

## Case 20-2015 :A Newborn Girl with Hypotension, Coagulopathy, anemia, and Hyperbilirubinemia

### (Presentation of case)

新生女児は低血圧、凝固障害、貧血、高ビリルビン血症のために出生当日にこの病院の NICU 管理となりました。

その新生児は付属病院で 30 歳の初妊婦から妊娠 34 週 6 日で帝王切開によって産まれ、遅発性の羊水過少症、早産で胎児心拍数モニタリングで異常が認められていた。分娩時に破水し、新生児は apgar score 8 点 (1 分)、9 点 (5 分) と元気に産まれてきた。体重は 2.15kg (34percentile) で頭囲 31.5cm (54percentile)、身長 46cm (64percentile) であった。酸素飽和度は外気で 95% であった。初期の血圧は 40/25mmHg (早産新生児の基準範囲は収縮期 55~75、拡張期 35~45) で平均動脈圧が 25mmHg で残りの検査結果は後期早産児の特徴と矛盾ないものであった。

ビタミン K の基準量は出生後直ちに投与された。新生児は特別ケア育児室に入院となった。次に記録された血圧は収縮期血圧が 30~39mmHg で拡張期血圧が 10~19mmHg であった。Laboratory test の結果を Table1 に示している。鼻カニューラからの酸素補充、生理食塩水、ブドウ糖の急速投与が行われた。穿刺部周囲で血液がにじみでており、FFP が投与された。ヘマトクリットは 29% で濃縮赤血球が輸血された。胸部 X 線写真ではびまん性、非特異的なもや状の陰影が認められた。

血液培養行われ、アンピシリン、ゲンタマイシンが出生 1 時間、2 時間後にそれぞれ投与された。出生後約 7.5 時間後に血清総ビリルビン値が 6.4mg/dl (109  $\mu$  mol/L) で直接 Bil 値は 1.5mg/dl (26  $\mu$  mol/L) であり、光線療法が開始された。胎児母胎出血 (胎盤から母胎循環にわたって失った胎児血) に対する Kleihauer-Betke test (ヘモグロビン F 染色) では出生 4 時間後陽性であった。出生後 14 時間後に FFP が輸血された。出生初日に輸血施行される前に血液検体が採取され New England Newborn Screening Program に送られた。その結果は不確定なもので、follow-up の検体も血液製剤が施行されていたので確実な結果は得られなかった。

低血圧があった。ドパミンが静脈内注射され、血圧は 64/24mmHg まで上昇し、平均動脈圧は 36mmHg であった。無尿も進行した。患者は出生後 16 時間

で新生児搬送チームによってこの病院に搬送となった。

この患者の母親は性器ヘルペスの既往があり、妊娠中パラスピロビルで治療しており、分娩時は活動性病変はなかった。母親は風疹に対する免疫があり、HBs 抗原、梅毒は陰性であった。ABO 血液型は O で Rh 陽性で赤血球に対する抗体は陰性だった。B 群連鎖球菌の結果は分かっていない。アルコール、喫煙、違法薬物の使用歴はない。東ヨーロッパから 12 年前に移住してきて、新生児の父親と一緒に住み、会社で働いていた。

新生児は奇形なく、ピンク肌で正常な泣き声、正常な筋緊張であった。血圧は 58/28mmHg (平均動脈血は 38mmHg) で脈は 168 回/分で呼吸数は 30~49 回/分で体温は 36.8°C であった。II/VI の収縮期雑音を胸骨左縁を最強点として聴取し、軽い陥没呼吸を認め、粗造な呼吸音を認めた。臍帯断端から血液が流れ出し、紫斑が静脈内カテーテル挿入部周囲に存在し、また、左胸部に小さいカフェオレ斑が存在していた。筋緊張はわずかに減弱しておりその他の試験は正常でした。血中リンとカルシウムは正常で他の結果は Table1 に示している。胸腹部単純 X 線写真では肺野 clear で腹部ガスも正常パターンであった。グルコースとドパミンの注入は継続され、アシクロビル、フィトナジオン (ビタミン K)、アンピシリン、セフトキシム、酸素 (鼻カニューラ) が施行された。クリオ製剤 (1 単位)、FFP (1 単位) が輸血された。一夜で全身性浮腫が増悪し、出血斑や出血が静脈穿刺部にでき、呼吸音で crackle を聴取した。

出生後 2 日では、尿排出が最小量にとどまっていた。部分トロンボプラスチン時間の結果、ループス抗凝固因子は陰性と考えられた。追加のテストの結果を Table1 に示す。経胸壁エコーでは右左シャントを伴った卵円孔開存、動脈管開存 (直径 2mm) 上行大動脈の拡張、少しの大動脈弁閉鎖不全症、肺血管抵抗の上昇、右室の拡張、正常な左室機能 (EF 65%) であった。酸素飽和度は 89~91% まで下がった。ミダゾラムとフェンタニルが投与、気管挿管され、機械的人工換気が開始され、中心静脈カテーテルが留置された。

MRI がガドリニウム造影なしで行われた。T2 強調像では肝臓、脾臓でびまん性低信号を示し、中等量の腹水、全身性浮腫を認めた。腎臓は正常であった。ベクロニウム、バンコマイシン、グルコン酸カルシウム、フロセミド、ファモチジン、ビタミン K、完全非経口栄養、追加でアシクロビル、セフトキシム、アンピシリン、ビタミン K が投与され、グルコースとドパミンの点滴内投与が続けられた。追加で FFP、濃厚赤血球、血小板、アルブミンが輸血された。直

腸の培養でバンコマイシン耐性腸球菌は陰性で、鼻腔の培養でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌は陰性で、血液培養も陰性であった。

次の日、腹部エコーで腹水の貯留と正常な腎臓を認めた。腎動脈のドップラーでは拡張期のフローを認めず、これは昇圧剤の治療によって起こると考えられ、腎動脈の狭窄または腎静脈の塞栓による evidence はない。ドパミンはテーパリングしていき中止とし、昇圧剤の使用なしに平均動脈圧 40 以上を維持した。

追加の診断検査が施行された。

#### Differential Diagnosis

Dr.Serguei Roumiantsev 全ての討論参加者はこの症例の診断に気づいている。新生女児は妊娠 34 週で産まれ、後期早産で、軽い呼吸困難、低血糖を伴っていた。最初の 24 時間で予期せぬ臨床的悪化が起り、凝固異常、低血圧などを踏めた多臓器不全、呼吸困難、高ビリルビン血症、無尿、貧血、血小板減少が悪化した。臨床的に心肺の機能低下の徴候を示す新生児は NICU 管理となる。呼吸不全や低血圧を含めた呼吸障害の程度はしばしば病気の重大度を示すが、それがいつも診断の助けになるわけではない。注意深い臨床的評価によって鑑別疾患を絞ることができる。

この患者で補正するのが難しい凝固異常、高直接ビリルビン血症、低アルブミン血症を認めているということは、代謝の低下、肝臓の合成能の低下を示唆しており、また、急性新生児肝不全の可能性もある。このようなまれな状態に対する鑑別疾患は 5 つに分けられる。子宮内胎児損傷(intrauterine insult)、細菌性またはウイルス性敗血症、血液疾患、先天性代謝異常、原発性肝疾患が挙げられる。

#### 子宮内損傷

低酸素性虚血性損傷や胎児-母体の出血は新生児が多臓器不全を起こす代表的な子宮内損傷である。低酸素性虚血性損傷の診断基準は急な分娩、Apgar score 低値、分娩室での蘇生の必要性、後の神経学的症状がある。患者がこれらの基準に当てはまらない場合は診断は難しい。

胎児-母体出血は一般的である。幸運にも、胎児の出血が 15ml 以下におさえられた症例のほとんどは、新生児期に問題はなかった。20ml/kg の出血があった児は NICU 入院、輸血、他の合併症のリスクも高くなる。40ml/kg の出血は死亡率が劇的に上昇する。今回の症例では 15ml 以下の出血であり、胎児-母体出血を認めた。新生児の貧血は胎児-母体出血で最も頻度の高い症状であり、この患者は入院児のヘマトクリット値は 31%であった。他の無症候の児では Ht 31%では治療を必要とせず、自力で回復する。この症例で見られる胎児-母体出血の程度は多臓器や肝不全には関係ないと思われる。

#### 敗血症

新生児の敗血症は 1000 人に 2 人の確率で見られる。発症は低血圧、呼吸器障害、凝固異常を含み、今回の症例では全てが当てはまる。肝不全は多臓器不全に発展しうる。未熟児で、低体重出生そして早期産であることは新生児期の感染のリスクを高める。新生児の敗血症の 80%は細菌感染によるもので、B 群α溶血連鎖球菌が最も多いが、妊婦の GBS に対する予防薬投与により以前に比べて、大腸菌やクレブシエラなどのグラム陰性菌も原因として多くなってきている。ヘルペスウイルスやエンテロウイルスは新生児敗血症の代表的なウイルスである。

敗血症が疑われる児は微生物検査の結果が出る前に、経験的に広域スペクトルの抗生剤とアシクロビルを投与する。この児に対する、広範囲な感染症の評価(table 2)は陰性であり、新生児期の敗血症の 40%は培養は陰性である。今回の症例で、肝不全が起きている時点での急性感染症の兆候の欠落やアミノトランスフェラーゼの低下は、敗血症とは診断しにくい。

#### 血液疾患

血球貪食性リンパ球増加症は免疫異常や組織のダメージの結果として現れる。罹患した患者は発熱、肝脾腫、肝機能異常、ferritin 高値、TG 高値、低フィブリノーゲン血症、血球減少を呈する。原発性もしくは 2 次性の血球貪食性リンパ球増加症は感染症や他の免疫反応がきっかけとなる。特定された遺伝子変異 (PRF1、UNG13D、STX11、STXBP2) がいない場合は、血球貪食性リンパ球増加症は臨床基準の 5/8 が必要となる。この患者では、ferritin 高値、可溶性インターロイキン 2R の上昇、NKcell の活性低下の 3 つしか基準を満たしていないため、診断には到りにくい。

## 先天性代謝異常

急性炎症のない、新生児の疾患や肝不全は先天性代謝異常が考えられ、2つにグループ分けすることができる。1つ目は、多臓器不全やclinical collapseが特徴で、アシドーシスやアルカローシス、高アンモニア血症などの大きな代謝障害に関係している。このグループには有機酸血症、尿素サイクル欠損、アミノ酸代謝障害、原発性乳酸アシドーシスも含まれている。2つ目のグループは肝不全が特徴で、ガラクトース血症、遺伝性フルクトース不耐症、I型チロシン血症、ミトコンドリア呼吸鎖障害などの代謝疾患を含んでいる。アミノトランスフェラーゼの正常もしくは軽度上昇、そしてAFPやferritinの上昇は特徴的である。今回の患者の尿中における還元物質やサクシニルアセトンが欠損しており、ガラクトース血症、遺伝性フルクトース血症やI型チロシン血症は除外できる。これらの多くの代謝疾患に対する検査は、最近ではNew England Newborn Screening Programに含まれている。今回の症例のスクリーニングの結果は時期や血液製剤輸血によって影響される。ミトコンドリア呼吸鎖障害は急速に拡大する疾患である。ミトコンドリア肝炎の原因としてはいくつかの遺伝子変異(DGUOK, MPV17, SUCLG1, POLG1, C10orf2)が明らかになっている。低血糖症、凝固異常、高ビリルビン血症、神経学的検査の異常や腎尿細管障害は診断の材料となりうる。乳酸アシドーシス、神経学的所見、腎尿細管障害はこの児には見られないため、診断には至らない。

### 原発性肝疾患

新生児ヘモクロマトーシスは新生児の肝不全で最もcommonで、肝移植の原因にもなる。妊娠自己免疫肝疾患として知られる新生児ヘモクロマトーシスは先天性自己免疫性肝炎として認識されており、肝組織外に鉄が沈着する重症新生児肝疾患との関連が判明している。胎児期に肝臓、脾臓、心臓、甲状腺、唾液腺に鉄が沈着す細網内皮細胞には蓄積しない。肝障害は出生時から存在し、その兆候としては胎盤浮腫、羊水過少症、凝固異常、フィブリノゲン低下、血小板減少、多臓器不全などがある。アミノトランスフェラーゼの低下も見られる。FerritinやAFPの上昇、遊離鉄の上昇はこの患児では新生児ヘモクロマトーシスの有益な所見である。T1、T2強調画像では肝臓、脾臓、甲状腺の鉄蓄積を見るのに良い。鉄の存在は生検で診断する。凝固異常があると肝生検は難しいのでこの症例では唾液腺から生検を行った。

### Imaging

T2強調画像の冠状断では、肝臓が、脾臓や骨格筋よりもlowであった。この所見は肝臓に異常に鉄が蓄積していることを示す。中等度の腹水と浮腫が軟部組織に存在した。全ての新生児は出生前に母体から大量の鉄を輸送され、肝臓に貯蓄している。それゆえ、新生児期のヘモクロマトーシスの診断には、通常的新生児には見られない脾臓に異常に鉄が蓄積していることから判断する。

通常のT2強調画像とgradientエコー画像を比較すると、より感度高く、鉄の異常蓄積が分かる。gradientエコーのout of phaseでは脾臓に鉄があれば、脾臓の信号強度はあがる。gradientエコーMRIは新生児期のヘモクロマトーシス診断のスタンダードになりつつある。新生児のヘモクロマトーシスは次の妊娠での再発のリスクを高めることに関連しており、胎児のMRIはそのような妊娠時のモニタリングとして有用である。

### PATHOLOGICAL DISCUSSION

ジョセフMisdraji博士：

検査は胎盤は重く幾分未熟であることが判明した。顕微鏡検査では、絨毛の胎児の毛細管の中に赤芽球が存在することがわかった。マクロファージによる食血菌作用は認めなかった。赤芽球症は、胎児性低酸素または貧血を示す。下唇の生検標本は小唾液腺の組織を含んでおり組織のプルシアンブルー染色で、鉄2+という結果であった。これは肝外ヘモシデリン沈着症の存在を証明した。小唾液腺の生検は肝外ヘモシデリン沈着症の所見を見つけるのに役に立つ方法で、新生児ヘモクロマトーシスに対する感度も非常に高く特異度も高い検査である。しばしばその鉄の量は今回のケースのように多くはないことも多く特に早産児においては偽陰性が起こることがある。というのはおそらく十分な鉄がたまたま組織学的染色で見えないためだろう。新生児ヘモクロマトーシス患者では肝生検にてしばしば著しい肝細胞喪失を伴う亜急性または慢性肝損傷の所見を呈し、新生児肝硬変が明らかになる。しかし胎児死亡が起こっても残留する肝臓組織の慢性障害を示す広範囲な壊死はほとんど見られない。残存する肝組織の検査では可変的な腺房変化と肝細胞の巨細胞変化、小管の胆汁の存在が明らかになった。

鉄染色では大抵肝細胞内の鉄がそまっていたが、胆管内で鉄が染まっているものもあった。

鉄の沈着のパターンは成人のHFE関連ヘモクロマトーシスに類似していた。

これらの組織学的特徴は、肝外鉄症の存在と共に、新生児ヘモクロマトーシスに非常に特有であるが、この表現型はチロシン血症、ミトコンドリアDNA減少症候群、先天性代謝性疾患と造血不全を含む他の疾患で見られるものであった。

### Discussion of Management

管理に関する議論Uzmaシャー博士：

新生児ヘモクロマトーシスの幼児の一部が軽い出産前肝疾患を呈することもあるが、ほとんどはこの患者に見られるように急性肝不全を呈する。新生児ヘモクロマトーシスは以降の妊娠でも高い再発率(80~92%)で、遺伝では説明ができないものの同種免疫の発生機序に矛盾しないパターンをとる。この疾患は成人もしくは若年性のヘモクロマトーシス、一次もしくは二次へ

プシジン欠乏症、ヘプシジン抵抗性とは関係していない。最終的な経路は補体による組織障害であるようだった。

ではどのようにしてこのケースでは新生児ヘモクロマトーシスにおいて胎児の組織に鉄の沈着が増加するに至ったのだろうか。フェロプロテインを用いてsyncytiotrophoblastを介して行われる母体胎児間の鉄の輸送は胎児のヘプシジンによってコントロールされていると考えられている。

新生児ヘモクロマトーシスはヘプシジン不足、胎盤の鉄の輸送の調節不全、胎児のトランスフェリンに結び付いていない鉄の蓄積につながり、低血清トランスフェリンはさがる。このケースで見られた肝外組織の鉄の過度の沈着は、ZIP14（フェロプロテインとの逆の関係による亜鉛輸送機）に関連している可能性がある。このケースで見られた臨床的に非常に過度の肝臓内外の鉄の沈着による新生児肝不全は新生児ヘモクロマトーシスに特有ではなく、ダウン症候群を伴うミトコンドリアDNA減少症候群または一過性の脊髄増殖性障害患者の中に認められることがあるがどちらもこのケースでは明らかではなかった。新生児ヘモクロマトーシスの治療は酸化防止剤カクテル療法（ビタミンE、N-アセチルシステイン、プロスタグランジンとセレンを含む）、新鮮凍結血漿やクリオプレシピテートなど肝不全の治療を含む。静脈免疫グロブリン（IVIg）と血漿交換の注入も、提案された。

血漿交換は胎児循環の中に残存するあらゆる母体由来の同種抗体でも除去するために実行される。IVIgは抗原を目標とし循環補体と結合するであろう特定の反応性IgG抗体を置換するのが目的である。新生児ヘモクロマトーシスの患者の良好な結果は既に報告されている。しかし生存率は36%に過ぎず、肝移植を行った患者で51%で肝移植を行わなかった患者で22%であった。IVIgと血漿交換の両方がこの患者には推奨された。

Roumiantsev博士：二倍の量の血漿交換が生後3日目に実行された。IVIg（体重当たり1g/kgの量で）生後3日目と8日目に、2回施行された。これらの治療にもかかわらず、幼児は持続性の凝固障害があり、新鮮凍結血漿、血小板とクリオプレシピテートで毎日の置換療法を必要とした。彼女は、肝移植の候補者となった。閉塞性水頭症を伴う頭蓋内出血が生後15日目に発現した。頭蓋内出血をコントロールし脳室外排水管の外科的設置を行い要因VIIaを投入したが、出血と脳室の更なる拡張は止まらず、患者の状態は悪化し続けた。家族と多くの専門にわたるケアチーム間の議論の後、彼女の治療の方針は苦痛を取り除く方向へ移行し、彼女は彼女の両親の腕で平和に亡くなった。5ヵ月後に、患者の母は、妊娠の10週5日に、自然に考えられた妊娠でウィリアム・パース博士（母のおよびFetal

Medicine）を受診した。この時も新生児ヘモクロマトーシスの再発の危険性は大きいものだった。アンスマリー・フォーガティ博士（血液学）と相談して、IVIg治療（1キログラムにつき1g）が妊娠14週で開始された。それはまず最初に一週おきに管理され、そして、妊娠18週で毎週の

始めを管理した。健康な早産の女兒は、胎盤分離が疑われるため、帝王切開によって妊娠の31週6日に出生した。新生児は、早熟のため、NICUに入ることとなった。彼女は、密接に新生児ヘモクロマトーシスの所見をモニタされた。凝固能とフェリチン、全鉄の結合能とビリルビンは正常値だったが運搬性菌血症によってそれらの値は変わった。患者は、修正在胎月齢の36週2日に、家に退院となった。

ナンシー・リー・ハリス博士（病理学）：どんな抗原が新生児ヘモクロマトーシスの原因となるかわかりましたか？

シャー博士：いいえ、まだです。

Roumiantsev博士：私は、若干の重要な歴史の情報を加えたいです。新生児ヘモクロマトーシスはヘモクロマトーシスの一種で、遺伝子の原因があると考えられてきましたが、複数の試みにもかかわらず、候補遺伝子は特定されませんでした。新生児ヘモクロマトーシスの分布が少しの遺伝病とも一致しておらず、しかし特定のRh(D)による溶血性の同種免疫疾患と一致していると、ピーターWhittington博士は気がつきました。かれは既知のRh(D)溶血性疾患の治療をまず母体に投与し次に感染した胎児に投与し多きな成功を収めました。

解剖学的診断

新生児ヘモクロマトーシス（妊娠同種免疫肝疾患）（胎盤の赤芽球症と小唾液腺の鉄症を伴う）。