in hemophilia : Use of a potent antihemophilic factor concentrate. Am. Surg. 34 : 602~604, 1968.
- 4) 藤野英世, 他 : 血友病Bによる急性硬膜下血腫の1治験例, 外傷, 7 ; 415~421, 1976.

<ABSTRACT>

Intracranial Hemorrhage in Hemophiliacs.

by

Atsuo IIZUKA, Hisato KIGASAWA,

Takeshi NAGAO, Kazuhiko KOMIYA*,
Hideyo FUJINO**, Kazuhiko FUJITSU**
from

Division of Hematology and *Division of
Neurology, Kanagawa Children's Medical Center,
Yokohama, Japan.

**Division of Neurosurgery, Yokohama City
University School of Medicine, Yokohama,
Japan.

Intracranial hemorrhage has been the lethal complication in hemophilia and is also the most common cause of death in hemophiliacs in Japan. So, we studied retrospectively on intracranial hemorrhage for 127 patients with hemophilia (hemophilia B, 18) referred to Kanagawa Children's Medical Center. Reported are 6 month old boy with hemophilia A and 5 month old boy with hemophilia B, who had neurosurgical treatment for intracranial hemorrhage. The case with hemophilia B is the first reported case treated with neurosurgery in Japan.

The results of retrospective studies are follows : Incidence ; 23/127 (18.1%), Traumatic history ; 8/23 (34.8%), Bleeding sites ; unknown 16, subarachnoid hemorrhage 5, and subdural hematoma 2, Relapse of symptoms ; 6/23 (26%) and Prognosis ; antiepileptic drugs 9/23 (39%), mental deterioration 2 and cerebral palsy 1. Mortality rate of surgical treatment for intracranial hemorrhage was high in hemophiliacs because of inadequate replacement therapy.

But, long term adequate replacement therapy has now become possible. So, neurosurgical treatment can be more safely performed in hemophiliacs when adequate replacement therapy is maintained. We think that neurosurgical treatment should be indicated for intracranial hematoma in hemophiliacs as well as the cases without bleeding tendency.