

201231151A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

小児 新生児期における遺伝性血栓症(プロテインC異常症を含む)の
効果的診断と治療予防法の確立に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大賀 正一

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

小児・新生児期における遺伝性血栓症(プロテインC異常症を含む)の
効果的診断と治療予防法の確立に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大賀 正一

平成 25 (2013) 年 3 月

目次

I.	班員・研究協力者名簿	1
II.	総括研究報告書	
	小児・新生児期における遺伝性血栓症（プロテインC異常症を含む）の 効果的診断法と治療管理法の確立に関する研究	5
	大賀 正一	
III.	分担研究報告書	
1.	血栓塞栓症家系の遺伝的素因に関する研究 ～周産期・小児領域におけるスクリーニングと遺伝子解析～	15
	康 東天, 落合 正行, 福嶋 恒太郎, 堀田 多恵子, 浦田 美秩代, 古賀 結, 西村 美香, 大賀 正一	
2.	周産期における遺伝性血栓症の診断と治療に関する研究	19
	金子 政時	
3.	周産期領域の栓友病診断と治療管理ガイドラインの 作成に関する研究	21
	嶋 緑倫	
4.	新生児血栓症の疫学に関する研究	24
	石黒 精, 瀧 正志	
5.	新生児期の遺伝性出血症と小児のワルファリン治療法に関する研究	27
	高橋 幸博, 川口 千晴, 齋藤 能彦, 片岡 美香, 倉本 智津	
IV.	班会議	35
V.	研究成果の刊行に関する一覧表	39
VI.	研究成果の刊行物・別刷	45

I. 班員・研究協力者名簿

小児・新生児期における遺伝性血栓症(プロテインC異常含む)の効果的診断と治療予防法の確立に関する研究班
班員・研究協力者名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	大賀 正一	九州大学大学院医学研究院・周産期小児医療学	教 授
研究分担者	康 東天	九州大学大学院医学研究院・臨床検査医学	教 授
	嶋 緑倫	奈良県立医科大学小児科学	教 授
	落合 正行	九州大学病院・総合周産期母子医療センター新生児内科部門	助 教
	福嶋恒太郎	九州大学病院・総合周産期母子医療センター母性胎児部門	講 師
	金子 政時	宮崎大学医学部・生殖発達医学講座産婦人科学分野	准教授
	高橋 幸博	奈良県立医科大学病院・総合周産期母子医療センター	教 授
	瀧 正志	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院・小児科	教 授
	石黒 精	独立行政法人国立成育医療研究センター・教育研究部総合診療部血液内科	部 長
研究協力者	吉良龍太郎	独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター・小児科	部 長
	本荘 哲	独立行政法人国立病院機構福岡病院・小児科	医 長
	白幡 聡	北九州八幡東病院	院 長
	池ノ上 克	宮崎大学病院	院 長

Ⅱ. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

小児・新生児期における遺伝性血栓症（プロテインC異常症を含む）の
効果的診断と治療予防法の確立に関する研究

研究代表者 大賀 正一 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学 教授

研究要旨

日本人の成人血栓症患者の過半数にプロテイン S (PS)、プロテイン C (PC) 及びアンチトロンビン (AT) の活性低下があり、その約半数が各遺伝子変異を有する。一方、小児遺伝性血栓症の全貌は明らかでない。患児の早期診断と適切な治療が、保因者家族を守る包括医療に繋がる。わが国の小児血栓症の臨床的特性を明らかにし、診療ガイドラインを作成するため、平成24年度は、1) 新規発症例と家族の3大因子解析を進め(大賀・康)、2) PC欠乏症、小児(石黒・瀧)および新生児(高橋)による基盤データから、日本人小児血栓症の分子疫学を初めて明らかにした。母体はPS(金子・嶋)、児はPC(落合・福嶋)活性の低下が重要で、それぞれに妊娠と生理的発達が確定診断を困難にしていることが示唆された。現在3) これらの結果から、小児遺伝性血栓症の適切なスクリーニング法を検討中である。

1) **新規診断例** 13名の血栓性素因スクリーニングと遺伝子解析を行い、3大因子欠損の8家系(PC異常3、PS及びAT異常を各2)を同定した。新生児発症はPC異常のみでPSとAT変異例はなかった。妊婦はPS低下とさらに第八因子の関与も示唆された。

2) **日本人小児の分子疫学と臨床像** 小児先天性血栓症患者の70%は、三因子欠乏(PC 45%、PS 15%、AT 10%)で、成人血栓性素因の内訳(PC 20%、PS 40%、AT 10%)と異なる。PS及びAT異常と異なり、PC変異は両アレルが半数以上をしめ、PC-nagoyaが多かった。

3) **遺伝性血栓症を小児期に疑う活性値の検討** 血栓性素因解析を行った21歳未満の307例のうち、1歳未満が50例と最も多かった。各年齢群の活性低下を、0-2歳のPC、PSは成人下限の85%、ATは成人下限の65%、3-6歳の3因子は成人下限の85%、7歳以上の3因子は成人下限と同じに定義すると、低因子活性児の占める割合はPC 32%、PS 17%、AT 7%であった。この低因子活性児における変異保有率はPC 21%(8例)、PS 30%(8例)、AT 40%(2例)であった。PC変異4例とPS変異2例(PS徳島を含む)は両アレル変異であった。生後3か月までのPS活性と乖離した低PC活性が、PC欠損症診断に有用と考えられた。

以上より、小児期における遺伝性血栓症の診断には、①乳児まで(とくに新生児)に発症するPC欠損とそれ以降のPS及びAT欠損にわけ、②3か月までのPS活性とPC活性の乖離、および③鑑別困難な後天性PC欠乏症の存在、に注意が必要であることが示された。解析を進め、新生児凝固能の評価法を検討して、小児血栓症の診療ガイドラインを作成する。

研究分担者

康 東天	九州大学大学院医学研究院・臨床検査医学	教授
嶋 緑倫	奈良県立医科大学小児科学	教授
落合 正行	九州大学病院・総合周産期母子医療センター新生児内科部門	助教
福嶋恒太郎	九州大学病院・総合周産期母子医療センター母性胎児部門	講師
金子 政時	宮崎大学病院・総合周産期母子医療センター	准教授
高橋 幸博	奈良県立医科大学病院・総合周産期母子医療センター	教授
瀧 正志	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院・小児科	教授
石黒 精	独立行政法人国立成育医療研究センター・教育研修部血液内科	部長

A. 研究目的

Protein S (PS)、Protein C (PC) 及び Antithrombin (AT) 欠損症は日本人の3大血栓性素因で、FVLeidenが主因の欧米と異なる。ヘテロ変異の成人は深部静脈血栓症を発症し、ホモ/複合ヘテロ変異の新生児は電撃性紫斑病を起こす。日本人の変異保有率はPS 1.8%、PC 0.16%及びAT 0.18%で、血栓リスクが高い。活性化PCは抗凝固以外に細胞保護・抗炎症作用を有し、PC欠乏が敗血症の重症化因子となる。小児周産期領域の3大素因は明らかでない。

乳児は生理的に抗凝固因子活性が低い。感染性電撃性紫斑病や脳性麻痺の小児にFVLeiden やPC欠損症が海外で見つかり、同様な小児例 (Eur J Pediatr 2009;168:673, Clin Neurophysiol 2010;121:800)を私たちも報告した。重症感染で後遺症を残した児に栓友病が隠れている可能性がある。九州大学で診断した5例と学会誌・活性化PC製剤調査を検討し、日本の小児PC欠損例 (11例遺伝子診断済)を米国アジア小児科学会シンポジウム「西洋と東洋の小児血栓症」(2011年5月)で報告した。さらに新生児(高橋ら)と小児の血栓症(石黒ら)調査結果から、国内で約30家系の児が頭蓋内病変(在胎33週~14生日)かつ/または電撃性紫斑病(1生月未満)で発症したPC異常症(複合ヘテロ変異約半数、ヘテロ変異>20%)と推定された。児の早期診断と治療には、母のPC活性と製剤の適正使用が重要である。

産科的塞栓症は日本でも増加し、羊水塞栓を含めると2010年度は妊産婦死亡の1位で24%を占める。3大素因の女性は、分娩が初発血栓の誘因となる。妊婦スクリーニングは児の早期診断と自らの予防に繋がる。3大素因に対する現在の抗凝固療法は不十分で、より安全な周産期管理が妊婦に必要である。遺伝性血栓症母子の包括的診療指針はない。

本研究の目的は、母子の血栓性素因を正確に効率よく診断し「遺伝性血栓症母子の診療ガイドライン」を作成することである(図1)。遺伝子診断と遺伝カウンセリングから長期に家族を支援するシステムを確立し、

トータルケアの基盤形成をめざす。さらに血栓性素因に関する新規遺伝子の発見に備える。分子疫学の解明と診療指針作成までに2年は必要である。

B. 研究方法

小児・周産期領域における遺伝性血栓症の臨床的意義を明らかにし、診療ガイドラインを作成する。①周産母子と小児医療センターを拠点に詳細な調査と凝固線溶スクリーニングを母子に行い、遺伝子解析を行う。②周産期医療の支援病院を中心に血栓症による神経眼病変患児のスクリーニングと遺伝子解析を行う。罹患家系の遺伝カウンセリングを行う。血栓性素因のある母を適切に管理し、児には出生後速やかに診断と治療を行う。九州大学病院総合周産期母子・小児医療センターが構成する「ハイリスク新生児臨床研究ネットワーク」施設群から開始し、日本産婦人科新生児血液学会を活動基盤に全国へ対象施設を広げている。

平成24年度は、前年度に解析した3調査(図1参照)の結果を統合し、基盤データを確立した。小児期に発症する3大遺伝性血栓症の遺伝子解析を行い、各施設と連携して臨床情報の解析と遺伝カウンセリングをすすめてきた。日本の遺伝性血栓症は新生児発症のPC異常症と小児期に発症するPS/AT異常症であるが、後天的因子も研究対象としている。罹患家系を集積し解析を遂行中である。治療経過から、分子疫学に基づく効率的な診断と治療ガイドラインを作成するための基盤データベースを初年度に作成することができた。長期入院中の周産期頭蓋内出血・梗塞例の診療画像記録も解析し疑い例をスクリーニングして、母子と家族に適切に対応している。以下に具体的方法を記す。

1) 小児周産期領域の遺伝子解析情報(大賀、康、高橋、石黒ほか)

全国の総合・地域周産期母子医療センターの情報と3調査の結果から、遺伝子解析を積極的に継続しデータを充実させる。同時に罹患家系の遺伝カウンセリングを行う。主治医と連携をとり家系内の血栓発症予防を

行う。新規症例発生ごとに順次実施する。

2) 新生児と母体の診療管理(落合、福嶋、金子、高橋および参加施設)

周産母子センター(母性、新生児)に入院した血栓性素因を疑う妊婦と児に、順次スクリーニングと遺伝子診断を行い適切に診療する。同素因を疑う児には家族解析を行う。

3) 小児科の診療管理(石黒、嶋、吉良ら)

新生児医療後方支援病院小児科の記録から、後方視的に血栓性素因疑い例を選定する。血栓性素因スクリーニングと遺伝子診断を行い必要な家族解析を行う。北部九州の基幹10施設にはTV会議による診療連携を築いている。新生児医療の支援施設である国立病院機構の協力を得ている。

4) 血栓性素因スクリーニング、遺伝子解析およびカウンセリング(大賀、康他)

PT, APTT, Fibrinogen, PIC, TAT, D-dimer, VIII:C, 抗 Cardiolipin 抗体、lupus-anticoagulant、PC・PS活性/抗原, ATⅢ活性, PIVKA, FⅦ・FⅧ活性, vWF活性, 血清脂質をスクリーニングする。PROS1 (15 exons), PROC (9 exons), SERPINC1 (7 exons)の翻訳とプロモーター領域を解析する。MLPA法にて欠失を検討する。臨床遺伝医療部で遺伝カウンセリングを行う。

5) 周産期領域の栓友病診療ガイドライン

の作成(班員分担者、協力者全員)

母子に効果的なスクリーニング項目を決定する。活性化PC・ATⅢ製剤補充の有用性を検討し、治療ガイドラインを作成する。平成25年度は、前年度までに拡充した全国からの小児血栓症に関する解析を継続し、臨床及び分子疫学情報の基盤データを充実させる。この結果を反映させた診療ガイドラインを作成して、基盤データを継続診療のための遺伝性血栓症登録に発展させたい。原因不明の若年発症血栓や活性低下例の新規遺伝子解析を始める。分子疫学研究には本荘哲(国立病院機構福岡病院小児科医長・元栃木県立がんセンター疫学研究室長)の協力も得ている。

C. 研究結果

1) 新規診断例 本研究班が組織され13名の血栓性素因スクリーニングと遺伝子解析を行い、3因子欠損の7家系(PC異常4、PS及びAT異常を各2)を同定し、遺伝カウンセリングも行った。PC異常の78%は生後7日以内の発症で、このうち4例にPROC変異を同定した(表1)。

新生児のPC低下例が主体であったが、金子と福嶋は妊婦の血栓症はPS異常が主体で妊娠による影響が活性スクリーニングの

表1. 本研究班設立後にプロテインC欠損症を疑われて解析した患児の臨床情報

年齢	性別	周産期情報	初発症状	PC 活性	PS	PROC 変異	両親の解析
6日	女	25週 818g, Ap 2/5	脳室内出血, 右下肢末端壊死	45%	67%(抗原)	なし	母正常 PC 活性
6日	男	正期産 仮死なし	視床出血(低体温けいれん)	29%	45%(活性)	なし	
1日		正期産経膈吸引なし	硬膜下および脳実質出血	26%	37%(活性)	同意取得中	
7月	男	胎児期脳梗塞	脳梗塞後右不全麻痺	44%	異常なし	ヘテロ変異	父にヘテロ変異
4日	女	37週 2048g, Ap 8/9	脳実質内多発出血, 左下肢血栓	17%	67%(活性)	複合ヘテロ変異	両親各ヘテロ変異
0日	男	37週 3038g, Ap 6/8	大脳白質に広範囲出血	<10%	34%	複合ヘテロ変異	両親各ヘテロ変異
7歳	女	不明	血栓症	63%	46%	なし(PROS1 変異もなし)	
11日	女	39週 2658g, Ap 8/8	静脈洞血栓症, 軟骨無形成症疑	25%	53%(抗原)	同意取得中	
2日	男	38週 2750g, Ap 8/9	先天性水頭症, 多発性脳梗塞	21%	42%	ヘテロ変異	父にヘテロ変異

問題点となることを提起した。さらに嶋らは、PC/PS経路を解析し、妊婦凝固能に対する第Ⅷ因子活性の関与も示唆した。

2) 日本人小児の分子疫学と臨床像

石黒、瀧、高橋および大賀による現在までの全国集計を統合すると、小児先天性血栓症と診断された患者の70%は、三大因子欠乏(PC 45%, PS 15%, AT 10%)で、残りのほとんどは原因不明であった(図1)。これは、近年近確認された成人血栓症患者に占める遺伝性血栓性素因の割合とほぼ同等であったが、その内訳(PC 20%, PS 40%, AT 10%)は大きく異なった。

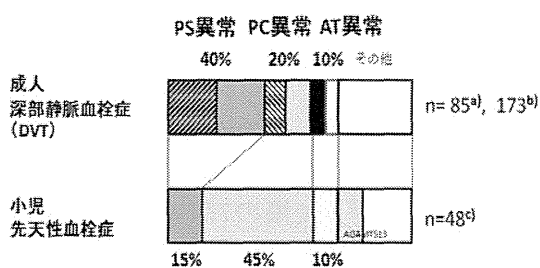


図1. 本邦における血栓症の遺伝的背景

a) Kinoshita S et al. Clin Biochem. 2005; 38: 908-15
 b) Miyata Y et al. Throm Res. 2009; 124: 14-8
 c) 平成29年度厚労省「難治性疾患」研究報告書
 「新生児血栓症の効率的診断法と治療管理の確立に関する研究」 石黒より

また、小児でもPS及びAT異常は片アレル変異のみだが、PC変異は両アレル変異が半数以上をしめ、PC-nagoya (1362delG)が多かった(図2)。

3) 遺伝性血栓症を小児期に疑う活性値の検討

石黒らの小児を対象とした血栓症全国調査の患者年齢分布の結果と同様に、九州大学でこれまでの行った21歳未満の血栓性素因解析307例でも、年齢別では1歳未満が50例と最も多かった。各年齢群の活性低下を、0-2歳のPC, PSは成人下限の85%、ATは成人下限の65%に、3-6歳の3因子は成人下限の85%に、7歳以上の3因子は成人下限と同じに定義すると、低因子活性児の占める割合はPC 32%、PS 17%、AT 7%であった。この低因子活性児における変異保有率はPC 21%(8例)、PS 30%(8例)、およびAT 40%(2例)であった。PC変異4例とPS変異2例(いずれも片アレルはPS徳島)が両アレル変異であった。生後3か月までのPS活性と解離した低PC活性が、PC欠損症診断に有用と考えられた(表2)。

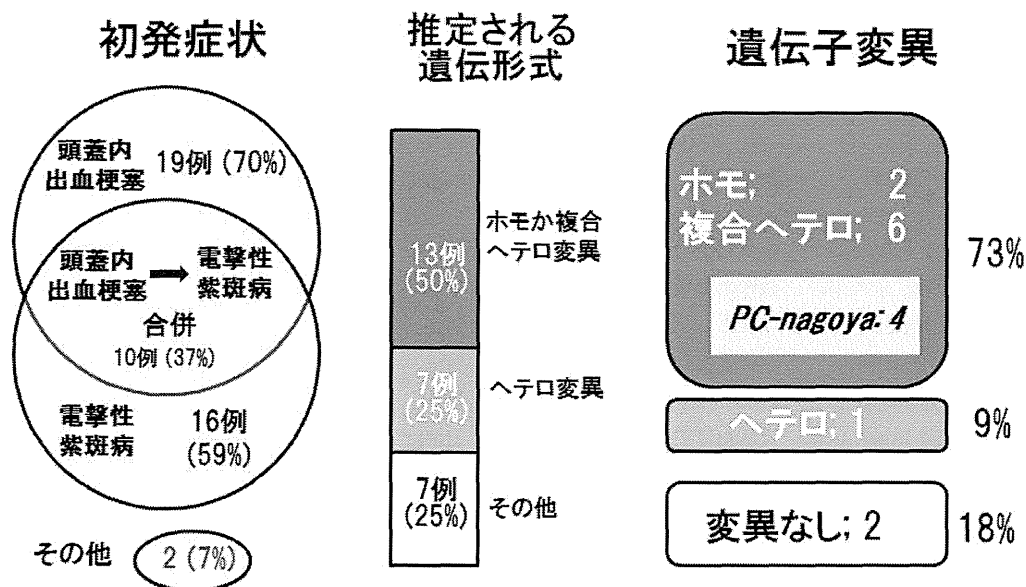


図2. 小児PC欠乏症の発症様式と遺伝要因

表2. プロテイン(C (PC), プロテイン(S (PS), 及びアンチトロンビン(AT)活性低下と変異を有する患者数

年齢 (歳)	数	低 PC* 活性	PROC 解析 変異	低 PS* 活性	PROSI 解析 変異	低 AT* 活性	SERPINC1 解析 変異
0-2	84	42 (51%)	17 → 6 (35%)	12 (15%)	4 → 2 (50%)	4 (5%)	1 → 0 (0%)
3-6	53	7 (14%)	5 → 0 (0%)	4 (8%)	4 → 0 (0%)	2 (4%)	2 → 1 (50%)
7-12	74	14 (19%)	3 → 0 (0%)	14 (19%)	9 → 4 (44%)	1 (1%)	0 → 0 (0%)
13-15	41	18 (44%)	9 → 1 (11%)	7 (17%)	1 → 0 (0%)	2 (5%)	0 → 0 (0%)
16-20	55	18 (33%)	5 → 1 (20%)	16 (30%)	9 → 2 (22%)	11 (20%)	2 → 1 (0%)
総数	307	99 (32%)	39 → 8 (21%)	53 (17%)	27 → 8 (30%)	20 (7%)	5 → 2 (40%)

各年齢における低活性(%)の定義 PC PS AT
 0-2 歳 64a 51a 52b
 3-6 64a 51a 68a
 7-20 75c 60c 80c
 *成人低活性(PC 75%, PS 60%, AT 80%)の a: <85%, b: <65%, c: <100%

D. 考察

研究班設立を契機に新生児血栓症の患児に遺伝性PC欠損症が予想以上に見出され、症例が集積されてきた。家族歴と3大因子活性のみでは、新生児の各因子の遺伝的欠損症の診断は困難である。患児と家族の遺伝子解析をカウンセリングとセットで積極的に行い、小児期に発症する遺伝性血栓症の全貌が明らかとなっていった。海外にも小児領域の遺伝性血栓症の分子疫学に関する報告はわずかで、3因子のスクリーニング法が問題となっている。今回、後方視的解析結果が国際誌に受理され、同時進行の前方視的解析がこれを実証しつつある。

ここまでの結果から、①小児の遺伝性血栓症は乳児期（とくに新生児期）に発症するものが多く、これはほとんどPC欠損症であること、②就学以降にPSおよびAT欠損症が発症すること、③PC欠損は重症型で半分为両アレル、残りに半分为片アレル変異を保有し、PC活性の上昇が遅れる後天性欠損症があること、が明らかとなった。また、母の分子疫学は成人男性と同様PS欠損の頻度が高いが、この活性が妊娠時には生理的に低下するため、遺伝子解析が必要であることも明らかとなった。妊娠中の他の血栓性素因の解析も重要である。

さらに④遺伝子解析のスクリーニングのためには就学前の年齢別3因子活性の基準値が必要であること、⑤新生児期の同時検体でのPC活性とPS活性の乖離が重

要であること、⑥生命予後は予想以上によいが重度の後遺症を有すること、⑦急性期と慢性期の管理法がわかりにくいこと、⑧この先天性血栓性素因に、小児ではどのような後天性素因が血栓症発症の誘因となっているかが不明であること、などが新たな問題点として浮かび上がってきた。就学前の年齢別3因子活性の基準値の作成に当たって、とくに新生児では3因子の同時測定による正常値が存在しないことも明らかとなった。これら④-⑧の解決が、次年度の診療ガイドライン作成にあたって課題となるであろう。

E. 結論

遺伝性栓友病家系を適切に管理し、母児に速やかな素因の診断と治療を行うための「診療ガイドライン」作成が急務である。本研究班の集約的な全国レベルの前方視的および後方視的解析が、短期間にこのような稀少重症疾患の基礎データベースを立ち上げることに成功した。

新生児血栓症の診断のための正常新生児の3因子基準値策定、神経・眼病変を有する患児の素因の探索、急性期および慢性期の適正管理法、乳児一過性後天性PC欠損症の病態解明を課題としながら、さらに全国調査を進め、診療ガイドラインを作成する。

謝辞：小児血栓症の全国調査にご協力頂きました先生がたに、心より御礼申し上げます。今後ともガイドライン作成のた

め、継続調査にご指導とご協力賜りま素様お願い申し上げます。。

F. 健康危険情報

治療介入を行う研究でないため特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohga S, Kang D, Kinjo T, Ochiai M, Doi T, Ishimura M, Kayamori Y, Urata M, Yamamoto J, Suenobu S, Kanegane H, Ikenoue T, Shirahata A, Hara T. Pediatric presentation and treatment of congenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia* 2012 (in press)
- 2) Matsunaga Y, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Fukumoto Y, Ito N, Doi T, Kang D, Hara T. Neonatal asphyxia and renal failure as the presentation of severe protein C deficiency. *J Perinatol* 2012 (in press)
- 3) Takahashi D, Takahashi Y, Matsui M, Araki S, Kubo K, Sato H, Shirahata A. The evaluation of hypercoagulability using soluble fibrin monomer complex in sick newborns. *Pediatr Int* 2012 (in press)
- 4) Nanishi E, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Ihara K, Takada H, Shima M, Hara T. Complete immunotolerance induction after FEIBA prophylaxis in a hemophilia A patient with high-titer inhibitor. *Haemophilia* 2012;18:e75-7
- 5) Yamamura K, Joo K, Ohga S, Nagata H, Ikeda K, Muneuchi J, Watanabe M, Hara T. Thrombocytosis in asplenia syndrome with congenital heart disease: a previously unrecognized risk factor for thromboembolism. *Int J Cardiol* 2012 (in press)
- 6) Narazaki R, Makimura M, Sanefuji M, Fukamachi S, Akiyoshi H, So H, Yamamura K, Doizaki S, Kojima S, Ihara K, Hara T, Ohga S. Bilateral stenosis of carotid siphon in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Brain Dev* 2012 (in press)
- 7) Shiraishi A, Hoshina T, Ihara K, Doi T, Ohga S, Hara T. Acute liver failure as the initial manifestation of Wilson disease triggered by human parvovirus B19 infection. *Paediatr Infect Dis J* 2012; 31:103-4
- 8) Kitajima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Yoshida T, Kusuhara K, Hara T: Differential transmission and postnatal outcome in triplets with congenital CMV infection. *Pediatr Development Pathol* 2012; 15:151-5
- 9) Kawata H, Uesugi Y, Soeda T, Takemoto Y, Sung JH, Umaki K, Kato K, Ogiwara K, Nogami K, Ishigami K, Horii M, Uemura S, Shima M, Tabata Y, Saito Y. A new drug delivery system for intravenous coronary thrombolysis with thrombus targeting and stealth activity recoverable by ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2012 (in press)
- 10) Doi M, Matsui H, Takeda Y, Saito Y, Takeda M, Matsunari Y, Nishio K, Shima M, Banno F, Akiyama M, Kokame K, Miyata T, Sugimoto M. ADAMTS13 safeguards the myocardium in a mouse model of acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2012; 108:1236-8
- 11) Dargaud Y, Sorensen B, Shima M, Hayward C, Srivastava A, Negrier C. Global haemostasis and point of care testing. *Haemophilia* 2012; 4:81-8
- 12) Tanabe S, Yagi H, Kimura T, Isonishi A, Kato S, Yoshida Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Ohtaki S, Takahashi Y, Fujimura Y. Two newborn-onset patients of Upshaw-Schulman syndrome with distinct subsequent clinical courses. *Int J Hematol* 2012 (in press)
- 13) Fukushima K, Yumoto Y, Kondo Y, Fujita Y, Morokuma S, Tsukimori K, Wake N. A retrospective chart review of the perinatal period in 22 pregnancies of 16 women with Moyamoya disease. *J Clin Neurosci* 2012;19:1358-62
- 14) Fukushima K, Morokuma S, Tsukimori K, Murata M, Wake N. Blood pressure measurements within the JNC7 pre-hypertensive range after 32 weeks of gestation are a risk factor for decreased fetal growth. *Hypertens Res* 2012; 35:128-30
- 15) Hidaka N, Yamanaka Y, Fujita Y, Fukushima K, Wake N. Clinical manifestations of pregnancy in patients with Takayasu arteritis: experience from a single tertiary center *Arch Gynecol Obstet.* 2012 ; 285(2): 377-85
- 16) Kaneko M, Sameshima H, Kai K, Urabe H, Kodama Y, Ikenoue T. Mortality rates for extremely low-birthweight infants: A regional, population-based study in Japan during 2005-2009. *J Obstet Gynecol Res* 2012; 38: 1-7

- 17) 大賀正一. 2. 「新生児血栓症」 エキスパー下のための産婦人科・新生児領域の血液疾患診療の手引き 板倉敦夫、細野茂春、金井誠 (編) 日本産婦人科新生児血液学会 2012 (印刷中)
- 18) 松永友佳、山本順子、大賀正一、横田千恵、高橋保彦、末延聡一、浦田美秩代、栢森裕三、康東天、原寿郎. 臀部血管腫に伴うKasabach-Merritt症候群を疑われた新生児プロテインC欠損症の1例. 日本小児皮膚科学会雑誌 2012; 31: 19-23
- 19) 山下敦己、瀧正志: 日常生活における管理・指導 凝固異常症 (血友病、先天性血栓性疾患). 小児科臨床 2012; 65: 808-12
- 20) 長江千愛、瀧正志: 播種性血管内凝固症候群 (DIC) の治療. 小児内科 2012; 53:1067-5
- 21) 石黒 精: 出血傾向. 小児検査実践マニュアル, 松井 陽, 横谷 進, 石黒 精, 奥山虎之など(編), 診断と治療社, 東京 2012 (印刷中)
- 22) 石黒 精: 免疫学からみた血友病におけるインヒビター発生と免疫寛容成立の機序. 日小血・がん誌, 2012 (印刷中)
- 23) 小川千登世, 真部 淳, 小原 明, 石黒 精: L-アスパラギナーゼを含む急性リンパ性白血病治療中の凝固異常に対する国内外の支持療法の現状. 臨床血液 2012 (印刷中)
- 24) 千葉 剛, 石黒 精: 血栓症. 小児検査実践マニュアル, 松井 陽, 横谷 進, 石黒 精, 奥山虎之など(編), 診断と治療社, 東京 (印刷中)
2. 学会発表
- 1) 大賀正一. 第115回日本小児科学会分野別シンポジウム5 小児凝固障害症の新たな治療戦略「小児血栓性疾患の診断と治療戦略」, 2012年4月20日, 福岡
- 2) 高橋幸博. 日本産婦人科・新生児血液学会「産婦人科・新生児領域の血液疾患診療の手引き」②「新生児血栓症」 2012年6月29-30日 三重
- 3) 大賀正一. 第399回日本小児科学会福岡地方会 特別講演 小児の血栓性素因Protein C欠乏症を中心に, 2012年10月13日, 福岡
- 4) 大賀正一. 第8回阪神ヘモフィリア研究会 特別講演2 小児の血栓症Protein C欠乏症, 2012年7月28日, 神戸
- 5) 大賀正一. 第7回北陸ヘモフィリアセミナー 特別講演 血友病と栓友病 小児診療の問題点, 2012年11月17日, 富山
- 6) Yamamura K, Joo K, Ohga S, Nagata H, Ikeda K, Muneuchi J, Watanabe M, Hara T. Thrombocytosis in asplenia syndrome: a previously unrecognized risk factor for thromboembolism. The 8th Asian Society for Pediatric Research. Seoul, Korea 2012
- 7) Yamamura K, Nagata H, Joo K, Ohga S, Ikeda K, Muneuchi J, Watanabe M, Hara T. Thrombocytosis in asplenia syndrome: a previously unrecognized risk factor for thromboembolism. The 4th Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society. Taipei, Taiwan 2012
- 8) 土居岳彦, 大賀正一、井藤奈央子、石村匡崇、菅 尚浩、野村明彦、松本雅則、藤村吉博、高田英俊、原 寿郎. 定期凍結血漿投与を行ったUpshaw-Schulman症候群3例の長期予後. 第116回日本小児科学会学術集会 広島 2013
- 9) 石渡久子、西口康介、玉木久光、大森多恵、伊藤昌弘、三澤正弘、大塚正弘、長澤正之、大賀正一. 胎生期に脳梗塞を発症した先天性プロテインC欠乏症ヘテロ接合体の一例. 第116回日本小児科学会学術集会. 広島 2013
- 10) 土居岳彦、菅 尚浩、石村匡崇、野村明彦、高田英俊、松本雅則、藤村吉博、大賀正一、原 寿郎. 定期凍結血漿投与を行ったUpshaw-Schulman症候群3例の長期予後. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会. 横浜2012
- 11) 澤野 徹、土居岳彦、石村匡崇、菅 尚浩、瀧本智仁、高田英俊、原 寿郎、大賀正一. 吸引分娩後の頭血腫から診断した中等症および重症血友病Aの新生児2例. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会. 横浜 2012
- 12) 中島康貴、佐藤大祐、名西悦郎、永田弾、山村健一郎、西尾壽乗、保科隆之、土居岳彦、大賀正一、原 寿郎. 左室流出路の異常構造物を伴う感染性心内膜炎を発症したプロテインS欠乏症の1例. 第44回日本小児感染症学会. 小倉 2012
- 13) 澤野 徹、菅 尚浩、深町 滋、赤峰 哲、慶田裕美、落合正行、石村匡崇、瀧本智仁、原 寿郎、大賀正一. 吸引分娩後の頭血腫から診断された中等症および重症新生児血友病Aの2例. 第471回日本小児科学会福岡地方会. 福岡 2012
- 14) 土居岳彦、大賀正一、石村匡崇、瀧本智仁、高田英俊、原 寿郎. インヒビター高力価血友病A児に対する長期止血管理のケース. Advate PUPS closed Meeting. 東京 2012

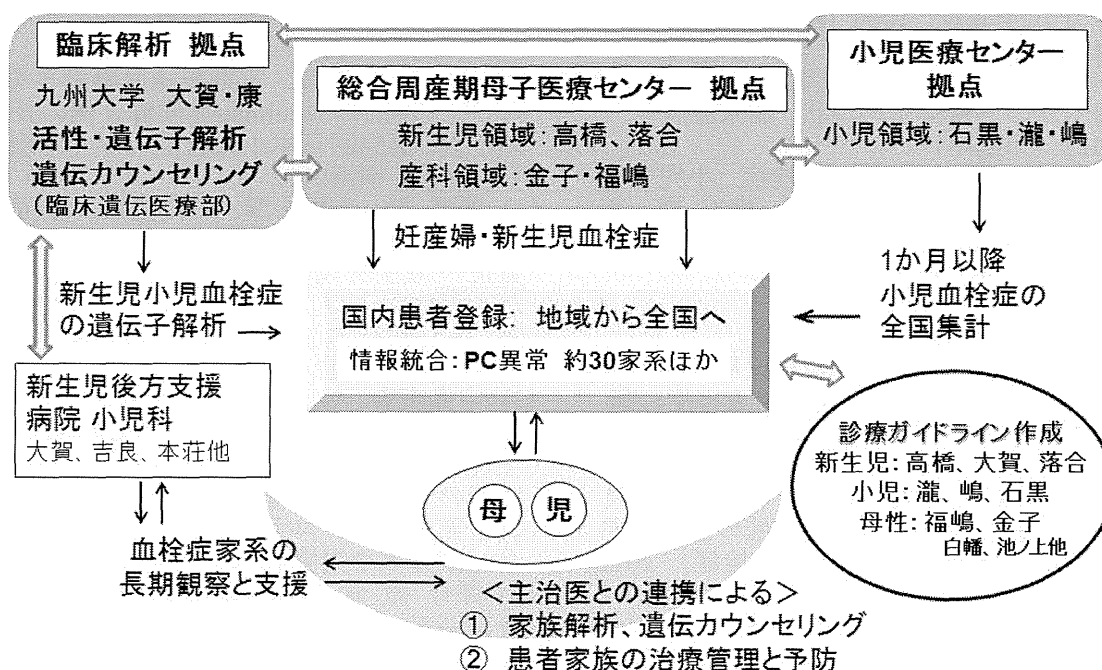
- 15) 中島康貴、佐藤大祐、名西悦郎、永田弾、山村健一郎、西尾寿乗、保科隆之、土居岳彦、大賀正一、原 寿郎. 左室流出路の異常構造物を伴う感染性心内膜炎を発症したプロテインS欠乏症の1例. 第14回福岡小児感染免疫・血液カンファレンス. 福岡 2012
- 16) 松永友佳、金城唯宗、井藤奈央子、土居岳彦、落合正行、浦田美秩代、康 東天、大賀正一、原 寿郎. 仮死と急性腎不全で発症した新生児プロテインC欠乏症の1例. 第22回日本産婦人科・新生児血液学会. 津 2012
- 17) 大賀正一、落合正行、金城唯宗、土居岳彦、石村匡崇、山本順子、末延聡一、金兼弘和、浦田美秩代、栢森裕三、池ノ上克、白幡 聡、康 東天、原 寿郎. 日本人の新生児・小児における症候性 Protein C欠乏症の発症様式. 第22回日本

- 産婦人科・新生児血液学会. 津 2012
- 18) 山村健一郎、永田 禅、池田和幸、大賀正一、原 寿郎、倉岡彩子、宗内 淳、渡辺まみ江、弓削哲二、城尾邦隆. 無脾症候群における血小板数増多と血栓塞栓症- 認識されていなかった危険因子. 115 回日本小児科学会. 福岡 2012
- 19) 中島康貴、佐藤大祐、永田弾、山村健一郎、西尾壽乗、保科隆之、土居岳彦、池田和幸、大賀正一、原寿郎. 左室流出路の異常構造物を伴う感染性心内膜炎を発症したプロテインS欠乏症の1例. 第468回日本小児科学会福岡地方会. 福岡 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

付) 研究の流れ図

日本における小児、新生児と妊産婦の血栓症家系を同定し、
予防と治療管理に関する包括的指導を行う



研究協力: 白幡 聡 北九州八幡東病院長 池ノ上 克 宮崎大学医学部附属病院長

Ⅲ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

血栓塞栓症家系の遺伝的素因に関する研究
～ 周産期・小児領域におけるスクリーニングと遺伝子解析 ～

研究分担者

康 東天 九州大学大学院医学研究院・臨床検査医学 教授
落合 正行 九州大学病院総合周産期母子医療センター新生児内科部門 助教
福嶋恒太郎 九州大学病院総合周産期母子医療センター母性胎児部門 講師
大賀 正一 九州大学大学院医学研究院・周産期小児医療学 教授

研究協力者

堀田 多恵子九州大学病院検査部 技師長
浦田美秩代 九州大学病院検査部 副技師長
古賀 結 九州大学病院検査部 技師
西村 美香 九州大学先端医療イノベーションセンター 技師

研究要旨

日本人小児血栓症の遺伝的素因を明らかにするため、小児期発症のプロテイン S (PS)、プロテイン C(PC)及びアンチトロンビン(AT)欠損症患者の家系解析を行った。研究班発足後、全国より疑い例 18 名の相談を受け 13 名に血栓性素因スクリーニングを行い3因子活性と遺伝子解析を行った。同胞で異なるヘテロ変異、近親婚のない片アレル変異などが家系内にみつき、遺伝子解析とカウンセリングの重要性が示された。遺伝性血栓症を小児期に効率的に診断するため 3 因子活性を検討し、0-2 歳、3-6 歳および 7 歳以上の年齢区分による活性値の設定が、効率的なスクリーニングのために有用である可能性を示した。

A. 研究目的

PS、PC及びAT欠乏症は、日本人成人の3大遺伝性血栓性素因であるが、小児に関する各素因の効果は十分明らかでない。新規診断例の家族解析を進めるとともに、これまでの解析例について3因子活性と遺伝子解析の結果から、小児期における遺伝性血栓症のスクリーニング法を検討した。

B. 研究方法

1. PS, PC, AT活性測定と各遺伝子解析
血漿PCおよびPS活性はSTA試薬シリーズプロテインC(クロット)、プロテインS(クロット)(Stago/ロシュ・ダイアグノスティックス)を用いて各々測定した。AT活性はエルシシステム・ATⅢ(シスメックス)を用いた。

PROCのexon1-9をPCRで増幅し、ABI PRISM3100 Genetic Analyzer(ライフテクノロジー

ーズジャパン)にて直接法により塩基配列を決定した。PSおよびAT活性の低かった患者には、PROS1(exon 1-15)とSERPINC1(exon 1-7)解析も行った。健常成人保存血漿の±2SDを成人の基準範囲とし、<3SDを低下とした(Clin Biochem 2005;38:908-15)。(倫理面への配慮)

遺伝子解析は倫理委員会承認の同意書を取得し、末梢血白血球由来DNAを用いて行った。遺伝性血栓症と診断した患者家族も同意を得て家系内の解析を行い、遺伝カウンセリングを行った。

2. 新規診断例の検索

本研究班設立後、小児血栓症に関する診断と治療の相談を18件受け、新規13名に対し血栓性素因スクリーニング(APSなど後天性も含む)を経て、遺伝子解析を行った。

3. スクリーニングに用いる3因子活性値

1993年6月－2012年3月の19年間に血栓症を発症または疑われ、診断と治療管理のため遺伝性および後天性血栓性素因の解析を行った21歳未満の307名を対象とした。

C. 研究結果

1. 新規診断例の解析結果

7名(うち2名は妊婦)に3因子遺伝子変異を同定した。PC欠損症3名、PS欠損症2名、AT欠損症2名(うち1名は妊婦)であった。解析したPC欠損は全例1歳未満の乳児であった。PROC変異の2名は複合ヘテロ接合(各変異は両親由来)、1名は父由来変異ヘテロ接合であった。解析したPS欠損疑い4名のうち乳児は1名のみであった。PROS1変異の1名は片アレル変異(ホモか欠失かは未確認)、1名は父由来変異ヘテロ接合であった。PROS1変異のない乳児の父と父の弟は深部静脈血栓症を30歳代に発症し、異なるPROS1変異ヘテロ接合(1名はPS徳島)であることが明らかとなった。PS活性低下の妊婦1名に変異はなかった。解析したAT低下2名のうち、1名は妊婦でSERPINC1変異ヘテロ接合を認めた。もう1名は川崎病を契機に家族歴から発見された小児で同変異ヘテロ接合を有したが、血栓や冠動脈瘤の合併はなかった。5家系に遺伝カウンセリングを行った。

2. 小児血栓症スクリーニングのための3因子活性値の検討

血栓性素因解析を行った1868名のうち307名(16.4%)が21歳未満で、1歳までの患児は他の各年齢群のほぼ2倍であった(図1)。

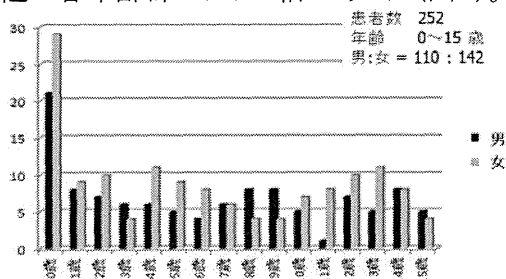


図1. 15歳以下の小児特発性血栓症患者年齢分布

成人の解析結果から小児の各因子活性低下を年齢別に表1のように定義した。

表1. 年齢別各因子活性の下限値の定義

年齢	PC	PS	AT
0-2歳	<64%*	<51%*	<52%**
3-6歳	<64%*	<51%*	<68%*
7-20歳	<75%***	<60%***	<80%***

成人下限活性値(PC 75%, PS 60%, AT80%)の

*: 85%未満, **: 65%未満, ***: 100%未満

解析対象は、1歳未満が20%と最多であった。307名中、126名に3因子いずれかの活性低下があり、このうち明らかな後天性血栓症を除外し、62名を3因子の低下した特発性血栓症として遺伝子解析を行った。44名には低下因子の変異は無く、18名に各因子の変異(PC異常8名、PS異常8名、AT異常2名)を同定した。この年齢別の活性下限で定義すると、血栓症児に占める各低因子活性児の割合はPC 32%、PS 17%、AT 7%で、この低因子活性児の各変異保有率はPC 21%、PS 30%およびAT 40%であった(図2)。

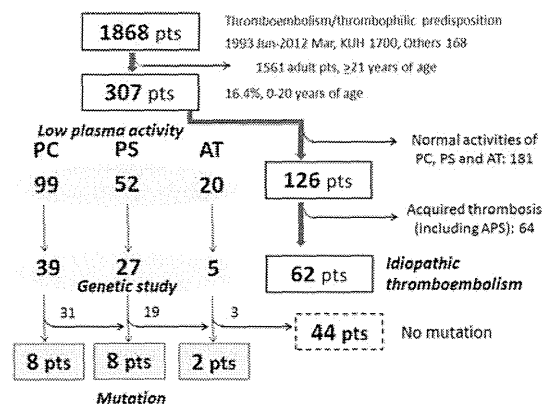


図2. 小児特発性血栓症遺伝子解析の流れ

PROC変異の6名(75%)は2歳未満、PROS1変異の6名(75%)は7歳以上で、SERPINC1変異は2名とも3歳以上であった。21歳未満の2名は4歳と18歳であった。PC異常は4名(50%)が複合ヘテロ接合(うち1名がPC名古屋を保有)で、4名はヘテロ接合であった。4名にPS活性低下も同時にみられた。PS異常は2名(25%)が複合ヘテロ接合(いずれもPS徳島を保有)で、6名はヘテロ接合(2名はPS徳島)であった。7名にPC活性低下も同時にみられた。AT異常の2名はいずれもヘテロ接合であった。1名(4歳)の活性76%は正常と判断された。PC異常例は2歳未満

に頭蓋内病変、PSかATの異常例は多くが7歳以上に頭蓋外静脈血栓症で発症していた。0-1歳の患児の多くは、生後3か月までPS活性と乖離した低PC活性を示していた。

D. 考察

新生児乳児期は、ほとんどが頭蓋内出血・梗塞と電撃性紫斑病で発症するPC欠損症であり、これを早期にスクリーニングする重要性が示された。学童期以降は成人と同様な血栓性素因スクリーニングでよいことが示唆された。後天性血栓性素因が明らかでなくPC, PS, AT活性が低下している場合は、各因子活性の乖離(PCとPS活性)に注目し、とくに1歳までは速やかなPC遺伝子解析による確定診断が望ましい。遺伝性血栓症の家系解析と細やかな遺伝カウンセリングは、家族に有用な情報を提供するであろう。

E. 結論

小児血栓症の診療指針には、その半数以上を占める遺伝性PC欠損症の正確な診断が重要である。このスクリーニングには、①2歳未満、②家族歴、および③PCとPSの活性乖離(上記の基準による)を用いて、遺伝子解析を進めることが効率的と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohga S, Kang D, Kinjo T, Ochiai M, Doi T, Ishimura M, Kayamori Y, Urata M, Yamamoto J, Suenobu S, Kanegane H, Ikenoue T, Shirahata A, Hara T. Pediatric presentation and treatment of congenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia* 2012 (in press)
- 2) Matsunaga Y, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Fukumoto Y, Ito N, Doi T, Kang D, Hara T. Neonatal asphyxia and renal failure as the presentation of severe protein C deficiency. *J Perinatol* 2012 (in press)
- 3) Fukushima K, Fujiwara A, Anami A, Fujita Y, Yumoto Y, Morokuma S, Wake N. Cervical length predicts placental adherence and massive hemorrhage in placenta previa. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Jan;38(1):192-7.
- 4) Fukushima K, Yumoto Y, Kondo Y, Fujita Y, Tsukimori K, Wake N. Moyamoya Disease in the perinatal period: experience in 22 cases. *J Clin Neurosci.* 2012 Oct;19(10):1358-62
- 5) Hidaka N, Yamanaka Y, Fujita Y, Fukushima K, Wake N. Clinical manifestations of pregnancy in patients with Takayasu arteritis: experience from a single tertiary center. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Feb;285(2):377-85.
- 6) Anami A, Fukushima K, Takasaki Y, Sumida T, Waguri M, Wake N, Murashima A. The predictive value of anti-SS-A antibodies titration in pregnant women with fetal congenital heart block. *Mod Rheumatol.* 2012 (in press)
- 7) Wollen Steen K, Doseth B, Akbari M, Kang D, Falkenberg M, Slupphaug G. (2012) mtSSB may sequester UNG1 at mitochondrial ssDNA and delay uracil processing until the dsDNA conformation is restored, *DNA Repair (Amst)* 11, 82-91.
- 8) Takazaki S, Abe Y, Yamaguchi T, Yagi M, Ueda T, Kang D, Hamasaki N. (2012) Arg 901 in the AE1 C-terminal tail is involved in conformational change but not in substrate binding, *Biochim Biophys Acta* 1818, 658-665.
- 9) Morimoto N, Miyazaki K, Kurata T, Ikeda Y, Matsuura T, Kang D, Ide T, Abe K. (2012) Effect of mitochondrial transcription factor a overexpression on motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis model mice, *J Neurosci Res.*
- 10) Matsumoto S, Uchiumi T, Tanamachi H, Saito T, Yagi M, Takazaki S, Kanki T, Kang D. (2012) Ribonucleoprotein Y-box-binding protein-1 regulates mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) protein expression after serum stimulation through binding to OXPHOS mRNA, *Biochem J* 443, 573-584.
- 11) Matsumoto S, Uchiumi T, Saito T, Yagi M, Takazaki S, Kanki T, Kang D. (2012) Localization of mRNAs encoding human mitochondrial oxidative phosphorylation proteins, *Mitochondrion* 12, 391-398.
- 12) Kurihara Y, Kanki T, Aoki Y, Hirota Y, Saigusa T, Uchiumi T, Kang D. (2012) Mitophagy plays an essential role in reducing mitochondrial production of reactive oxygen species and mutation of mitochondrial DNA by maintaining mitochondrial quantity and quality in yeast, *J Biol Chem* 287, 3265-3272.
- 13) Hirota Y, Kang D, Kanki T. (2012) The physiological role of mitophagy: new insights into phosphorylation events, *Int J Cell Biol* 2012, 354914.
- 14) Fujino T, Ide T, Yoshida M, Onitsuka K, Tanaka A, Hata Y, Nishida M, Takehara T, Kanemaru T, Kitajima N, Takazaki S, Kurose

H, Kang D, Sunagawa K. Recombinant mitochondrial transcription factor A protein inhibits nuclear factor of activated T cells signaling and attenuates pathological hypertrophy of cardiac myocytes, Mitochondrion. 2012 ;12(4):449-58.

15) 松永友佳、山本順子、大賀正一、横田千恵、高橋保彦、末延聡一、浦田美秩代、栢森裕三、康東天、原寿郎。臀部血管腫に伴うKasabach-Merritt症候群を疑われた新生児プロテインC欠損症の1例。日本小児皮膚科学会雑誌 2012; 31: 19-23

2. 学会発表

1) Yamamura K, Joo K, Ohga S, Nagata H, Ikeda K, Muneuchi J, Watanabe M, Hara T. Thrombocytosis in asplenia syndrome: a previously unrecognized risk factor for thromboembolism. The 8th Asian Society for Pediatric Research. Seoul, Korea 2012

2) Yamamura K, Nagata H, Joo K, Ohga S, Ikeda K, Muneuchi J, Watanabe M, Hara T. Thrombocytosis in asplenia syndrome: a previously unrecognized risk factor for thromboembolism. The 4th Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society. Taipei, Taiwan 2012

3) 土居岳彦、大賀正一、井藤奈央子、石村匡崇、菅尚浩、野村明彦、松本雅則、藤村吉博、高田英俊、原寿郎。定期凍結血漿投与を行ったUpshaw-Schulman症候群3例の長期予後。第116回日本小児科学会学術集会 広島 2013

4) 石渡久子、西口康介、玉木久光、大森多恵、伊藤昌弘、三澤正弘、大塚正弘、長澤正之、大賀正一。胎生期に脳梗塞を発症した先天性プロテインC欠乏症ヘテロ接合体の1例。第116回日本小児科学会学術集会。広島2013

5) 土居岳彦、菅尚浩、石村匡崇、野村明彦、高田英俊、松本雅則、藤村吉博、大賀正一、原寿郎。定期凍結血漿投与を行ったUpshaw-Schulman症候群3例の長期予後。第54回日本小児血液・がん学会学術集会。横浜 2012

6) 澤野徹、土居岳彦、石村匡崇、菅尚浩、瀧本智仁、高田英俊、原寿郎、大賀正一。吸引分娩後の頭血腫から診断した中等症および重症血友病Aの新生児2例。第54回日本小児血液・がん学会学術集会。横浜 2012

7) 中島康貴、佐藤大祐、名西悦郎、永田 弾、山村健一郎、西尾壽乗、保科隆之、土居岳彦、大賀正一、原寿郎。左室流出路の異常構造物を伴う感染性心内膜炎を発症したプロテインS欠乏症の1例。第44回日本小児感

染症学会。小倉 2012

8) 澤野徹、菅尚浩、深町 滋、赤峰 哲、慶田裕美、落合正行、石村匡崇、瀧本智仁、原寿郎、大賀正一。吸引分娩後の頭血腫から診断された中等症および重症新生児血友病Aの2例。第471回日本小児科学会福岡地方会。福岡 2012

9) 土居岳彦、大賀正一、石村匡崇、瀧本智仁、高田英俊、原寿郎。インヒビター高力価血友病A児に対する長期止血管理のケース。Advate PUPS closed Meeting。東京 2012

10) 中島康貴、佐藤大祐、名西悦郎、永田 弾、山村健一郎、西尾壽乗、保科隆之、土居岳彦、大賀正一、原寿郎。左室流出路の異常構造物を伴う感染性心内膜炎を発症したプロテインS欠乏症の1例。第14回福岡小児感染免疫・血液カンファレンス。福岡 2012

11) 松永友佳、金城唯宗、井藤奈央子、土居岳彦、落合正行、浦田美秩代、康東天、大賀正一、原寿郎。仮死と急性腎不全で発症した新生児プロテインC欠乏症の1例。第22回日本産婦人科・新生児血液学会。津 2012

12) 大賀正一、落合正行、金城唯宗、土居岳彦、石村匡崇、山本順子、末延聡一、金兼弘和、浦田美秩代、栢森裕三、池ノ上 克、白幡聡、康東天、原寿郎。日本人の新生児・小児における症候性Protein C欠乏症の発症様式。第22回日本産婦人科・新生児血液学会。津 2012

13) 山村健一郎、永田 禅、池田和幸、大賀正一、原寿郎、倉岡彩子、宗内 淳、渡辺まみ江、弓削哲二、城尾邦隆。無脾症候群における血小板数増多と血栓塞栓症- 認識されていなかった危険因子。115 回日本小児科学会。福岡 2012

14) 中島康貴、佐藤大祐、永田弾、山村健一郎、西尾壽乗、保科隆之、土居岳彦、池田和幸、大賀正一、原寿郎。左室流出路の異常構造物を伴う感染性心内膜炎を発症したプロテインS欠乏症の1例。第468回日本小児科学会福岡地方会。福岡 2012

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

周産期における遺伝性血栓症の診断と治療に関する研究

研究分担者

金子 政時 宮崎大学医学部生殖発達医学講座産婦人科学分野 准教授

研究要旨

遺伝性血栓症を新生児期に効果的に診断し、治療を効果的に行うために、血栓性素因をもつ母体の効率的なスクリーニング法の確立が必要である。今回、母体合併症とプロテイン C およびプロテイン S のそれぞれの活性値、抗原量との関係を明らかにすることを目的とした。重症妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延児の母体、先天性アンチトロンビンⅢ欠損症、妊娠初期に脳梗塞の既往のある妊婦をハイリスク妊娠として設定して、後方視的にプロテイン C およびプロテイン S のそれぞれの活性値、抗原量との関係を調べた。重症 IUGR を合併した妊婦以外では、プロテイン S 活性と抗原量の低下を認めた。しかしながら、妊娠中はこれらの値が低下することが知られていることから生理的な変化とも考えられる。さらなる検討症例の集積が必要である。

A. 研究目的

小児新生児期における遺伝性血栓症の新生児を発症前に抽出することは、新生児予後の改善に繋がる。そこで、母体の血栓性疾患の既往というリスク因子からそのような児のスクリーニングが可能かを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

平成 22～24 年に宮崎大学で管理した重症妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延児の母体、先天性アンチトロンビン低下症、深部静脈血栓症および脳梗塞の既往のある妊婦を対象に、妊婦のプロテイン C、プロテイン S 活性測定した。また、ハイリスク妊婦から出産した児の出生時の所見集め、また、血栓症の発症の有無について経過を追った。

(倫理面への配慮)

本研究は、後方視的研究であり、医学的な見地から測定の意義を考え、妊婦への説明後に採血した。結果の公表については、匿名とし、本人同定ができないように配慮する

ことで、妊婦の同意を得た。

C. 研究結果

同期間に、802 例の妊婦を当大学で管理した。その内、本研究の対象となる妊婦は、先天性 ATⅢ低下症(n=1)、重症 PIH(n=1)、重症 IUGR 母体(n=1)、脳梗塞の既往もしくは妊娠初期に脳梗塞発症の既往をもつ妊婦(n=2)と、分娩直前に D-ダイマー 8.25 μ g/ml と高値を示し、下肢エコーで膝窩静脈に下肢の静脈血栓が疑われた妊婦の合計 6 名であった。これらの妊婦に対して、プロテイン C およびプロテイン S の活性値と抗原量を測定した。深部静脈血栓が疑われた妊婦については、プロテイン C およびプロテイン S の活性値と抗原量を測定しなかったが、児の予後を厳重にフォローした。

プロテイン C およびプロテイン S の活性値と抗原量の結果を、表 1 に示す。先天性 ATⅢ低下症(No.1)、重症 PIH(No.2)および妊娠初期に脳梗塞を発症した妊婦(No.4)において、プロテイン S の活性および抗原量の低下を認めた。一方、重症 IUGR 母体におい