

胎児期に頭蓋内出血と診断し、COL4A2遺伝子変異を認めた1例

杉本 達朗・森根 幹生・長尾 亜紀・立花 綾香・檜尾 健二・前田 和寿

四国こどもとおとなの医療センター 産婦人科

Intracranial hemorrhage in an infant with COL4A2 gene mutation: a case report

Tatsurou Sugimoto · Mikio Morine · Aki Nagao · Ayaka Tachibana · Kenji Hinokio · Kazuhisa Maeda

Department of Obstetrics and Gynecology, Shikoku Medical Center for Children and Adults

胎児頭蓋内出血は非常に稀な疾患で、予後不良とされている。その原因としては母体因子、胎児因子ともに多岐に渡る。分娩までに原因の疾患が明らかとなった場合は、その治療を優先し分娩に備える必要があるが、分娩までに原因が分からないことも多い。近年、基底膜のIV型コラーゲンの構成分子をコードするCOL4A1/COL4A2遺伝子の変異が胎児頭蓋内出血の原因となることが分かってきた。今回我々は、妊娠後期に胎児頭蓋内出血と診断し、出生後の遺伝子診断でCOL4A2遺伝子の変異を同定した症例を経験したので報告する。胎児頭蓋内出血の原因として、COL4A1/COL4A2遺伝子変異が占める割合が高いとの報告もあり、原因が判然としない場合は、遺伝子変異の可能性も念頭に置き、分娩様式・分娩時期を決定する必要がある。また出生後は、遺伝子検査の有用性について両親に説明し、発端者の予後や再発リスク、親・同胞の発症リスクなどの情報を提供し、遺伝カウンセリングを行う必要がある。

Fetal intracranial hemorrhage is a rare disease with poor prognosis. It has a variety of causes, including maternal and fetal factors. However, frequently, the cause cannot be identified until after birth. Recently, mutations in the COL4A1/COL4A2 genes, which code for the constituents of type IV collagen in the basement membrane, have been found to cause fetal intracranial hemorrhage.

Herein, we report a case of fetal intracranial hemorrhage which was diagnosed during late pregnancy. Postnatal genetic evaluation identified COL4A2 gene mutations. A series of reports has shown that the frequency of fetal intracranial hemorrhage caused by COL4A1/COL4A2 gene mutations is high. Therefore, whenever fetal intracranial hemorrhage is diagnosed and the cause is not identified, perinatal management should be initiated considering genetic mutation as a possibility. After birth, it is necessary to explain the usefulness of genetic testing and provide genetic counseling to parents about the prognosis of the proband, risk of recurrence, and risk of onset in parents and siblings.

キーワード：胎児診断、胎児頭蓋内出血、COL4A1/COL4A2遺伝子、遺伝カウンセリング

Key words: fetal diagnosis, fetal intracranial hemorrhage, COL4A1/COL4A2 genes, genetic counseling

緒言

胎児頭蓋内出血の頻度は10,000妊娠に1例と極めて稀な疾患であり、予後も不良なことが多い¹⁾。出血源は脳室壁の幼弱な上衣下組織、あるいは脈絡叢であることが多いと考えられている²⁾。原因としては母体の血液疾患やビタミンK欠乏などによる凝固異常、児の先天性疾患、胎内感染など多岐にわたる³⁾。今回、胎児期に頭蓋内出血と診断し、出生後の遺伝子診断でIV型コラーゲンの構成分子をコードするCOL4A2遺伝子の変異を認めた症例を経験したので報告する。

症例

症例は41歳の経産婦（4妊3産）で既往歴に特記事項は認めない。また、脳神経系疾患、血液疾患の既往歴・家族歴はない。自然妊娠成立後、近医にて妊娠管理

され、妊娠10週0日に紹介となった。妊娠20週0日の胎児超音波検査で左腎盂軽度拡張（SFU Grade1）を認めた。妊娠29週6日の胎児超音波検査で左大脳半球の頭頂部から側頭部にかけて、径36×26×34mmの腫瘤を認めた。腫瘤は周囲を大脳実質に囲まれており、大脳実質との境界は一部不明瞭であった。また腫瘤の大半は高輝度で、腫瘤周囲・内部に器質化した血腫と思われる低・無輝度部位を認めた。以上の所見から胎児頭蓋内出血が疑われた。脳室拡大やくも膜下腔の狭小化、midline shift、石灰化は認めなかった。中大動脈収縮期最大速度（MCA-PSV）は1.49 MoMで軽度の胎児貧血が示唆された（図1）。同日に施行した胎児MRIでは、左側脳室前角脳室壁に沿ってT1強調画像で高信号を、T2強調画像で低信号の線状陰影を認め、出血後変化が疑われた。母体の血液検査ではTORCH症候群や特発性血小板減少性紫斑病や同種免疫性血小板減少症、血液凝固異常は認め

なかった(表1)。妊娠33週6日の胎児超音波検査では腫瘍内部の低・無輝度領域は増大傾向にあり、左側脳室は拡大していたが、MCA-PSVは1.23 MoMと低下しており胎児貧血の進行は認めなかった。また両側水晶体は描出でき、白内障は否定的であった。

妊娠37週4日に帝王切開後妊娠のため、選択的帝王切開術を施行し、出生体重2,416g(-0.95 SD)、頭囲32.5cm(-0.28 SD)、Apgarスコア8点/9点(1分/5分)、臍帯動脈血pH 7.327で女児を娩出した。出生時、児には左股関節の血管腫の他には明らかな外表奇形は認めなかった。また、筋緊張は正常で不随意運動や過敏性は認めなかったが、脳波検査では左前頭部に約3hz100マイクロボルトの不規則な徐波の連続を認めた。画像検査では、日齢1のCT検査では左前頭葉に広範囲に低吸収域を認め、孔脳症を呈していたが、頭蓋内の新たな出血は認めなかった。しかし、日齢8に撮像した頭部MRI

では、左基底核前部～左前頭葉に左側脳室と交通する嚢胞領域を認め、側脳室壁および嚢胞壁に沿ってT1強調画像で高信号、T2強調画像で低信号を呈しており、grade II以上の上皮下出血を認めた(図2)。

出生後に両親の同意を得て、原因検索のための遺伝学的検査を実施した。染色体検査では正常核型であったが、遺伝子検査ではCOL4A2でc.2821G>A(p.Gly941Arg)のヘテロミスセンス変異を認めた。以上から出生後診断は、COL4A2遺伝子変異による孔脳症、左水腎症となった。

児は現在、生後1年半であり、右半身の筋緊張亢進があり理学療法を継続しているが、成長・発達に関して、特に異常は指摘されていない。孔脳症は残存しているが、出血は吸収過程を示している。また出生後も白内障やてんかん発作の発症はなく、左水腎症も経時的に改善している。

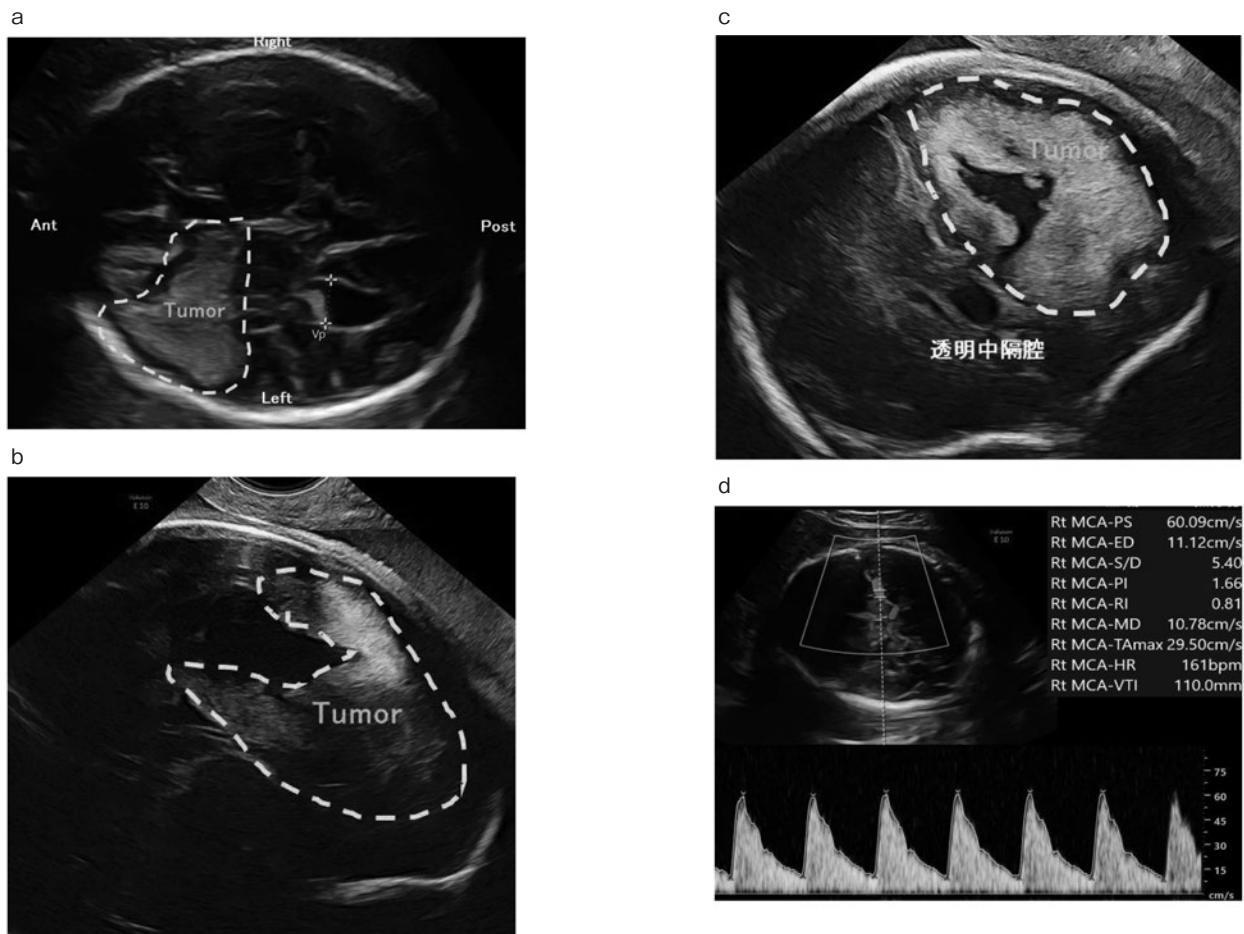


図1 胎児超音波検査(妊娠29週6日)

a:水平断面 b:矢状断面 c:冠状断面 d:中大脳動脈血流波形
左大脳半球に径36×26×34mmの腫瘍を認め、腫瘍の大半は高輝度で内部に低・無輝度部位を伴っていた。くも膜下腔の狭小化やmidline shift, 石灰化は認めなかった。MCA-PSVは1.49 MoMで軽度の胎児貧血が示唆された。

表1 母体血液検査所見

a：血液凝固能異常は認めなかった。 b：TORCH症候群は否定的であった。

表1-a

検査項目	結果	基準値
PT	10.8	70-130 秒
APTT	24.9	24-32 秒
第Ⅱ凝固因子活性	126%	74-146%
第Ⅴ凝固因子活性	99%	70-152%
第Ⅹ凝固因子活性	137%	71-128%
第Ⅻ凝固因子活性	155%	46-156%
ループスアンチコアグラント	1.0	1.3 未満
抗 CL β 2GP1 複合体抗体	1.2U/ml 未満	3.5U/ml 以下
Von Willebrand 因子	214%	50-150%
PAIgG	38	46 未満
プロテインC 活性	142%	64-135%
プロテインS 活性	38%	64-149%

表1-b

検査項目	結果	基準値
トキソプラズマ IgG 抗体	3 (-)	6 以下
トキソプラズマ IgM 抗体	0.1 (-)	0.8 以下
サイトメガロウイルス IgG	2.0 (-)	2 未満
サイトメガロウイルス IgM	0.13 (-)	0.8 未満
単純ヘルペスウイルス IgG	2.0 (-)	2 未満
単純ヘルペスウイルス IgM	0.49 (-)	0.8 未満
風疹ウイルス IgG	9.1 (+)	2
風疹ウイルス IgM	0.15 (-)	0.3

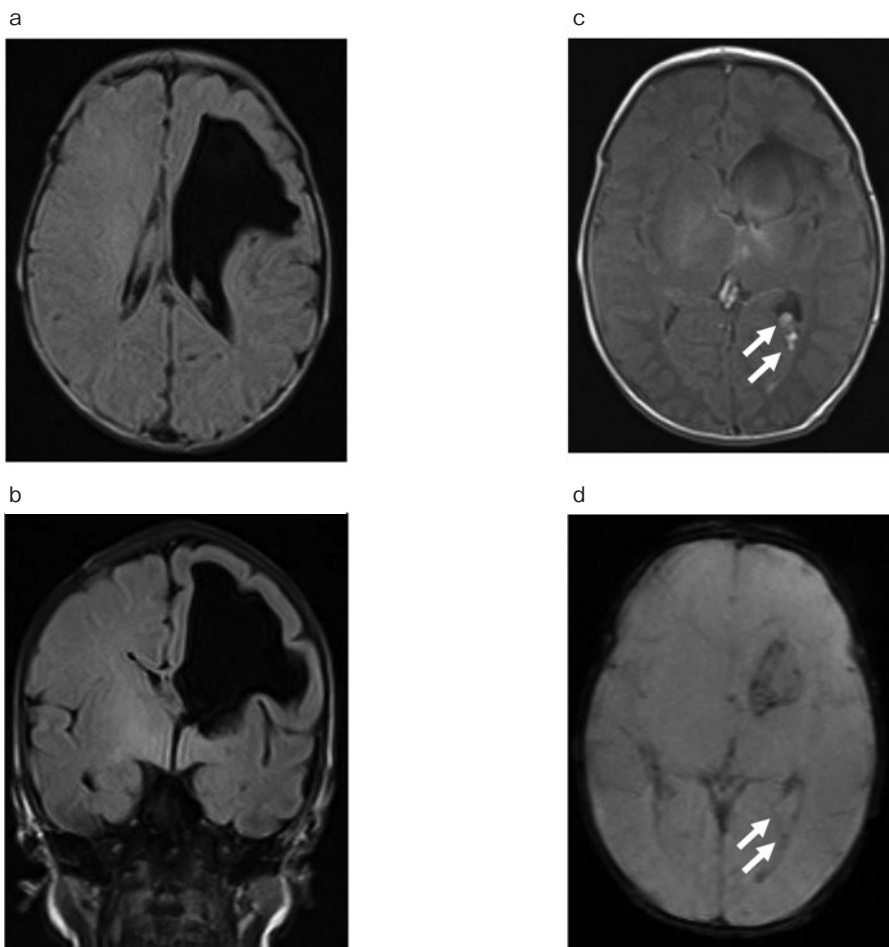


図2 頭部MRI検査（日齢8）

a：T2 flair強調画像 横断面 b：T2 flair強調画像 冠状断面 c：T1強調画像 横断面 d：T2強調画像 横断面
 左基底核前部～左前頭葉に、左側脳室と交通する嚢胞領域を認めた。側脳室壁には出血を示すT1強調画像での高信号域、T2*強調画像での低信号域を認めた（それぞれ矢印）。Grade2以上の上衣下出血の診断であった。

考 案

胎児頭蓋内出血とは胎児期より脳室内や脳室周囲，脳実質内，硬膜下出血を認める稀な疾患である。その原因は，母体因子として，特発性血小板減少性紫斑病や同種免疫性血小板減少症，ビタミンK欠乏などによる凝固異常，外傷，感染症，低酸素症，抗凝固剤使用などが挙げられる。胎児因子としては，先天性凝固障害，血小板減少症，双胎間輸血症候群や一絨毛膜性双胎一児死亡，臍帯因子による血圧変動など多岐にわたる³⁾。しかし，多くは原因が特定されず⁴⁾，頭蓋内出血が進行した状態で発見される。

本症例は，胎児超音波検査，MRI検査により頭蓋内出血及び孔脳症が疑われ，出生後の遺伝子検査にてヘテロ接合性ミスセンス変異COL4A2 c.2821G>A (p.Gly941Arg)と診断された。近年，基底膜のIV型コラーゲンの構成分子をコードするCOL4A1/COL4A2遺伝子の変異が胎児頭蓋内出血の原因となることが分かってきた^{5) 6) 7)}。COL4A1/COL4A2遺伝子は13番染色体長腕に位置し，それぞれIV型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖と $\alpha 2$ 鎖をコードしており，ヘテロ3量体を形成して各種臓器の基底膜や血管内皮に分布している^{8) 9) 10)} (図3)。遺伝形式は常染色体優性遺伝であり，家系内で同じ変異を有する症例もあるが，de novo変異の症例もある。無症候性の親と変異

を共有する児が孔脳症を発症する症例も報告されているように，同じ変異を持つ家系内での重症度にばらつきが大きいことから¹¹⁾，遺伝子異常により惹起された血管脆弱性に加えて，何らかの環境因子が発症のトリガーとなると考えられている。胎児頭蓋内出血の原因に占める割合は比較的高く，Meuwissen et al.は脳出血及び孔脳症を認めた183例で13%にCOL4A1/COL4A2遺伝子変異を¹²⁾，また本邦においてもYoneda et al.らが孔脳症の16%，裂脳症の50%にCOL4A1遺伝子変異を認めたと報告している¹³⁾。IV型コラーゲンはほぼ全ての組織に発現することから，その症状は胎児期・出生後ともに多岐にわたる。脳以外では，眼（白内障，網膜動脈の蛇行，眼底出血など），腎臓（血尿，腎嚢胞など），骨格筋（有痛性筋攣縮など），心血管系（僧帽弁逸脱症，上室性期外収縮など）などが知られている¹⁴⁾。特に眼症状の合併は，胎児期・出生早期から同遺伝子変異を疑う契機となることが多いとされる。胎児頭蓋内出血例の分娩様式については，未だ統一した見解はないが，遺伝子異常による血管壁の脆弱性が推察される症例では，選択的帝王切開を施行することで，出生時の脳出血を減じるとの報告がある⁶⁾。この為，明らかな発症原因のない症例では，遺伝子変異の可能性を考慮し，分娩様式を決定する必要がある。出生後の予後であるが，同遺伝子変異により，全年齢を通じて脳出血・ラクナ梗塞，大脳皮質病変を来

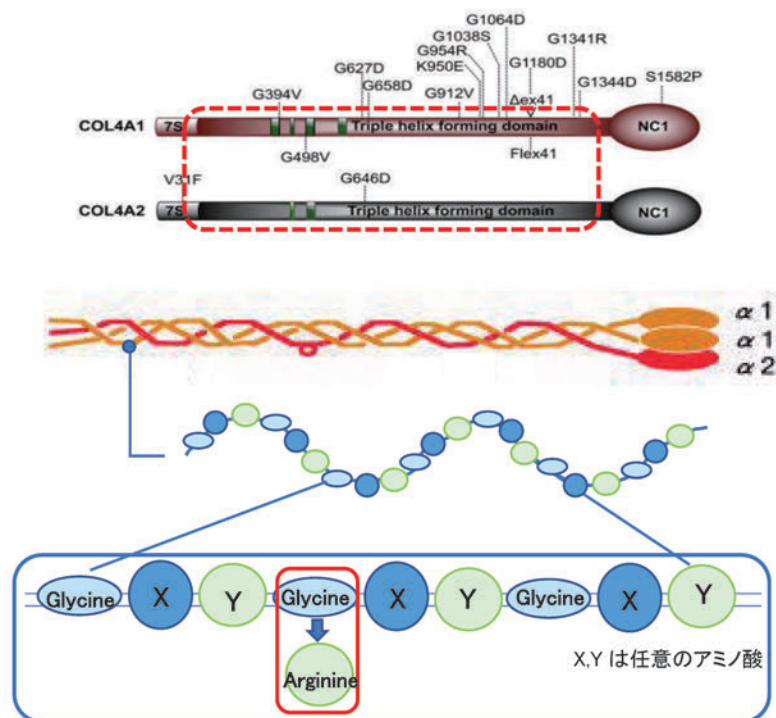


図3 COL4A1/A2遺伝子のtriple helical domainにおける変異（文献10より引用）

IV型コラーゲンは6種類の α 鎖から構成され， α 鎖のアミノ酸配列は3つごとにグリシンが存在する((Gly-X-Y)_n)。COL4A1遺伝子は $\alpha 1$ 鎖，COL4A2遺伝子は $\alpha 2$ 鎖をコードし，ヘテロ3量体を形成して各種臓器の基底膜や血管内皮に分布している。今症例ではCOL4A2遺伝子で，グリシンがアルギニンに置換する変異が起きていた。

たととされている¹⁵⁾。本症例では出生後の脳出血再発は認めていないが、両親にはその可能性について説明し、頭部外傷や激しい運動、抗凝固薬の使用には注意を喚起している。また将来児が妊娠した場合には同様の理由で、陣痛・努責により脳圧亢進をきたし脳出血のリスクが上昇する可能性がある。そのため、選択的帝王切開による分娩がより安全な可能性があるが、症例の集積がなく、現時点では結論は出ていない。

結 語

胎児期に超音波検査、MRIにより頭蓋内出血・孔脳症と診断し、出生後の遺伝子診断でCOL4A2遺伝子の変異を認めた症例を経験した。発症原因の同定が困難な胎児頭蓋内出血では遺伝子変異の可能性を念頭に置き、周産期管理を行う必要がある。また、出生後の両親への指導、発症者の予後や再発リスク、親・同胞の発症リスクを含めた遺伝カウンセリングを適切に行うために、遺伝子異常の有無を精査する必要があると考える。

本論文に関わる著者の利益相反：なし

文 献

- 1) Vergani P, Strobelt N, Locatelli A, Paterlini G, Tagliabue P, Parravicini E, Ghidini A. Clinical significance of fetal intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 536-43.
- 2) Fukui K, Morioka T, Nishio S, Mihara F, Nakayama H, Tsukimori K, Fukui M. Fetal germinal matrix and intraventricular haemorrhage diagnosed by MRI. *Neuroradiology* 2001; 43: 68-72.
- 3) Ghi T, Simonazzi G, Perolo A, Savelli L, Sandri F, Bernardi B, Santini D, Bovicelli L, Pilu G. Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: case series and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 121-30.
- 4) Elchalal U, Yagel S, Gomori JM, Porat S, Beni-Adani L, Yanai N, Nadjari M. Fetal intracranial hemorrhage (fetal stroke) : does grade matter? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 233-43.
- 5) Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, van Mil SE, Smith RS, Schimenti JC, Aguglia U, van der Knaap MS, Heutink P, John S. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science* 2005; 308: 1167-71.
- 6) Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, Sundberg JP, Vahedi K, Massin P, Boussier MG, Heutink P, Miner JH, Tournier-Lasserre E, John S. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354: 1489-96.
- 7) Jeanne M, Labelle-Dumais C, Jorgensen J, Kauffman WB, Mancini GM, Favor J, Valant V, Greenberg SM, Rosand J, DB. COL4A2 mutations impair COL4A1 and COL4A2 secretion and cause hemorrhagic stroke. *Am J Hum Genet* 2012; 90 (1): 91-101.
- 8) Sado Y, Kagawa M, Naito I, Ueki Y, Seki T, Momota R, Oohashi T, Ninomiya Y. Organization and expression of basement membrane collagen IV genes and their roles in human disorders. *J Biochem* 1998; 123: 767-76.
- 9) Kuo DS, Labelle-Dumais C, Gould DB. COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum Mol Genet* 2012; 21(R1): R97-110.
- 10) Jeanne M, Gould DB. Genotype-phenotype correlations in pathology caused by collagen type IV alpha 1 and 2 mutations. *Matrix Biol* 2017; 57-58: 29-44.
- 11) Zagaglia S, Selch C, Radic Nisevic JR, Mei D, Michalak Z, Hernandez-Hernandez L, Krithika S, Vezyroglou K, Varadkar SM, Pepler A, MBiol, Biskup S, Leão M, Gartner J, Merckenschlager A, Jaksch M, Møller RS, Gardella E, Kristiansen BS, Hansen LK, Vari MS, Helbig KL, Desai S, Smith-Hicks CL, Hino-Fukuyo N, Talvik T, Laugesaar R, Ilves P, Öunap K, Korber I, Hartlieb T, Kudernatsch M, Winkler P, Schimmel M, Hasse A, Knuf M, Heinemeyer J, Makowski C, Ghedia S, Subramanian GM, Striano P, Thomas RH, Micallef C, Thom M, Werring DJ, Kluger GJ, Cross JH, Guerrini R, Balestrini S, Sisodiya SM. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. *Neurology* 2018; 91: e2078-88.
- 12) Meuwissen MEC, de Vries LS, Verbeek HA, Lequin MH, Govaert PP, Schot R, Cowan FM, Hennekam R, Rizzu P, Verheijen EW, Wessels MW, Mancini GMS. Sporadic COL4A1 mutations with extensive prenatal porencephaly resembling hydranencephaly. *Neurology* 2011; 76: 844-46.
- 13) Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y,

Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 2013; 73: 48-57.

- 14) Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke* 2010; 41 (8): e513-18.
- 15) Meuwissen MEC, Halley DJJ, Smit LS, Lequin MH, Cobben JM, de Coo R, van Harssel J, Salleveld S, Woldringh G, van der Knaap MS, de Vries LS, Mancini GMS. The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. *Genet Med* 2015; 17: 843-53.

【連絡先】

杉本 達朗
四国こどもとおとなの医療センター産婦人科
〒765-8507 香川県善通寺市仙遊町2丁目1-1
電話：0877-62-1000 FAX：0877-62-6311
E-mail：t.sugimoto0608@gmail.com