

では、プロテイン C およびプロテイン S の活性および抗原量の低下を認めなかった。これらの児を含む全ての児の全てにおいて、頭蓋内出血等のエピソードはみられなかった。

妊娠初期に脳梗塞を発症した妊婦においては、特に遺伝性血栓症のハイリスクと考えられるため、遺伝子解析を行ったが異常を認めなかった。

D. 考察

我々の施設で管理した 802 名中 6 妊婦 (0.7%) が、遺伝性血栓症の新生児を出産するハイリスクとして抽出された。これら妊婦の内、5 名の妊婦に対してプロテイン S 抗原、プロテイン S 活性、プロテイン C 抗原、プロテイン C 活性値を測定した。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。

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を確立することは臨床上有意義である。プロテイン S 抗原、プロテイン S 活性、プロテイン C 抗原、プロテイン C 活性値は、妊娠中の生理的変動が知られている。この事実を考慮に入れながら、ハイリスクとする対象を、血栓症の家族歴等を有する妊婦にまで広げて、

母体のプロテイン S 抗原、プロテイン S 活性、プロテイン C 抗原、プロテイン C 活性値と新生児の遺伝性血栓症との関係を大規模に調査する必要があるものと考えられる。

E. 結論

重症妊娠高血圧症、ATIII 低下症、妊娠初期脳梗塞発症妊婦においては、妊娠中のプロテイン S 活性および抗原量の低下を認めた。今後は、症例数を増やして母体基礎疾患とプロテイン S 抗原、プロテイン S 活性、プロテイン C 抗原、プロテイン C 活性値との関連を明らかにしていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(表 1)

No	合併疾患	測定週数(週)	PC活性(%)	PC抗原量(%)	PS活性(%)	PS抗原量(%)	分娩週数	出生体重
1	AT低下症	29	88	102	29	61	37	2318
2	重症PIH	27	81	74	34	38	29	850
3	重症IUGR	21	70	81	96	86	28	433
4	脳梗塞(妊娠初期)	29	137	130	32	50	39	3496
5	脳梗塞(妊娠前)	9	NA	93	104	84	38	3114
6	深部静脈血栓症	38	D-ダイマー 8.25 µg/ml		NA	NA	38	3848

NA:未測定

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

嶋 緑倫 奈良県立医科大学 小児科 教授

研究要旨

プロテイン C(PC)/プロテイン S(PS)経路異常スクリーニング検査を用いて反復流産既往妊婦を経時的に評価し、各凝固因子欠乏血漿を用いた添加実験も実施した。本症例のPC/PS経路異常にはPS低値に加えて第VIII因子(FVIII)高値も関与していた。In vitro 添加実験からFVとFVIIIが本経路へ大きく関与することが判明した。栓友病スクリーニング検査としてPC、PS、FV、FVIII等の異常を包括的に評価可能な本法の有用性が期待される。

A. 研究目的

本邦遺伝性血栓症 3 大素因(プロテイン C:PC、プロテイン S:PS、アンチトロンビン:AT)のうち、PC、PS の 2 つは共同して抗凝固機能を発揮する。本経路にはさらに第 V 因子(FV)、FVIIIなどの凝固因子や抗リン脂質抗体、トロンボモジュリンなど多数の因子が関与している。

我々は本邦初の APC 抵抗性 FV 分子異常症(FV W1920R)患者の解析を通じて、PC 経路機能の凝血的評価手法を確立してきた。本分担研究では、母子に効果的な栓友病スクリーニング項目として、PC/PS 経路機能検査が有用であるかどうかの基礎的検討を実施した。

B. 研究方法

PC 活性測定は STA 試薬シリーズプロテイン C(クロット)を用いた。PS 活性測定は STA ライアテスト フリー・プロテイン S を用いた遊離抗原測定で代用した(いずれもロシュ・ダイアグノスティックス)。

PC 経路機能検査である Thrombopath® (Instrumentation Laboratory)は被検血漿にCaと組織トロンボプラスチン添加後、合成基質を用いてトロンビン生成能を評価する。その際、PC活性化剤であるProtac添加の有無によって比較し、PiCi% (Protac-induced coagulation inhibition %)を算出する。つまり、

PC経路がProtacで活性化された場合にトロンビン生成能がどの程度抑制されるかを評価した。これによりPS、PC、FV、FVIII、抗リン脂質抗体等の異常を効率的に(感度 95%、特異度 86%)スクリーニングできるとされる(Toulon, 2009)。本法は市販キット化されており、血液凝固自動分析装置(ACL TOP、三菱化学メディエンス)で測定できることから汎用性が高い。本法を用い、反復流産既往妊婦(先天性PS欠損症疑い)のPC経路機能と関連する諸因子を経時的に評価した。

また、市販各凝固因子欠乏血漿に純化FII、FV、FVII、FVIII、FIX、FXをそれぞれ添加してPiCi%の変動を *in vitro* で評価した。

C. 研究結果

まず健常成人 30 例の血漿で実施したThrombopath®のパラメータ(平均±SD)は、Protac(+) 96.4±31.4mOD/min、Protac(-) 823.3±40.2 mOD/min、PiCi% 88.2±4.1%であった。

文献(Toulon, 2009)に従い、PiCi%で84.1%以下(-1SD)を異常低値とした。これにより、前述したスクリーニング感度が得られるとされる。

症例は44歳女性。2度の流産既往があり、3度目の妊娠前にPS活性(45%)、FXII:C(46%)低値を認めた。PS欠損症として、妊娠

5 か月からヘパリン投与が開始された。妊娠中も PS は 38-42%を推移し妊娠前と変化はなく(図 1 上段)、PC、AT、FV:C は正常範囲内であった。しかし、妊娠前は正常範囲にあった PiCi%(86%、cut off 値 84%)は妊娠経過とともに徐々に低下し(60%)、トロンビン生成能も亢進した(730→910mOD/min) (図 1 下段)。妊娠経過中に FVII:C、FVIII:C、FXII:C は増加を認めた(図 2)。出産直前には PiCi%が 52%とさらに低下し、トロンビン生成能 1000mOD/min、FVII:C 204%、FVIII:C 416%、FXII:C 144%と凝固機能が著明に亢進した(図 1)が、無事正期産に至った。本例の PS 活性は出産 7 か月後には 60%に回復した。PS 遺伝子異常について現在解析中である。尚、出生児の生後7か月時の PS 活性は 85%と正常であった。

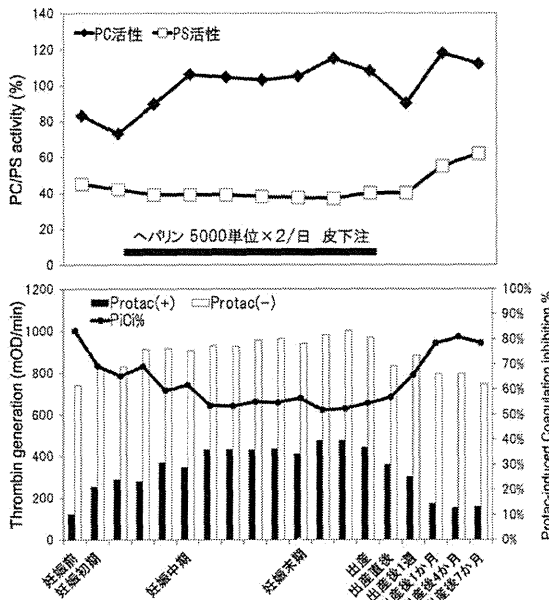


図 1. 習慣流産既往妊婦のPC/PS活性(上段) および Thrombopath®パラメータ(下段) の推移

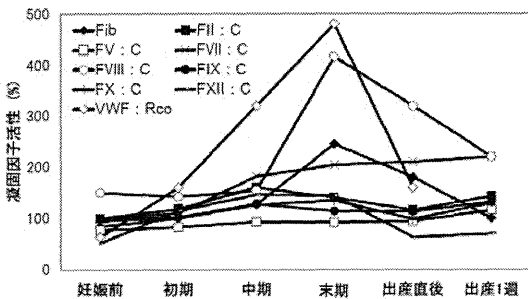


図 2. 習慣流産既往妊婦の各凝固因子活性と VWF:RCo の推移

本例で PS 値が不変でありながら PiCi%が低下した機序解明のため、各凝固因子欠乏血漿(Geroge King)に各欠乏因子を 50~200%で in vitro で添加したところ、PiCi%は各凝固因子濃度依存性の変化を示し、FV 添加で増加、FII、FVII、FIX、FX 添加によって軽度低下、FVIII 添加によって著明な低下を示した(図 3)。つまり、PC 経路の機能発現には FV、FVIII の関与が大きく、本例の妊娠経過中の PiCi%の低下には FVIII 増加が関与していることが示唆された。

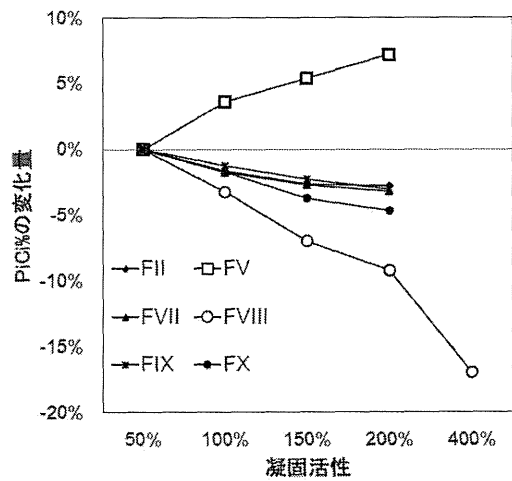


図 3. 各凝固因子欠乏血漿に欠乏因子を in vitro で添加した場合の PiCi%の変化量

D. 考察

本症例は妊娠前からPS活性が低く、妊娠経過中の変動は乏しかったにもかかわらず PiCi%が徐々に低下した(図 1)。凝固因子添加実験(図 3)の結果をふまえるとFVIIIの上昇が本症例のPiCi%低下に最も影響したと考えられた。また、近年我々がAPC抵抗性のFV分子異常症患者(FV_{Nara})を報告するまでは日本人のAPC抵抗性FV例はなく、FVとの関連は本邦ではまだ十分に検討されておらず興味深い。

本法のスクリーニング検査としての有用性を評価するためには、正常妊婦や血栓症(流産)既往妊婦を対象にした多数の症例蓄積が必要である。また、新生児・乳児における評価も重要である。妊産婦・新生児の生理的変動を考慮した上で、本法のような包括的凝固/抗凝固検査が遺伝的血栓症のスクリーニング検査として有用である。

クリーニングに有用かどうか、引き続き検討する。

E. 結論

PC/PS 経路依存性抗凝固機能の包括的測定を用いて反復流産既往妊婦の経時的評価を実施した。本法ではPC、PSに加えて、FV、FVIIIが大きく影響した。栓友病スクリーニング検査として本法の有用性が期待されるが、十分な検討を要する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 108(6):1236-8.2012
- 2) Shima M. Overview of current treatment for hemophilia: needs of tailor-made treatment. *Rinsho Ketsueki.* 53(10):1737-44. 2012
- 3) Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, Yoshihashi K, Okuyama-Nishida Y, Saito H, Tsunoda H, Suzuki T, Adachi H, Miyazaki T, Ishii S, Kamata-Sakurai M, Iida T, Harada A, Esaki K, Funaki M, Moriyama C, Tanaka E, Kikuchi Y, Wakabayashi T, Wada M, Goto M, Toyoda T, Ueyama A, Suzuki S, Haraya K, Tachibana T, Kawabe Y, Shima M, Yoshioka A, Hattori K. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med.* 18(10):1570-4. 2012
- 4) Shirahata A, Fukutake K, Mimaya J, Takamatsu J, Shima M, Hanabusa H, Takedani H, Takashima Y, Matsushita T, Tawa A, Higasa S, Takata N, Sakai M, Kawakami K, Ohashi Y, Saito H. Results of clot waveform analysis and thrombin generation test for a plasma-derived factor VIIa and X mixture (MC710) in haemophilia patients with inhibitors-phase I trial: 2nd report. *Haemophilia.* 2012 [Epub ahead of print]
- 5) Dargaud Y, Sorensen B, Shima M, Hayward C, Srivastava A, Negrier C. Global haemostasis and point of care testing.

Haemophilia. 4:81-8.2012

- 6) de Paula EV, Kavakli K, Mahlangu J, Ayob Y, Lentz SR, Morfini M, Nemes L, Šalek SZ, Shima M, Windyga J, Ehrenforth S, Chuansumrit A; 1804 (adept(TM)1) Investigators. Recombinant factor VIIa analog (vatreptacog alfa [activated]) for treatment of joint bleeds in hemophilia patients with inhibitors: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 10(1):81-9. 2012
- 7) Nanishi E, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Ihara K, Takada H, Shima M, Hara T. Complete immunotolerance induction after FEIBA prophylaxis in a haemophilia A patient with high-titre inhibitor. *Haemophilia.* 18(3):e75-7. 2012
- 8) Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M. A putative inhibitory mechanism in the tenase complex responsible for loss of coagulation function in acquired haemophilia A patients with anti-C2 autoantibodies. *Thromb Haemost.* 107(2):288-301. 2012

2. 学会発表

- 1) 中川隆志、萩原建一、佐道俊幸、野上恵嗣、松本智子、矢田弘史、嶋緑倫: 反復流産の既往を持つ妊婦のPC/PS経路依存性抗凝固能評価. 第34回日本血栓止血学会 東京 2012.6.8.
- 2) 萩原建一、野上恵嗣、篠澤圭子、松本智子、古川晶子、西屋克己、矢田弘史、福武勝幸、嶋緑倫: 第V因子変異R506Q (FV_{Leiden})より強いAPCレジスタンスを示したFV変異W1920R (FV_{Nara}). 第34回日本血栓止血学会 東京 2012.6.9.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特許 4671823 血液凝固因子の不活性化及び血液凝固因子

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

新生児血栓症の疫学に関する研究

石黒 精 国立成育医療研究センター教育研修部・血液内科 部長
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

研究要旨

新生児血栓症(プロテイン C, プロテイン S 及びアンチトロンビン異常症)を含む
小児血栓症の全国調査成績を報告する。

A. 研究目的

小児において血栓症は少ないといわれ、その実態は長らく不明であった。近年、新生児や小児の集中治療の分野を中心に報告例が散見されるようになってきた。カナダ、オランダ、ドイツからはまとまった調査結果が報告されている。血栓症やその基礎となる栓有病の有病率は、FV Leiden が東アジアでは見られないように、人種によって異なっているとされている。わが国の新生児を含む小児全体の血栓症に関する診療体制の構築は、急務といえるが、実態はほとんど明らかになっていない。小児の血栓症に関する診療状況を把握して基礎資料を作成することを目的とする。

B. 研究方法

アンケート調査は 2006 年から 2010 年の 5 年間に発症した血栓症を対象にした。小児科学会研修指定病院の責任者 520 人、および小児血液学会、小児循環器学会、小児腎臓学会、小児リウマチ学会・小児神経学会の評議員 629 人に、アンケートを送付した。その結果、717 通が返送され、625 人と予想以上多くの小児血栓性疾患の患者の存在が判明した。詳細な情報を得るためにさらに 198 通の二次アンケート調査を送付した。167 通が返送され、383 人が解析対象となった。

(倫理面への配慮)

「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して行った。調査に際し、対象施設の管理者宛に調査協力に関する説明書を送付して理解を図り、同意を得た。個人情報保護のために、アンケートは匿名かつ連結不可能にした。結果は研究の目的に限定し、対象者の個人情報は一切公表しない。調査用紙は研究報告書が完成したら破棄する。

C. 研究結果

383 例の内訳は、先天性栓友病が 90 人、後天性の基礎疾患を持つ者が 293 人であった。このうち、成人例、誤診例、家族歴から診断されたものの血栓症がない者を除外した結果、339 人が最終的に解析対象となった。その内訳は、先天性栓友病が 63 人、後天性の基礎疾患を持つ者が 276 人であった。

図. Age distribution of patients with TE

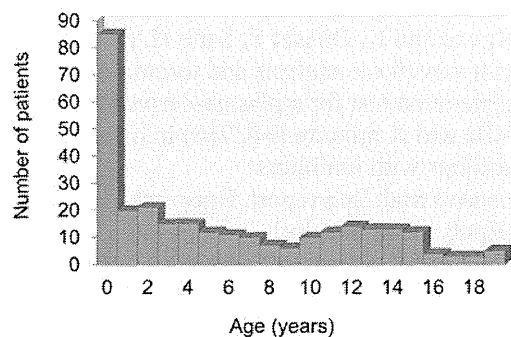


表. Congenital thrombophilia

	Total numbers (%)	M/F	Recurrent TE
Protein C	27 (43)	11/16	13
Protein S	9 (14)	4/5	6
ADAMTS13	9 (14)	4/5	3
Antithrombin	7 (11)	3/4	2
Others	11 (17)	4/7	6

男女比は 1.1:1 であった。年齢分布を図に示す。1歳未満が 29%ともっとも多く見られた。血栓症が直接の死因であったのは 15 人であった。また、先天性栓友病の詳細を表に示す。また、後天性の基礎疾患としては、溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病、先天性心疾患、中心静脈カテーテルが多く認められた。再発例は先天性栓友病では 63 人中 30 人、後天性の基礎疾患を持つ者では 276 人中 34 人と、先天性栓有病で有意に多く見られた ($p < 0.0001$)。

D. 考察

本研究はアジア人を対象にした初めての小児血栓症の包括的調査である。その結果、339 人の血栓症を発症した小児の存在が明らかになった。このうち、新生児、乳児は 29%を占めて最多であった。再発例は先天性栓有病では後天性の基礎疾患を持つ者に比較して有意に多く見られた。

新生児を含む小児の血栓症は、当初の予想以上に多く存在していることが明確に示された。死亡率や再発率が高いことから、今後、最適な予防法や治療法を開発する必要があると考えられる。他施設共同研究によって明らかにしてゆく必要があろう。

E. 結論

新生児を含む小児血栓症の全国調査成績を報告した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石黒 精: 血友病かもしれない? - あなたならどうする. 石黒 精, 嶋 緑倫, 瀧 正志, 中館尚也, 真部 淳(編), はじめての血友病診療実践マニュアル, p7-13, 診断と治療社, 東京, 2012.
- 2) 石黒 精: 血友病, von Willebrand病. 小児疾患の診断治療基準(第4版), 小児内科 44(増刊号): 568-569, 2012.
- 3) 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(印刷中)
- 4) 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, (印刷中)
- 5) 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(印刷中)
- 6) 山本真梨子, 中館尚也, 井口梅文, 益田博司, 阪井裕一, 石黒 精: 小児期血友病Bの遺伝子組み換え第IX因子製剤持続輸注による開頭術周術期管理. 臨床血液 (印刷中)
- 7) 生田泰久, 石黒 精: 血小板減少症. 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)
- 8) 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)
- 9) 堀内清華, 石黒 精, 中川智子, 庄司健介, 永井 章, 新井勝大, 堀川玲子, 河合利尚, 渡辺信之, 小野寺雅史: 甲状腺機能低下症と1型糖尿病に難治性下痢症を合併し, Foxp3 低下を認めたIPEX症候群の女兒例. 日臨免誌, 35(6): 526-532, 2012
- 10) 山本晶子, 北岡照一郎, 前川貴伸, 垣内俊彦, 石黒 精, 阪井裕一: Meckel憩室適応に対するシンチグラフィにおける陽性率の臨床的検討. 日児誌, 116(10):1528-1532, 2012.
- 11) Nomura O, Ishiguro A, Maekawa T, Nagai A, Kuroda T, Sakai H: Antibiotic administration can be an independent risk factor for therapeutic delay of pediatric acute appendicitis. *Pediatr Emerg Care*, 28(8): 792-795, 2012
- 12) 野村 理, 荒木 尚, 堤 義之, 石黒 精, 阪井裕一: 軽微な受傷機転によるretroclival epidural hematomaの幼児例. 日救急医学会誌, 23(6):242-246, 2012.

- 13) 余谷暢之, 石黒 精, 森 鉄也, 熊谷昌明, 師田信人, 宮坂実木子, 阪井裕一: ビタミン K 欠乏に伴う乳児頭蓋内出血症例の検討. 日児誌, 116(7):1102-1107, 2012.
- 14) 長岡 慶, 石黒 精, 阪井裕一: 診察技法・処置法, 輸液. 小児科診断・治療指針. 鈴木康之, 近藤良明, 石黒 精など(編), p40-43, 中山書店, 東京, 2012.
- 15) 奥田美津子, 石黒 精: 診察技法・処置法, 輸血. 小児科診断・治療指針. 鈴木康之, 近藤良明, 石黒 精など(編), p69-71, 中山書店, 東京, 2012
- 16) 瀧 正志: 定期補充療法、みんなに役立つ血友病の基礎と臨床 改訂版、白幡聡編集、医薬ジャーナル社、p192-201, 2012
- 17) 長江千愛、瀧 正志: 補充療法(iv)類縁疾患、みんなに役立つ血友病の基礎と臨床 改訂版、白幡聡編集、医薬ジャーナル社、p165-174, 2012
- 18) 鈴木真波、笹本優佳、攪上詩織、新谷亮、升森智香子、大野秀子、瀧 正志: 臍帯のPCR で最終的に先天性 CMV 感染症と診断した血小板減少性紫斑病の 1 例、日産婦新生児血学誌、22(1):S91-92,2012
- 19) 高橋幸博、楠田聡、瀧 正志、澤田健、酒井道生、西口富三、遠藤文夫、白幡聡: ビタミンK欠乏性出血症の新規 PIVKA-II 検査法—ピブカルテストからデタミナーCL ピブカルテストに—、日産婦新生児血学誌、22(1):S57-58,2012
- 20) 山下敦己、長江千愛、足利朋子、武藤真二、瀧 正志: 治療歴のある血友病 B 患者における血漿由来血液凝固第IX因子製剤(ノバクト[®]M 静注用)の生体内回収率、新薬と臨床、61(10):1972-1978, 2012
- 21) 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、65(4): 808-812、2012
- 22) 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、53(8):1067-1075, 2012

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

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

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

高橋 幸博 奈良県立医科大学附属病院 新生児集中治療部 教授
川口 千晴 現東大寺福祉療育園、小児科
斎藤 能彦 第一内科学教室
片岡 美香 奈良県立医科大学附属病院、中央臨床検査部
倉本 智津 奈良県立医科大学附属病院、中央臨床検査部

研究要旨

既に我々が実施した新生児期の遺伝性血栓症の全国集計と小児の遺伝性血栓症の調査について統合することで、本邦の遺伝性血栓症の実態をさらに明確化した。また、血栓症治療での小児のワルファリン治療の現状と問題点を明らかにした。

A. 研究目的

本邦での新生児期発症のプロテイン C (PC) 欠乏症の実態を明らかにする。また、PC 欠乏症をはじめ小児の血栓症の治療薬ワルファリン療法の国内および欧米での治療時の投与量と止血管理モニターである PT-INR の基準値を文献的に検索し、新たな止血管理モニターとして、ワルファリン投与によるビタミン K 代謝サイクル阻害時に出現する異常プロトロンビン PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonists-II) 値の有用性を明らかにする。

B. 研究方法

1. われわれが既に実施した本邦での新生児血栓症の 10 年間の実態調査から、新生児期発症の PC 欠乏症を抽出し、その実態を明らかにする。
2. 当院での小児ワルファリン投与例の実態(対象患者、投与量等)について調査する。同時に、国内、国外での小児のワルファリン投与量、ワルファリン投与時の PT-INR 基準値を文献的に検索する。
3. 当院の倫理委員会の承認を得た後、同

意の得られた成人ワルファリン投与患者のワルファリン投与量と PT-INR との関連、PT-INR とラレックス法での PIVKAL test の製造中止に伴い新たに開発されたモノクローナル PIVKA-II 抗体を用いた PIVKA-II 測定法 (Determiner CL-PIVKAL test; 協和メデイックス、東京) での PIVKA-II 値および PC 活性 (テストチーム® PC; 清水メデイカル、東京) との関連を明らかにする。また、PIVKAL-II でのビタミン K 欠乏性出血症 (VKDB) 患者での出血例の PIVKA-II 値、ワルファリン投与時の頭部外傷に伴う頭蓋内出血例の PT-INR での PIVKA-II 値をもとにワルファリン投与時の PIVKA-II での管理目標値を設定した。

(倫理面への配慮)

本邦での新生児血栓症の実態調査、ワルファリン投与患者での PIVKA-II 測定に関する調査研究は、本学の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. 2004 年および 2010 年に実施した本邦の新生児血栓症の実態調査で、新生児の遺伝性血栓症例は 6 例で、うち 1 例は研究

代表が既に集計した症例調査でも未登録児であった。また、1例は、一過性のPC欠乏症であった(表1)。

2. 当院で、過去5年間(平成8年から平成12年までの間)に小児血栓症治療にワルファリン療法が行われた症例は20例であった。投与対象疾患は、先天性心疾患、遺伝性血栓症、および腎疾患であった(表2)。欧米ならびに本邦での小児血栓症へのワルファリンについて調査した。ワルファリン投与の止血管理での欧米ならびに本邦でもPT-INRの目標値は、成人での目標値の2~3を基準値にしていた。投与維持量(mg/kg/日)は、フランスでは12ヵ月未満は0.32 mg/kg/日、12ヵ月~10歳は0.10~0.20mg/kg/日、11歳~18歳は0.09 mg/kg/日、米国では、初回投与量は

0.2mg/kg、維持投与量は0.1mg/kg/日、カナダでのStreifらの報告では、1歳以下(43例)0.33±0.20mg/kg/日、1歳超6歳未満(123例)は0.15±0.10mg/kg/日、6歳以上13歳未満(74例)は0.13±0.06mg/kg/日、13歳以上18歳以下(112例)は0.09±0.05mg/kg/日で、同じくカナダのAndrewの報告では1歳未満では0.32±0.05mg/kg/日、11~18歳では0.09±0.01mg/kg/日であった。一方、本邦での維持投与量の目安は、石川らの小児循環器疾患患者で、12ヵ月未満では0.16mg/kg/日、1歳以上15歳未満では0.04~0.10mg/kg/日と欧米投与量の約半量で、わが国と欧米との投与量の間で差異がみられた。

表1. 平成2004年および2010年に実施した本邦の新生児血栓症の実態調査

	発見年	在胎週数	出生体重	基礎疾患	発症日齢	発症部位
1	1999	39週0日	3502	プロテインC欠損症	3	皮膚、左副腎(?)
2	2001	37週6日	2330	ホモ接合体プロテインC欠損症	5	脳実質、精巣など全身
3	2001	40週0日	1706	IUGR, MAS	2	右房後に肺動脈に移動
4	2005	41週0日	3870	先天性プロテインC欠損症	不明	脳静脈洞血栓症
5	2008	40週3日	2848	先天性PC欠損症	13	頭蓋内出血
6	2008	40週3日	3456	先天性プロテインC欠損症	0	腎部、下腿、頭蓋内出血
	原因とされる因子	治療		予後		
1	プロテインC欠損	抗凝固療法、ワルファリン		良好。ただし先天性左眼球形形成不全で視力障害		
2	プロテインC欠損	アナクログ、		生存		
3	プロテインC低下	ワロキナーゼ、ヘパリン、外科的に除去		軽快		
4	プロテインC欠損	アナクトC, FFP		精神遅滞		
5	プロテインC欠損	FFP, ワルファリン		片麻痺、てんかん		
6	プロテインC欠損	FFP, DIC療法診断後アナクトC→慢性期ワルファリン投与		発達遅延、左足関節以下壊死脱落		

表2. 当院での5年間のワルファリン投与症例

名称	科名	年齢	対象疾患
ワルファリン錠1mg	小児	0	心疾患
ワルファリン錠1mg	小児	0	心疾患
ワルファリン錠1mg	小児・心臓外科	0	心疾患
ワルファリン錠1mg	小児	2	川崎病
ワルファリン錠1mg	小児・心臓外科	2	心疾患
ワルファリン錠1mg	小児・心臓外科	3	心疾患
ワルファリン錠1mg	小児	4	心疾患
ワルファリン錠1mg	小児	5	心疾患
ワルファリン錠1mg	小児	7	腎疾患
ワルファリン錠1mg	小児	8	腎疾患
ワルファリン錠1mg	小児	10	腎疾患
ワルファリン錠1mg	小児	12	腎疾患
ワルファリン錠1mg	小児	12	腎疾患
ワルファリン錠1mg	小児	14	腎疾患
ワルファリン錠1mg	小児科・心臓外科	14	心疾患
ワルファリン錠1mg	小児	14	腎疾患
ワルファリン錠1mg	小児	14	腎疾患
ワルファリン錠1mg	小児	14	腎疾患
ワルファリン錠1mg	小児	14	先天性血栓症
ワルファリン錠1mg	小児	14	先天性血栓症

3. ワルファリン治療が行われている成人心疾患30例のワルファリン投与量とPT-INRとの両者の関連は $r=0.369$ ($P<0.05$)と弱い相関でしかなく、PIVKA-II値との間には相関関係は見られなかった(図1)。

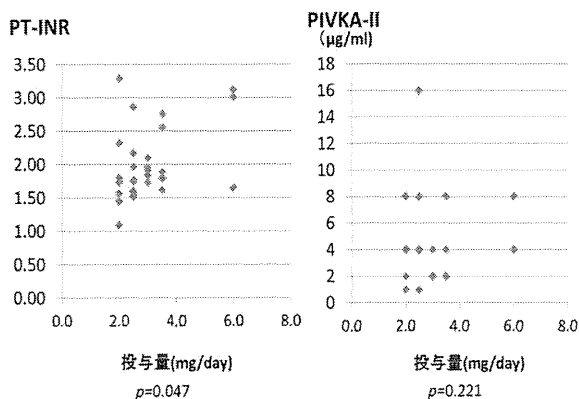


図1. ワルファリン投与量とPT-INRおよびPIVKA-IIとの関連

PT-INRと、新規開発されたCL-PIVKAL testでのPIVKA-II値との関連では、 $r=0.88$ とかなり良い相関関係が見られた(図2)。ワルファリン療法時のPC活性への影響は、PC活性が36.3%から107.2%の間に分布し、6例で50%以下に低下していた(図3)。

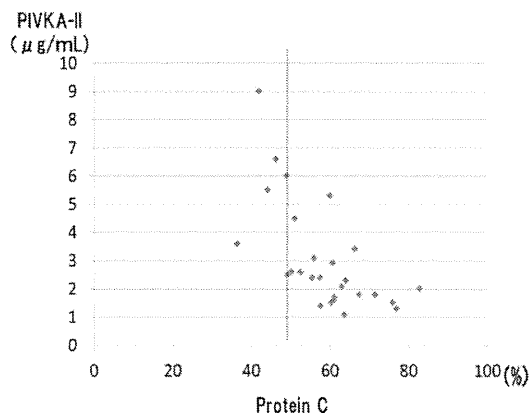


図2. ワルファリン投与と被検血漿のPT-INRとCL-PIVKAL testでのPIVKA-IIとの関連

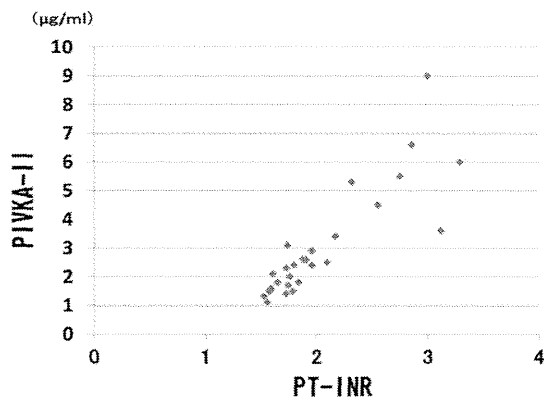


図3. ワルファリン血でのProtein CとCL PIVKA-IIとの関連

4. ワルファリン使用時の止血モニターとして PT-INR と CL-PIVKAL test での PIVKA-II 値との相関から PT-INR 2~3 の PIVKA-II 値の目標値は 2.5~6 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、当院循環器内科のワルファリン管理での PT-INR は 1.5~2.5 の間で管理されていたことから、PIVKA-II 値は 2~4 $\mu\text{g/ml}$ の間で管理されていた。既報の新生児・乳児に発症するビタミン K 欠乏性出血症で頭蓋内出血等の出血素因を発症した例の PIVKA-II 値は、4 $\mu\text{g/ml}$ 以上に多かった(表3)。

表 3. 新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の PIVCAL test による PIVKA-II 値

	PIVCAL test ($\mu\text{g/ml}$)						
	<1	1	2	4	8	16	32
健康成人および非出血群	570	22	5	7	0	0	0
出血群	0	0	2	11	16	3*	3

*:ピコルミPIVKA-IIの8,000mAU/mlがPIVCAL test 1 $\mu\text{g/ml}$ に相当したことからピコルミPIVKA-IIで測定されていたPIVKA-II値をPIVCAL testでのPIVKA-II値に換算した。

また、ワルファリン投与中の外傷後の頭蓋内出血例のPI-INRのcutoffを2.5とした場合(Claudia C: J Trauma 70(4):906-9,2011)は PIVKA-II 値の 4 $\mu\text{g/ml}$ に相当した。

D. 考察

新生児期の血栓症の病因の多くは、低酸素性虚血や中心静脈カテーテル留置に関連した血栓症である。遺伝性も含め PC 欠乏に伴う血栓症は比較的まれであるが、一過性の PC 低下症においても血栓症を発症した例があった。PC 低下は、肝の未熟性や肝障害、消費の亢進で、一過性に PC 低下を生じることから、一派性であっても血栓症を発症する可能性が示唆される。一方、新生児期の血栓症の治療として、急性期は、ヘパリンや近年では組織プラスミンノゲンアクチベーターが用いられている。しかし、急性期の治療後における血栓再発予防は、特に、遺伝性血栓症患者や血栓形成のハイリスクの高い心疾患患者にワルファリン療法を必要とする。止血管理モニターとしての小児の PT-INR の目標値は、成人と同様の目標値が設定されている(Chest 141:e737S-e801, 2012)。しかし、小児での止血管理の PT-INR の目標値は、成人と比較し EBM は乏しい。そのため、

小児のワルファリン投与量の目安は、十分な EBM に基づくものではない。小児のワルファリン療法は、欧米同様、PT-INR で 2~3 を目標としている。しかし、欧米での新生児期における投与量の目安は 0.3mg/kg/日、1歳以降は 0.1mg/kg/日であるが、ビタミン K 代謝サイクルに関連する VKORC1 遺伝子や CYP2C9 の polymorphism が白人と東洋人で異なり、欧米の白人での投与量では、東洋人には出血のリスクが高い。本邦での実際の投与量は12ヵ月未満では 0.16mg/kg/日、1歳以上15歳未満では 0.04~0.10mg/kg/日であったことから、本邦でのワルファリンの投与量は、欧米の投与量の半量から開始することが推奨される。

小児のワルファリン療法の副作用で、懸念されるのは出血傾向と骨の発達障害である。投与量の目安として国際的な管理指標として PT-INR が用いられているが、新生児から乳児、幼児にかけて肝でのビタミン K 依存性凝固因子の産生は発達段階にあることから、一定ではない。また、調整粉乳(ビタミン K の配合)や抗生物質使用ではビタミン K 代謝に影響する。さらに、国内では漸くワルファリン細粒が開発されたが、それまで錠剤しかなかった。それらの要因が、PT-INR に影響する。今回新たに PT-INR に加えて PIVKA-II と PC 活性を、止血管理の目安となることを提案した。根拠として、PT-INR 2~3 は、今回の成績から、PIVKA-II 値での 2.5~6 $\mu\text{g/ml}$ に相当する。一方、当院循環器内科でのワルファリン管理は、PT-INR が 1.5~2.5 の間で投与されており血栓症再発予防に対して支障なく管理されている。同 PT-INR では、PIVKA-II 値は 2~4 $\mu\text{g/ml}$ に相当する。また、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本小児科学会、日本小児循環器学会、日本胸部外科学会の2007年度合同研究班報告による循環器病の診断と治療に関するガイドライン、および川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン(2008年改訂版)においても、用法・用量については、「緊急維持量として 0.05mg~0.12mg/kg/日、分1を使用し、PT-INR は 1.6~2.5、トロンボテスト 10~25%を目標にして、過剰投与による出血傾向に十分に配慮し調整すること、小児領域では個人差が大きい」と記載されている。新生児・乳児に発症するビタミン K 欠乏性出血症による出血素因で出血例の PIVKA-II 値で 4 $\mu\text{g/ml}$ 以上に多い。さらに、ワルファリン投与中の外傷後の頭蓋内出血例での臨床的調査研究(Claudia C: J Trauma 70(4):906-9,2011)で PI-INR の cutoff が 2.5 と報告されており、その

PIVKA-II値は4 μ g/mlに相当する。これら成績を総合すると、ワルファリン投与時の PIVKA-II での管理目標値は2~4 μ g/mlが推奨される。また、ワルファリン開始時や、投与量を変更時には、PC活性に対する注意も必要と考えられる。極度に低下している場合は、ワルファリン投与による二次的な PC 低下症の状態を生じ、感染症等での血栓症の誘発も危惧される。

E. 結論

2004年および2010年に実施した本邦の新生児血栓症の各5年10年間の実態調査での報告では遺伝性血栓症は6例で1例は未登録児であった。

小児のワルファリン投与中、INR-PTは2~3の間を目標とした投与量が推奨されているが、小児は、ビタミンK依存性凝固因子が発達途上で、ビタミンK代謝に影響する食品や抗生物質使用も多く、欧米人と東洋人でのビタミンK代謝での人種差もあることから、欧米で推奨されている小児量では過剰投与が懸念され、約半量から開始することが推奨される(12ヵ月未満では0.16mg/kg/日、1歳以上15歳未満では0.04~0.10mg/kg/日)また、ワルファリン治療の指標として、PT-INRに加え、新規CL-PIVKAL testでのPIVKA-II値の2~4 μ g/mlが推奨され、同時にPC活性測定も重要と考える。

参考文献

Claudia C, Claudiaa R, Aqostino, Simone M, Stefano G Minor head injury in warfainized patients: indicators of risk for intracranial hemorrhage J Trauma 70(4):906-9,2011

なお、本研究での PIVKA-II 測定には協和メディックスの協力を得た。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. Pediar Int 2012 (in press)
- 2) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M,

Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. Pediatrics International (revised)

2. 学会発表

- 1) 第22回日本産婦人科・新生児医学会(三重)
- 2) 第15回ビタミンKシンポジウム(三重)
- 3) 第57回日本未熟児新生児学会(熊本)
- 4) 第54回日本小児血液・がん学会(横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記すべきことはない

IV. 班會議

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」
（課題番号 H24・難治等（難）・一般・050）
研究代表者 大賀 正一

平成 24 年 6 月 12 日

関 係 各 位

平成 24 年度 第 1 回 新生児血栓症研究班 班会議開催のご案内

標記について、下記のとおり会議を開催いたしますので、ご出席賜りますようお願いいたします。

記

日 時： 平成 24 年 6 月 30 日（土）13：30～

場 所： アスト津 4F 会議室 1

〒514-0009 三重県津市羽所町 700 TEL：059-222-4122

（津駅東口から徒歩 1 分）

<http://www.ust-tsu.jp/access/index.html>

プログラム： 1. 新生児血栓症研究 ～経過と今後の計画～ 大賀正一
2. 新生児 DIC の診断基準について（仮題） 高橋幸博先生
3. その他

※ 日本産婦人科・新生児血液学会に参加されない方は旅費を支給いたします。

※ ご不明な点がございましたら、下記事務局までお問い合わせ願います。

以上

ご出席予定（敬称略）： 石黒精 金子政時 白幡聡 高橋幸博 瀧正志
大賀正一 松永友佳（落合代）

【事務局】

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

九州大学大学院周産期・小児医療学

担 当：古賀 章子

TEL：092-642-5421 FAX：092-642-5435

E-mail：a-koga@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大賀正一	2.「新生児血栓症」エキスパートのための産婦人科・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		日本産婦人科新生児血液学会		2013	印刷中
高橋幸博、西久保敏也	新生児緊急搬送ハンドブック	藤村正哲	新生児緊急搬送ハンドブック	メディカ出版	大阪	2012	10
西久保敏也、高橋幸博	輸血(交換輸血を含む)	日本周産期・新生児医学界 教育・研修委員会	周産期診療ワークブック	Medical View	東京	2012	318-21
高橋幸博	播種性血管内凝固症候群(DIC)	日本周産期・新生児医学界 教育・研修委員会	周産期診療ワークブック	Medical View	東京	2012	311-17
高橋幸博	ビタミンK	高橋尚人	小児科学レクチャー	総合医学社	東京	2013	印刷中
千葉 剛、石黒 精	血栓症	松井 陽, 横谷進, 石黒 精, 奥山 虎之など(編)	小児検査実践マニュアル	診断と治療社	東京	2012	印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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		in press	2013
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		in press	2013
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		in press	2013
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	18(3)	e75-7	2012
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		in press	2013
Narazaki I 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		in press	2013

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.	Pediatr Infect Dis J	31(1)	103-4	2012
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 cytomegalovirus infection.	Pediatr Development Pathol	15(2)	151-155	2012
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	108(6)	1236-8	2012
Dargaud Y, Sorensen B, Shima M, Hayward C, Srivastava A, Negrier C	Global haemostasis and point of care testing.	Haemophilia	Suppl 4	81-8	2012
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	96(6)	789-97	2012
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.	19(10)	1358-62	2012
Tsukimori K, Morokuma S, Hori T, Takahashi K, Hirata T, Otera Y, Fukushima K, Kawamoto T, Wake N	Characterization of placental transfer of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in normal pregnancy.	J Obstet Gynaecol Res.	39(1)	83-90	2013
Kaneko M, Sameshima H, Kai Katsuhide, 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	38 (9)	1145-51	2012
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.	285(2)	377-85	2012
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.	38(1)	192-7	2012
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		in press	2013
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	31(1)	19-23	2012

高橋幸博、楠田聡、瀧 正志、澤田健、酒井道生、西口富三、遠藤文夫、白幡聡	ビタミンK欠乏性出血症の新規PIVKA-II検査法—ピブカルテストからデタミナーCLピブカルテストに—.	日産婦新生児血学誌	22(1)	57-8	2012
高橋幸博	29. 血液凝固・線溶検査.	Neonatal Care	秋季増刊	2439-53	2012
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	65(4)	808-12	2012
曾山奉教、吉田秀人、下村大樹、高橋幸博	体外循環中のアルカレミア環境下の血球凝集塊に血小板凝集、血栓形成は関与するのか？	体外循環学会誌	40(1)	1-6	2013
余谷暢之、石黒 精、森 鉄也、熊谷昌明、師田信人、宮坂実木子、阪井裕一	ビタミンK欠乏に伴う乳児頭蓋内出血症例の検討.	日児誌	116(7)	1102-7	2012
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	53(8)	1067-75	2012

VI. 研究成果の刊行物・別刷



ORIGINAL ARTICLE

Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan

S. OHGA,*† D. KANG,‡ T. KINJO,† M. OCHIAI,† T. DOI,† M. ISHIMURA,† Y. KAYAMORI,‡ M. URATA,‡ J. YAMAMOTO,†§ S.-I. SUENOBU,¶ H. KANEGANE,** T. IKENOUE,†† A. SHIRAHATA‡‡ and T. HARA†

*Department of Perinatal and Pediatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan;

†Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ‡Department of

Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan; §Division of Pediatrics, Kyushu

Kouseinenkin Hospital, Kitakyushu, Japan; ¶Department of Pediatrics and Child Neurology, Oita University Faculty of

Medicine, Oita, Japan; **Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan;

††Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan; and

‡‡Department of Pediatrics, Kitakyushu Yahata Higashi Hospital, Kitakyushu, Japan

Summary. Severe heritable protein C (PC) deficiency is quite rare, although heterozygous PROC mutation is the second leading cause of genetic predisposition to thrombosis in Japanese adults. The aim of the study was to search the optimal management, the paediatric onset and outcomes of PC deficiency were characterized in Japan. The genetic study, postmarketing survey of activated PC (aPC) concentrate (Anact[®]C) and intensive review in Japan for 20 years enabled the analysis of the disease onset, genotype, treatment and prognosis. Symptomatic PC deficiency was determined in 27 Japanese children. All but two patients presented within 16 days after birth (three prenatal and six neonatal onsets). Postnatal-onset cases had normal growth at full-term delivery. Of the 27 patients, 19 suffered intracranial thrombosis or haemorrhage (ICTH) (three foetal hydrocephalies), 16 developed purpura fulminans (PF) and 10 had both at the first presentation. ICTH preceded PF in both affected cases. Low PC activities of 18

mothers and/or 12 fathers indicated 20 inherited PC deficiencies (2 homozygotes, 11 compound heterozygotes and 7 heterozygotes) and seven unidentified causes of PC deficiency. Nine of 11 patients studied had PROC mutations. Four unrelated patients (50%) carried PC nagoya (1362delG). No PC-deficient parents had experienced thromboembolism. Of the 18 patients with aPC therapy, two died and eight evaluable survivors had neurological sequelae. This first comprehensive study of paediatric PC deficiency suggested that perinatal ICTH was the major presentation, occurring earlier than neonatal PF. PC nagoya was prevalent in paediatric, but not adult, patients in Japan. Early maternal screening and optimal PC therapy are required for newborns at risk of PC deficiency.

Keywords: activated protein C therapy, intracranial thrombosis/haemorrhage, protein C deficiency, purpura fulminans

Correspondence: Shouichi Ohga, Department of Perinatal and Pediatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.

Tel.: +81 92 642 5421; fax: +81 92 642 5435;

e-mail: ohgas@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp

Abbreviations: aPC, activated protein C; AT, antithrombin; DVT, deep vein thrombosis; ICTH, intracranial thrombosis/haemorrhage; PC, protein C; PF, purpura fulminans; PS, protein S; PT, prothrombin time; VTE, venous thromboembolism.

Accepted after revision 20 December 2012

Introduction

Protein C (PC) is a vitamin K-dependent serine protease zymogen synthesized in hepatocytes. The anticoagulant factor circulates at a low concentration in the plasma, thus being activated by the complex formation with thrombin on the endothelial cell receptor thrombomodulin, and more effectively by binding to the endothelial PC receptor [1]. Activated PC (aPC), augmented by protein S (PS), factor V (FV) and lipid cofactors of lipoproteins and phospholipids, cleaves critical sites in the activated procoagulant FV and