

- ongenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia* 19(3):378-84, 2013
- 3) Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Kenji I, Ohga S, Kotaro F, Wake N, Taguchi T, Hara T: Clinical outcome of extremely low birth weight infants born at GW22-26: a report from a single institution in Japan. *Neonatology* 105(2):79-84, 2014
 - 4) Hoshina T, Nakashima Y, Sato D, Nanishi E, Nishio H, Nakgata H, Yamamura K, Doi T, Shiokawa Y, Kang D, Ohga S, Hara T: Staphylococcal endocarditis as the first manifestation of heritable protein C deficiency in childhood. *J Infect Chemother* 2013 (in press)
 - 5) 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* 33(3): 239-41, 2013
 - 6) 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
 - 7) Unal S, Gumruk F, Yigi S, Tuncer M, Tavi B, Cil O, Takci S, Urata M, Hotta T, Kang D, Cetin M: A novel mutation in protein C gene (PROC) causing severe phenotype in neonatal period. *Pediatr Blood Cancer* 61(4):763-4, 2014
 - 8) Uchiumi T, Tanamachi H, Kuchiwaki K, Kajita M, Matsumoto S, Yagi M, Kanki T, Kang D: Mutation and functional analysis of ABCC2/multidrug resistance protein 2 in a Japanese patient with Dubin-Johnson syndrome. *Hepatol Res* 43(5):569-75, 2013
 - 9) Oba T, Yasukawa H, Hoshijima M, Sasaki K, Futamata N, Fukui D, Mawatari K, Nagata T, Kyogoku S, Ohshima H, Minami T, Nakamura K, Kang D, Yajima T, Knowlton KU, Imaizumi T: Cardiac-specific deletion of SOCS-3 prevents development of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 28: 59(9):838-52, 2012
 - 10) 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* 23(4):653-8, 2013
 - 11) 市山正子、大賀正一、松永友佳、金城唯宗、落合正行、堀田多恵子、浦田美秩代、古賀結、西村美香、康東天、原寿郎：小児遺伝性血栓症スクリーニングのためのprotein C, protein S及びantithrombin活性値日本産婦人科・新生児血液学会誌2013; 23(1):25-2
- ## 2. 学会発表
- 1) Ohga S. Salvage treatment of refractory LCH and HLH. The 54th Meeting of Korean Society of Hematology, Korea Histiocytosis Working Party Symposium, Changwon, Korea, November 8-9, 2013. (invited speaker)
 - 2) Ohga S. Heritable thrombophilias in Japanese children. The 5th Congress of East Asia, Hemophilia Forum (EAHF), Seoul, Korea, September 7-8, 2013. (Invited speaker)
 - 3) 大賀正一 診断指針作成のためのパブリックオピニオンを聴く会 新生児血栓症第23回日本産婦人科・新生児血液学会 奈良市, 2013年6月8日
 - 4) 康東天 「臨床検査医/検査部長の立場から望むこと：臨床検査学サイエンティストの養成」第60回日本臨床検査医学会学術集会, (招待講演) 2013年11月1日, 神戸市.
 8. 康東天「項目コード (JLAC10)を用いた多施設間検査情報のための取り組みと問題点」第60回日本臨床検査医学会学術集会, (招待講演) 2013年11月1日, 神戸市.
 - 5) 市山正子、大賀正一：胎児水頭症から診断された症例. 平成25年度 第1回 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の効果的診断と治療予防法の確立に関する研究」班会議 奈良市, 2013年6月8日
 - 6) 大賀正一 新生児血栓症研究～現在までの解析結果とスクリーニング法について～小児遺伝性血栓症スクリーニングのためのprotein C, protein S及びantithrombin活性値 平成25年度 第1回 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の効果的診断と治療予防法の確立に関する研究」班会議 奈良市, 2013年6月8日
 - 7) 市山正子、大賀正一、松永友佳、金城唯

宗、落合正行、堀田多恵子、浦田美秩代、
古賀結、西村美香、康東天、原寿郎
小児遺伝性血栓症スクリーニングのため
のprotein C, protein S及びantithrombin
活性値. 第23回日本産婦人科・新生児血液
学会 奈良市, 2013年6月8日

- 8) 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,
広島市, 2013.

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分野 准教授

研究要旨

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。宮崎大学で取扱った妊婦の中から血栓性素因のある 2 名の妊婦（脳梗塞既往のある妊婦と血小板増多症合併妊婦）を抽出し、妊娠・分娩経過と新生児経過をフォローした。両児は血栓疾患の発症を認めなかった。大規模なコホート調査の必要性があるものと考えられた。

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 25 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Ⅲ低下症、深部静脈血栓症および脳梗塞の既往のある血栓性疾患の素因のあるハイリスク妊婦から出産した児の出生時の所見収集と血栓性疾患の発症に関して経過を追跡した。

（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、必要性がある場合は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、278 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、

脳梗塞の既往を持つ妊婦と血小板増多症合併妊婦の 2 名であった。

脳梗塞の既往のある妊婦の詳細；38 歳時に脳梗塞を発症し、左上下肢筋力低下を認める。バイアスピリン内服下で妊娠が判明した。妊娠判明後にヘパリンへ変更した。抗リン脂質抗体陰性。妊娠中、凝固線溶系に大きな異常なく経過した。妊娠 35 週 3 日に前期破水を認め、オキシトシンにて誘導後に 2564g の女児を経膣分娩した。

血小板増多症（本態性血小板症疑い）合併妊婦の詳細；小学 3 年生時に本症を発症した。前回妊娠は 18 歳時に帝王切開を受けている。今回、自然妊娠成立後に当科紹介となる。妊娠初期の血小板数は $132.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。バイアスピリン 100mg/day 内服開始した。妊娠中に APTT は正常、PT 延長を認めた。妊娠 36 週 2 日に陣痛発来したために帝王切開を施行した。

これらの妊婦の児の予後を厳重にフォローした結果、頭蓋内出血等のエピソードはみられなかった。

D. 考察

我々の施設で管理した 278 名中 2 名の妊婦（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。この頻度

は、前年度の調査と一致していた。

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。本年度は、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 活性値を妊娠中に測定していないので、それらの変動をみることはできていない。

母体血栓性疾患の病院は多岐にわたり、その中から遺伝性血栓症との関係を導くためには、大規模なコホート調査が必要であると考えられる。

E. 結論

妊娠直前に脳梗塞を発症した妊婦および血小板増多症の妊婦においては、妊娠中に凝固線溶系に大きな異常を認めず、それらの児の経過にも特に異常を認めなかった。

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

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

研究分担者 嶋 緑倫 奈良県立医科大学 小児科 教授

研究要旨

出血性素因や血栓性素因の凝血的評価は診断のみならず治療管理にもきわめて重要である。従来は、凝固因子、抗凝固因子、線溶因子や抗線溶因子などを個々に評価されてきたが、*in vivo* を反映していない。本研究では、トロンビン生成とプラスミン生成を同時に評価できる測定法を確立した。さらに、両反応系におけるそれぞれの因子の関与について検討した結果、プロトロンビナーゼ複合体必須因子である第V因子および第X因子が最も大きく関与していた。さらにフィブリノゲンおよびプラスミノゲンはプラスミン生成に大きく関与した。トロンビン生成・プラスミン生成同時測定法は出血性素因のみならず血栓性素因の包括的評価にきわめて有用であると考えられた。

A. 研究目的

栓友病は先天性の遺伝性血栓症で、プロテインC(PC)、プロテインS(PS)、アンチトロンビン(AT)の欠乏が主な病因である。これらの疾患の診断はそれぞれの抗凝固因子の測定や遺伝子解析による。しかしながら、それぞれの測定値は臨床的重症度を必ずしも反映しない。したがって、栓友病の治療管理上、血栓傾向を評価する凝固機能測定法の確立が望まれる。トロンビン生成測定法は代表的な包括的凝固機能測定法であるが、*in vivo* では凝固系と線溶系が連動していることから、これら両反応系を評価できることが望ましい。そこで、本年度の分担研究では、栓友病の凝固機能を包括的に評価するためにトロンビンおよびプラスミンを同時に定量的に評価できる測定系を確立することを目的とした。

B. 研究方法

試薬：組織因子(TF; Innovin®, Dade), 合成リン脂質(PL; ホスファチジルセリン:ホスファチジルコリン:ホスファチジルエタノールアミン=1:6:3), 組織プラスミノゲンアクチベータ(tPA; American Diagnostica Inc.)をトリガー試薬とし、血漿に塩化カルシウムを添加することで生成されるトロンビンおよびプラス

ミンが同時に測定する。トリガー試薬(TF, PL, tPA)を20mM HEPES, pH 7.2, 150mM NaCl, 0.01% Tween 20と混合した。血漿中の最終濃度はTF:1pM, PL: 4uM, tPA 3.3nMに調整した。生成されたトロンビンおよびプラスミンの測定のために2種類の蛍光発色基質(トロンビン基質: Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem, Switzerland; プラスミン基質: Boc-Glu-Lys-Lys-MCA, Peptide Institute Inc.)を用いた。血漿検体(80ul)を96穴ポリスチレンプレートに添加し、20ulのトリガー試薬(TF/PL/tPA)を添加した。プレートを蛍光発色測定器におき、37°C 10分加温後蛍光発色基質を添加した。次に、CaCl₂を添加して蛍光シグナルを2時間、45秒間隔で390nmおよび460nmで測定した。生成トロンビンおよびプラスミン測定のために段階希釈した純化αトロンビンおよびプラスミンを用いて標準曲線を作成した。データ解析にはexcelのソフトウェアを用いた。

C. 研究結果

まず、正常血漿についてトロンビン生成およびプラスミン生成反応における蛍光シグナルを測定した(図1-A)。さらに、これらのraw dataの1次微分からトロンビンおよびプラス

ン生成曲線が得られた(図 1-B)。

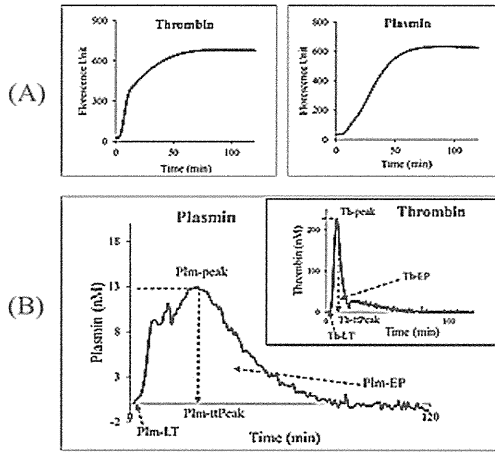


図1. 正常血漿におけるトロンビン・プラスミン生成

トロンビン生成ではトロンビン生成が開始するまでの時間 (lag time:LT)、トロンビンピーク値 (peak thrombin:Peak), peak に至るまでの時間 (time to peak;ttPeak),トロンビン総生成量 (endogenous potential: EP) の定量的パラメーターを算定した。プラスミン生成でも、同様にプラスミン生成開始までの時間 (LT), プラスミンピーク値 (Peak)、peak に至るまでの時間 (ttPeak)、総プラスミン生成量 (EP) のパラメーターを算定した。

このトロンビン/プラスミン生成試験 (T/P-G 測定) が凝固反応系と線溶反応系間の協働的バランスを反映するものかについてトロンビン特異性のインヒビター (アルガトロバン) や抗凝固因子である APC やトロンボモジュリン(TM) を添加して検討した (図 2)。

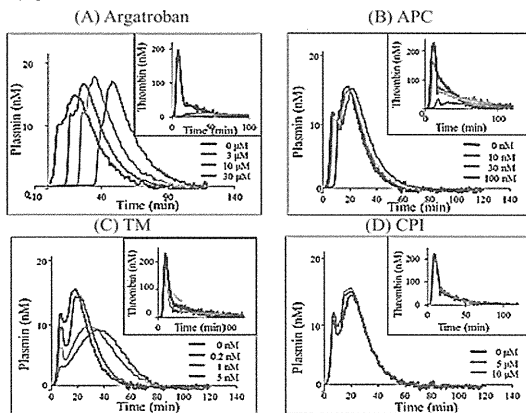


図2. 各種凝固抑制因子添加のT/P-G

アルガトロバンは濃度依存性にTGに抑制した。本抑制効果は著明で、アルガトロバン治療濃度 10uM で >90%抑制した。一方、プラスミン生成においてLTを濃度依存性に延長したが、Peak はむしろ増加した。APC や TM の抑制パターンは異なっていた。すなわち、両因子はアルガトロバンと同様にトロンビン生成を濃度依存性に抑制したが、TMはプラスミン生成を抑制したが、APC は抑制しなかった。APC はプラスミン生成抑制効果をみられなかった。以上より、T/P-G 測定はトロンビン依存性の抗線溶因子である thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) に感受性が高いことも示唆された。

次に、本研究では、様々な凝固因子や抗凝固因子の凝固・線溶系における役割を検討するためにそれぞれの因子欠乏血漿を用いて T/P-G 測定を行った(図 3)。

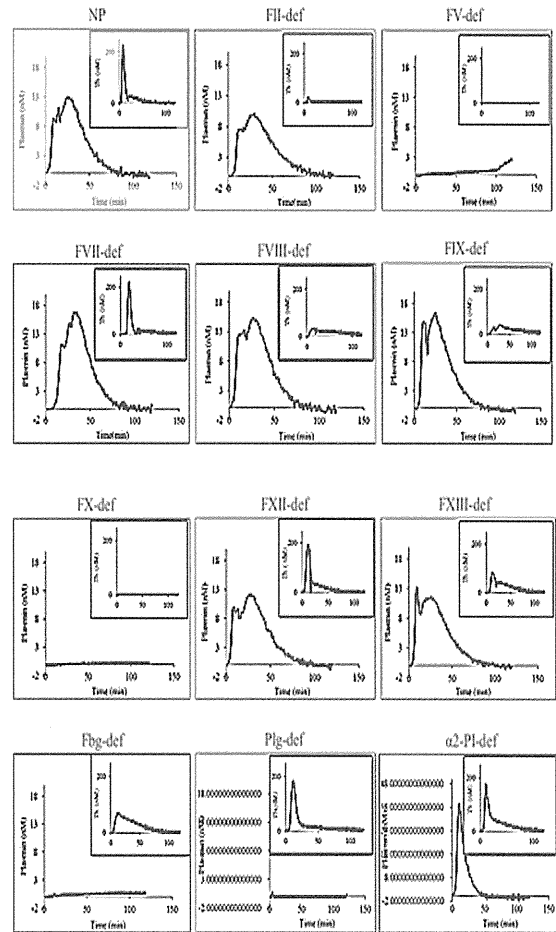


図3. 各種欠乏血漿におけるT/P-G

トロンビン生成では第 II, V, VIII, IX, X, XIII, フィブリノゲン欠乏血漿で低下した。プラスミン生成では第 V, X 因子、フィブリノゲン、プラスミノゲン欠乏で著明に低下した。 α_2 PI 欠乏症で peak は亢進した。以上よりフィブリン形成はプラスミン生成を惹起する上できわめて重要であることが確認された。さらに、共通経路の凝固因子である第 V, 第X因子もプラスミン生成に影響することが判明した。これらの因子の重要性を確認するために、様々な濃度の純化FV, FX, プラスミノゲン、フィブリノゲンをそれぞれの欠乏血漿に添加したところ、いずれの欠乏血漿においても濃度依存性にトロンビン生成さらに、およびプラスミン生成を改善した(図4)。さらにプラスミン生成には微量のフィブリノゲンでも惹起されやすいことも判明した。

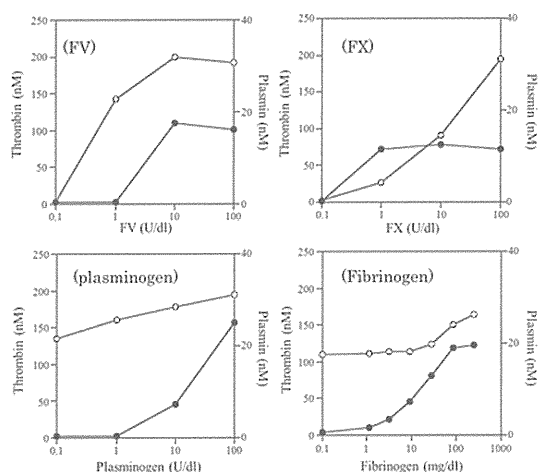


図4. 各種欠乏血漿に純化凝固因子を添加したT/P-Gの効果

D. 考察

本研究では、凝固系と線溶系の協働作用を評価する目的でトロンビン/プラスミン生成測定系を確立した。従来の凝血的評価は凝固反応系、線溶反応系を別々に評価していたが、実際の *in vivo* ではこれら両反応系は協働して進行している。したがって、本測定系は、出血性素因のみならず血栓性素因を包括的に評価する上にきわめて有用な評価法を考えられた。さらに本研究において、1)トロンビン生成はプラスミン生成の開始にきわめて重要であり、たとえ微量なトロンビン

生成量でもプラスミン生成反応を惹起する、2)プラスミン生成はフィブリノゲン濃度に大きく依存している、3)プロトロンビナーゼ複合体の必須因子であるFVとFXはトロンビン生成のみならずプラスミン生成にも必須であること、4)抗線溶因子である α_2 PIはプラスミン生成を増強するがトロンビン生成には影響をあたえないこと、などが判明した。

E. 結論

In vivo での出血や血栓症は凝固反応系と線溶反応系とのきわめて繊細なバランスを基盤に発症する。したがって、出血性疾患や血栓性疾患の診断や治療管理において、両反応系を同時に測定する必要がある。本研究では凝固反応系をトロンビン生成、線溶反応系をプラスミン生成にて両者を同時に評価する測定法を確立した。本測定法は出血性素因のみならず血栓性素因の包括的評価にきわめて有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumoto T, Nogami K, Shima M. Simultaneous measurement of thrombin and plasmin generation to assess the interplay between coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 2013 110(4):761-8.
- 2) Shima M. [Hemophilia world] *Rinsho Ketsueki.* 2013 54(8):736-43.
- 3) Shima M, Thachil J, Nair SC, Srivastava A. Towards standardization of clot waveform analysis and recommendations for its clinical applications. *J Thromb Haemost.* 2013 11(7):1417-20.
- 4) Doi M, Sugimoto M, Matsui H, Matsunari Y, Shima M. Coagulation potential of immobilised factor VIII in flow-dependent fibrin generation on platelet surfaces. *Thromb Haemost.* 2013 110(2):316-22.
- 5) Sugita C, Yamashita A, Matsuura Y, Iwakiri T, Okuyama N, Matsuda S, Matsumoto T, Inoue O, Harada A, Kitazawa T, Hattori K, Shima M, Asada Y. Elevated

plasma factor VIII enhances venous thrombus formation in rabbits: contribution of factor XI, von Willebrand factor and tissue factor. Thromb Haemost. 2013 110(1):62-75.

6) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T; Japan Childhood Thrombophilia Study Group. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. Pediatr Int. 2013 55(3):267-71.

7) Yada K, Nogami K, Ogiwara K, Shima M. Activated prothrombin complex concentrate (APCC)-mediated activation of factor (F)VIII in mixtures of FVIII and APCC enhances hemostatic effectiveness. J Thromb Haemost. 2013 11(5):902-10.

8) Shima M. [Hemophilia]. Rinsho Ketsueki. 2013 54(2):189-97.

2. 学会発表

1) Matsumoto T, Nogami K, Shima M:
Usefulness of thrombin generation assay (TGA) for diagnosis of prolonged aPTT with positive LA. 第75回日本血液学会 札幌市 2013.10.12

2) 松本智子、野上恵嗣、嶋緑倫
Thrombin /Plasmin 生成同時測定による新規包括的凝固線溶検査 第60回日本臨床検査医学会学会 神戸市 2013.11.2

G. 知的財産権の出願・登録状況、

参考文献

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

血栓症患者の遺伝子異常についての検討

研究分担者

瀧 正志 聖マリアンナ医科大学小児科学教授
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科部長

研究協力者

山下 敦己 聖マリアンナ医科大学小児科
足利 朋子 聖マリアンナ医科大学小児科
長江 千愛 聖マリアンナ医科大学小児科

研究要旨

本邦の血栓症患者における先天性血栓性素因の遺伝子異常の発現頻度、各遺伝子異常の血栓症発症リスクについて検討するため、血栓症を発症した患者のアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの遺伝子解析を行った。解析した6家系の内3家系においてアンチトロンビンの遺伝子異常、1家系にプロテインCの遺伝子異常を認めた。凝固制御因子の活性値測定のみによる診断は正確性に欠け、先天性血栓性素因の診断に遺伝子解析は極めて有用であることが示唆された。

A. 研究目的

日本人における先天性血栓性素因の多くは、アンチトロンビン(AT)異常症、プロテインC(PC)異常症、プロテインS(PS)異常症の3つであることが知られている。そこで先天性血栓性素因の遺伝子異常の発現頻度、各遺伝子異常の血栓症発症リスクについて検討するため、血栓症を発症した患者のアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

対象は、血栓塞栓症を発症し先天性血栓性素因の存在が疑われ、遺伝子検査のための検体採取に対して同意が得られた患者である。患者の静脈血を採取し、九州大学病院臨床検査部でアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの遺伝子検査を行った。この遺伝子検査のために必要な採血量は1回2mlであり、採血は1回のみである。

(倫理面への配慮)

聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会へ本研究の実施申請を行い、2013年3月に「血栓症患者の遺伝子解析」の実施が承認された(承認番号 第2365号)。

C. 研究結果

6家系10名の遺伝子解析を行い、その内4家系7名において先天性血栓性素因の遺伝子異常を認めた。その内訳はAT異常症が3家系、PC異常症が1家系であった。

一方、2家系においては遺伝子異常を認めなかった。

D. 考察

遺伝子異常が認められた4家系の患者家族に対して、正確な先天性血栓性素因の診断、正しい情報提供を行うことができた。

一方、遺伝子異常が認められなかった2家系においては、凝固制御因子の活性値

測定を経時的に行い、凝固制御因子の一過性の活性値低下か否かを追跡する予定である。

凝固制御因子の活性値測定のみによる診断は、正確性に欠け、先天性血栓性素因の診断に遺伝子解析は極めて有用であることが示唆された。

E. 結論

先天性血栓性素因の正確な診断に遺伝子解析は極めて有用であることが示唆された。今後症例を増やして血栓症患者における遺伝子異常の頻度や各遺伝子異常の血栓症発症リスクについて検討したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 長江千愛、瀧 正志：小児科領域のDIC、臨床に直結する血栓止血学、朝倉英策（編著）p 227-234、中外医学社（発行）2013
- 2) Imamura H, Akioka Y, Taki M, Terasawa F, Okumura N, Hattori M: Successful living-related kidney transplantation in a boy with inherited dysfibrinogenemia. *Pediatric Nephrology*, 17: E161-E164, 2013
- 3) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T, Japan Childhood Thrombophilia Study Group: Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int*. 55:267-71, 2013
- 4) 瀧 正志：出血性疾患に対する臨床的ならびに検査からのアプローチ、日本小児血液・がん学会雑誌、50 (3) : 450-456、2013

2. 学会発表

- 1) Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Noriko Suzuki, Noriko Yamazaki, Masashi Taki, Masahiro Ieko, Yoko Kawai, Standardization Subcommittee of Laboratory test for Thrombosis and Hemostasis: Reevaluation of activated partial thromboplastin time (APTT) reagents in Japan,

XXVIth International Symposium on Technological Innovations in Laboratory Hematology, 2013.5

- 2) Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Tomoko Ashikaga, Shinji Muto, Mieko Akita, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Shinobu Tatsunami, Masashi Taki: Pathogenesis of hemostatic abnormalities by L-asparaginase in children with acute leukemia. XXIVth ISTH, 2013.6
- 3) Tomoko Ashikaga, Atsuki Yamashita, Shinji Muto, Chiai Nagae, Mieko Akita, Noriko Suzuki, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Shinobu Tatsunami, Masashi Taki: Pulsed methylprednisolone therapy markedly increases thrombin generation potential in a rabbit experiment. XXIVth ISTH, 2013.6

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

新生児期の遺伝性血栓症と小児のワルファリン治療法に関する研究
—効果的診断法の確立と抗血栓因子補充のための新生児への
新鮮凍結血漿（FFP）投与基準設定—

研究分担者

高橋 幸博 奈良県立医科大学附属病院 新生児集中治療部門 教授

研究協力者

中川 隆志	奈良県立医科大学附属病院	新生児集中治療部
斎藤 能彦	第一内科学教室	
山口 直子	奈良県立医科大学附属病院	中央臨床検査部
谷口 恵理	奈良県立医科大学附属病院	中央臨床検査部
豆田 清美	奈良県立医科大学附属病院	中央臨床検査部
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 智津子	奈良県立医科大学附属病院	中央臨床検査部
内池 敬男	奈良県立医科大学附属病院	中央臨床検査部

研究要旨

新生児・小児の血栓症の診断と治療に関し、平成25年度はプロテインC異常症を含めたPC/PS抗凝固制御系の効果的な診断法として、HemosIL ThromboPathを用い、その特性と臨床応用を検討した。

A. 研究目的

新生児は、小児期の中でも血栓症の発症頻度は高く、発症には遺伝性も含め新生児特有な基礎疾患や病態、管理が関与する。血栓症の発症には抗凝固因子のアンチトロンビン(AT)、プロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)が重要な因子である。このうち AT は播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation; DIC) の診断や成分製剤の入手も可能であることから、AT 測定は日常診療でも実施されている。一方、PC や PS は、一部の測定機器で検査は可能ではあるが、日常検査でないこともあり、新生児電撃性紫斑病の診断時に測定されることはあっても通常は血栓症で測定されること

は少ない。

特に、PS は、PC の補因子として抗凝固作用を示すが、PS の抗凝固作用は補体制御因子の C4-binding protein (C4BP) に結合していない free PS である。PS と C4BP とは、血漿中では平衡関係にあり、C4BP は炎症反応で増加することから、炎症時には free PS は低下する。したがって、PC/PS 抗凝固系の欠乏症の診断は容易でない。また、PC/PS 抗凝固系異常の治療は、先天性 PC 欠乏症のみ活性化 PC 製剤が使用されるが、PS 欠乏症は成分製剤はなく新鮮凍結血漿 (FFP) での補充療法しかない。

一方、血液製剤の FFP の使用指針には

抗凝固療法としての明確な指針はない。

本研究ではこれらを踏まえ、PC/PS 抗凝固系のグローバルな評価法に HemosIL ThromboPath (ILJapan)を用い、新生児・小児での PC/PS 系抗凝固異常の効果的診断法を確立するために ThromboPath の特性を検討した。

B. 研究方法

ワルファリン血 (5 例)、肝疾患血 (5 例)、新生児・小児の止血検査血の残余血 (28 例)と止血異常のない健常成人血 (5 例)を用いた。なお、新生児・小児の止血検査血は、臨床での異常ない残余血を用いた。

PC 活性はテストチームプロテイン C で測定した。第 VIII 因子活性は Sysmex トロンボチェック FACTOR VIII を用いた。PC/PS 抗凝固系は ACLTOP CTS (ILJAPN 社)を用い HemosIL ThromboPath で測定した。

ThromboPath の測定原理

クエン酸血漿	10 μ L
希釈液	40 μ L
Protac (PC 活性蛇毒)あり(A) あるいは Protac なし(B)	45 μ L
加温反応	120 秒
Tissue factor +合成リン脂質	50 μ L
加温反応	90 秒

Thrombin 特異発色合成基質 50 μ L
45 秒後 OD405nm で比色測定
The Protac-Induced Coagulation Inhibition percentage (PICU%)=B-A/BX100
Protac ありと Protac なしの測定値の意義

Protac 作用機序

Protac は蛇 (Agkistrodon contortix contortix) 毒由来の分子量 37,000 の糖蛋白で、PC と結合し PC の立体異常を惹起させ、PC を活性化させる。血漿内に Protac を添加し、APC に変化させること、FV を活性化させる作用があるが、APC により FV、FVIII は分解され、凝固抑制を示す。

トロンビン産生

最終評価はトロンビン産生を合成発色基質

(S2708, Z-D-Arg-Ser-Arg-pNA,2HCl) で検出する。単位は mOD/min で表示され、高値はトロンビン産生が多いことを示す。

(倫理面への配慮)

両測定に関して本学倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. ThromboPath PICI% 基準値

健康成人、ワルファリン血、肝疾患血の ThromboPath の PICI%値

PICI%	値%
健康成人 (n=5)	87.8 \pm 0.1
ワルファリン血 (n=5)	64.3 \pm 0.1
肝疾患 (n=5)	66.5 \pm 0.1

Protac 非存在下 Thrombin 産生量 (B)

	mOD/min
健康成人 (n=5)	742.2 \pm 23.0
ワルファリン血 (n=5)	402.2 \pm 60.6
肝疾患 (n=5)	649.8 \pm 138.3

Protac 存在下 Thrombin 産生量 (A)

	mOD/min
健康成人 (n=5)	90.5 \pm 18.2
ワルファリン血 (n=5)	137.4 \pm 29.5
肝疾患 (n=5)	213.3 \pm 74.6

c.f. (Toulon P et al Thromb Res 124:137-143,2009)

PC/PS 抗凝固系の異常のない PICI%値

A 施設 (n=126)	86.7(66.0~97.7)
B 施設 (n=40)	90.5(73.4~98.4)
C 施設 (n=106)	919(58.1~8.3)

なお、凍結保存検体で、肝機能等の詳細に関する記載がない。

自験例での成人での解析から PICI%は、健康成人に比較し、ワルファリン血、肝疾患で有意に低値を示した。すでに、Protac を使用した PC 活性評価でのワルファリン血での検討から、Protac による PC の活性化では Acarboxy form の PC は同時に評価ができないことが報告 (Martinoli JL et al. Thromb Res 43(3)-253-264,1986)されており、自験例でもワルファリン血と一部の肝障害者で PICI%の低値がみられた。したがって、PICI%での血栓症評価には、VKDF の産生低下とその

γカルボキシ化の評価も考慮する必要がある。

	トロンボテスト(%)
健康成人(n=5)	103.7±11.1(93.5~150)
ワルファリン血(n=5)	
	19.1±11.3(9.6~38.1)
肝疾患(n=5)	74.6±36.1(19.8~150)

2. 検体希釈と感度

TromboPath は測定に、測定量は 10 μL ではあるが、Dead Space も含め 300 μL が必要である。新生児への応用は容易でない。健康成人での付属希釈液での希釈による影響を検索したが、肝障害血での希釈で、検量線の傾きに差異の見られるものがあった(結果、略)したがって、新生児への使用は制限を受ける。

3. 新生児・小児の ThromboPath の PIC1% 値

PIC1%	値%
新生児(n=3)	36.1±3.5
乳児(n=6)	75.5±10.9
1歳(n=8)	75.2±4.5
2歳(n=5)	82.0±5.9
3歳(n=6)	84.3±1.3

Protac 非存在下 Thrombin 産生量 (B)

	mOD/min
新生児(n=3)	523.0±71.2
乳児(n=6)	664.7±89.5
1歳(n=8)	824.0±73.8
2歳(n=5)	772.1±58.6
3歳(n=6)	766.0±34.5

PC%と PIC1%との関連(r=0.73)、PT-INRと PIC1%との関連(r=-0.65)で相関関係がみられた。

4. Protac 非存在下と存在下での Thrombin 産生量の比較

Protac 非存在下での Thrombin 産生量は健

康成人で 742.2±23.0 mOD/min であるが、新生児は 523.0±71.2 mOD/min、乳児期は 664.7±89.5 mOD/min と低値である。その一方で、Protac 存在下では健康成人で 90.5±18.2 mOD/min であるが、新生児は 333.6±44.8 mOD/min、乳児期は 185.4±26.9 mOD/min と成人と比較し高値である。すなわち、新生児・乳児は Protac での被検血漿内の PC は活性化による FV や FVIII を凝固抑制能力が十分でないことが想定される。

5. 新生児・乳児の AT 量、PC 活性の比較

新生児(n=3)	%
AT	51.7±14.0
PC	41.7±9.7
乳児(n=6)	%
AT*(n=5)	85.8±16.9
PC	79.7±26.6
健康成人(n=5)	%
AT	94.1±8.5
PC	112.6±10.0
ヘパリン血(n=5)	%
AT	90.5±16.8
PC	52.8±9.8
肝疾患(n=5)	%
AT	86.9±12.2
PC	77.4±28.4

AT 乳児*: 1名検体不足から未検査

6. PC%あたりのトロンビン産生量の比較

Protac 非存在下トロンビン産生量(mOD/min) - Protac 存在下トロンビン産生量(mOD/min) および、Protac 非存在下トロンビン産生量(mOD/min) - Protac 存在下トロンビン産生量(mOD/min)/PC(%)

新生児 (n=3)	
Protac (-) - Protac (+)	mOD/min
	189.4±34.6
Protac (-) - Protac (+)/PC	mOD/min/%
	4.6±0.4
乳児(n=6)	
Protac (-) - Protac (+)	mOD/min
	479.3±88.4
Protac (-) - Protac (+)/PC	mOD/min/%
	6.3±1.1

健康成人

Protac(-)-Protac(+)	mOD/min
	651.7±16.3
Protac(-)-Protac(+)/PC	mOD/min/%
	6.4±1.5

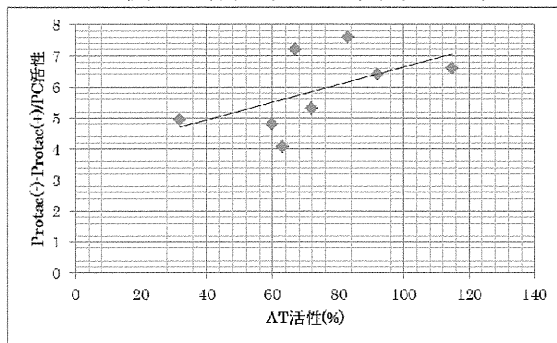
ヘパリン血

Protac(-)-Protac(+)	mOD/min
	264.8±81.5
Protac(-)-Protac(+)/PC	mOD/min/%
	5.7±2.0

肝疾患

Protac(-)-Protac(+)	mOD/min
	436.4±132.5
Protac(-)-Protac(+)/PC	mOD/min/%
	5.8±T

7. ThromboPath での PC 抑制効果に対する AT の関与 (新生児 n=3、乳児 n=5)



r=0.57

結果

Protac 非存在下トロンビン産生量 (mOD/min) — Protac 存在下トロンビン産生量 (mOD/min) は、Protac で活性化し PC/PS 抗凝固系のトロンビン産生抑制の実測値とし、Protac 非存在下トロンビン産生 (mOD/min) — Protac 存在下トロンビン産生量 (mOD/min)/PC% は、PC 単独でのトロンビン産生抑制制度とした場合、新生児・乳児では PC/PS 抗凝固系でのトロンビン産生抑制は十分なものでなく、とりわけ新生児は、PC に対するトロンビン産生抑制は成人でのヘパリン血に相当するほど低値であった。また、新生児・乳児での PC/PS 系でのトロンビン産生凝固抑制効果の不十分な要因には AT 低下も関与していることが示唆された。

D. 考察

血液凝固制御機構には、大きく二つ存在する。一つはセリンプロテアーゼである活性化凝固因子を特異的にあるいは蛋白分解酵素阻害作用として凝固抑制をする機構と、凝固過程の律速因子として作用する活性化 FV や FVIII を制御する機構である。前者は AT のようなセリンプロテアーゼインヒビターと非特異的に凝固抑制を起こす α 2マクログロブリンがあり、後者は凝固最終産物のトロンビンが血管内皮細胞上に発現するトロンボモジュリンと結合することで、トロンビンの凝固活性作用や血小板活性作用を消失させ、新たに抗凝固因子であるプロテイン C を活性化し、PS の補因子とともに活性化した FV や FVIII を抑制する機構 (PC/PS 抗凝固系) である。

本研究では後者による抗凝固作用の効果的診断法の確立と FFP での使用指針について検討した。そのため、PC/PS 抗凝固系のグローバルな検査で新たな検査法である ThromboPath について検討した。

ThromboPath は、生体内での PC 活性機構であるトロンビン・トロンボモジュリン複合体形成による PC 活性化ではなく、被検血漿内に蛇毒成分試薬である Protac を用い直接 PC を活性化した後、一気に組織因子で凝固を惹起させ、産生されるトロンビン産生の抑制量で PC/PS 抗凝固能をグローバルに検査する方法である。

今回、例数は少ないが、新生児は、その後の小児や成人と比較し、明らかに Protac 非添加でのトロンビン産生量も少なく、その一方で Protac 添加でもトロンビン産生抑制は低く、PC/PS 系での凝固抑制能の低下がみられた。しかも、新生児の PC/PS 系での凝固抑制能は、今回のような組織因子での急激な血液凝固を制御するには十分でないことも判明した。

これまで、PC、PS の単独での活性測定は一般検査ではないが測定が可能であったが、PC/PS 凝固制御系は全体でのスクリーニング法がなく、そのため、新生児から乳児での PC、PS 欠乏の効果的診断法は確立されていないこともあり、新生児・小児の血栓症発

症の診断や治療法への対応の遅れが危惧されたが、ThromboPath は、そのスクリーニング検査法として有用であった。

ThromboPath の問題点は肝障害やワルファリン血での検討からも VKDF の産生量やビタミン K 代謝の影響を受けることが示唆される。特に新生児・乳児では本検査ではその評価には注意が必要であるが、凝固系指標の PT 等との組み合わせることで、より有用な検査法であることが示唆された。しかし、今回、被検例数が少なく基準値を示すには、今後さらに検討を行う必要がある。Cut-Off 値を設定することができれば、新生児・乳児の PC/PS 抗凝固系のグローバルなスクリーニング法として効果的な検査法となり得ると考えられる。測定での問題点は Protac の添加、非添加での被検検体は各 10 μ L と微量であるが、その一方、測定時の Dead space が大きく、新生児・小児への応用には Dead Space の改良が望まれる。また、今後の展望は、in vitro での正常血漿での補正試験や実際の FFP 投与での補正効果を調べることで FFP 等の使用指針を示すことが今後可能と思われた。

E. 結論

ThromboPath は、新生児・乳児期の遺伝性血栓症の PC/PS 系でのグローバルな診断に有用と考えられた。さらに FFP の抗凝固作用の評価にも役立つと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究成果を論文として投稿予定

2. 学会発表

1) 第 22 回日本産婦人科・新生児血液学会 (会長佐川典正)

日時：平成 25 年 6 月 29-30 日

場所：アスト津 4 F アストホール

発表：

- ①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—

②前回妊娠時に深部静脈血栓症の既往がある先天性アンチトロンビン III 欠乏症合併妊娠の 1 例

③ビタミン K フォーラム：小児のワルファリン治療

2) 第 23 回日本産婦人科新生児血液学会 (会長小林 浩)

日時：平成 25 年 6 月 7-8 日

場所：東大寺総合文化センター

①新生児の交換輸血時の血液製剤の検討

3) 第 35 回日本血栓止血学会 (一瀬白帝会長)

日時：平成 25 年 5 月 30 日—6 月 1 日

場所：山形国際ホテル

①新生児の消化管関連疾患に伴う DIC へのトロンボモジュリン製剤の効果

②Determiner CL PIVCAL-II 測定のワルファリン止血管理への臨床応用の可能性について

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

特記すべきことはない

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

研究分担者

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

研究要旨

新生児血栓症(プロテイン C、プロテイン S およびアンチトロンビン異常症)を含む小児血栓症について、成育医療研究センターにおける 10 年間の小児血栓症の推移を含めて報告する。

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友病の有病率は、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

当院における 2002 年 3 月～2012 年 7 月の電子診療録から後方視的に検討した。

(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。

C. 研究結果

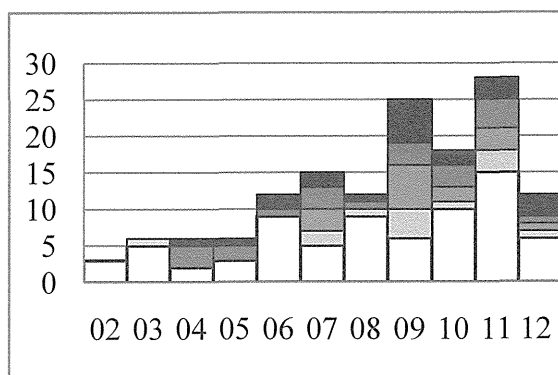
症例は 124 例(男 61 例, 女 63 例)であった。当院入院で診断されたのは観察期間中 40747 例の小児入院に対し 102 例であった。年齢は 0～19 歳(中央値 3 歳)で 1 歳未満が最多で 28 例(新生児 9 例)であった。図に示

すように経年的に増加傾向であった($p < 0.05$)。先天性血栓素因は 8 例で、プロテイン C 欠損症 3 例、プロテイン S 欠損症 3 例、先天性 HUS1 例、鎌状赤血球症 1 例であった。後天性血栓症は HUS/TTP 45 例、門脈血栓症 14 例、中心静脈カテーテル関連血栓症 14 例、脳梗塞 11 例、肺塞栓 7 例、四肢深部血栓症 7 例であった。先天性血栓性素因を除いた基礎疾患は 77 例にあり、悪性腫瘍 20 例、肝移植後 14 例、先天性心疾患 13 例であった。血栓の部位では動脈 19 例、静脈 35 例、カテーテル 14 例であった。13 例が死亡し 11 例に後遺症を生じた。年齢、血栓の部位と死亡との有意な関連はなかったが、基礎疾患がある場合は死亡が有意に多かった($p < 0.05$)。発生部位と後遺症との関連をみると動脈で有意に多かった($p < 0.05$)。

D. 考察

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。小児の血栓症は経年的に増加傾向ではあるが、一施設では症例数が不十分なため、多施設共同の前方視的研究が望まれる。

図 Yearly change in patients diagnosed with thromboembolism (成育医療研究センター)



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

論文発表

- 1) Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, Komuro H, Shoji K, Morita K, Katsuta T, Yamamoto M, Miyairi I, Ohya Y, Ishiguro A, Onodera M: Augmentation of antitubercular therapy with interferon- γ in a patient with dominant partial interferon- γ receptor 1 deficiency. ClinImmunol, (inprint)
- 2) 清水 武, 石黒 精, 高柳隆章, 松井猛彦, 利根川尚也, 前川貴伸, 板橋家頭夫: アデノウイルス胃腸炎とマイコプラズマ肺炎に続発したループスアンチコアグulant陽性・低プロトロンビン血症. 日臨免誌 (印刷中)
- 3) 一宮優子, 石黒 精, 中舘尚也, 前川貴伸, 藤田秀樹, 國島伸治, 阪井裕一: ロミプロスチムが慢性自己免疫性血小板減少症に奏功して開心術を施行し得た小児例. 日小血がん誌 (印刷中)
- 4) Nomura O, Hashimoto N, Ishiguro A, Miyasaka M, Nosaka S, Oana S, Sakai H, Takayama JI: Comparison of patients with Kawasaki disease with retropharyngeal edema and patients

with retropharyngeal abscess. Eur J Pediatr, Epub ahead of print DOI 10.1007/s00431-013-2179-0.

- 5) 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 石黒 精, 大平勝美, 岡本好司, 勝沼俊雄, 嶋緑倫, 高橋芳右, 松下 正, 松本剛史, 森下英理子: 日本血栓止血学会, インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013 年度版. 日本血栓止血誌, 24 (6): 619-639, 2013.
- 6) Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T, Japan Childhood Thrombophilia Study Group: Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. Pediatr Intern, 55(3): 267-271, 2013.
- 7) 小川千登世, 真部 淳, 小原 明, 石黒 精: 急性リンパ性白血病L-アスパラギナーゼ療法関連凝固異常に対する国内外の支持療法の現状. 臨床血液, 54(3): 316-318, 2013.
- 8) 山本真梨子, 中舘尚也, 井口梅文, 益田博司, 阪井裕一, 石黒 精: 遺伝子組み換え第IX因子製剤の持続輸注による小児期血友病Bの開頭術周術期管理. 臨床血液, 54(3): 300-304, 2013.
- 9) 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), p62-64, 診断と治療社, 東京, 2013.
- 10) 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), p269-272, 診断と治療社, 東京, 2013.
- 11) 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), p277-281, 診断と治療社, 東京, 2013.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

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 25 年 6 月 4 日

関 係 各 位

平成 25 年度 第 1 回 小児新生児血栓症研究班（略称）

班会議プログラムのご案内

日 時： 平成 25 年 6 月 8 日（土）12：45～13：50

場 所： ホテル日航奈良 5 階「百合」の間

〒630-8122 奈良県奈良市三条本町 8-1 TEL 0742-35-8831

（JR 奈良駅西口直結）

<http://www.nikkonara.jp/>

- 内 容：
1. 現在までの解析結果とスクリーニング法について
 2. 症例呈示：胎児水頭症から診断された症例
 3. 新生児 DIC と血栓症～その考え方～
 4. その他 今後の展開など

※ 日本産婦人科・新生児血液学会終了直後（12:30）に、学会場東大寺総合文化センター1F エントランスホール前にお集まり下さい。皆様で会場までご案内致します。

※ 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。

ご出席予定（敬称略、順不同）：高橋幸博、嶋緑倫、白幡聡、西久保敏也、高橋大二郎、
大賀正一、市山正子（落合・福嶋代）

【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：有川 美穂

TEL: 092-642-5421 FAX: 092-642-5435

E-mail: ari-miho @pediatr.med.kyushu-u.ac.jp

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)

平成 25 年度 第 1 回 新生児血栓症研究班 班会議 議事録

・日時：平成 25 年 6 月 8 日 (土) 12:45-13:50

・場所：ホテル日航奈良 5F「百合」の間 T630-8122 奈良市三条本町 8-1

・出席者 (50 音順、敬称略, *分担協力・オブザーバー)

嶋緑倫、白幡聡*、高橋大二郎*、高橋幸博、西久保敏也*、市山正子、大賀正一

・報告および議事内容

1. 新生児血栓症研究～現在までの解析結果とスクリーニング法について～大賀

本研究班は平成 25 年度の継続研究が認められ、診療ガイドラインの作成が求められている。小児期の年齢別 3 大因子活性の基準値と遺伝子解析結果を検討し、新生児乳児のプロテイン C 欠損症に頭蓋内病変が多いことを示した。プロテイン C 欠損症をスクリーニングするため、活性基準値の設定や PC/PS 活性比の有用性について検討中である。全国登録データベース拡充のため、主治医とのネットワークを構築する計画が承認された。さらなる症例集積とともに、各分担の先生に研究継続のご協力をお願いした。

2. 胎児水頭症から診断された症例～市山

胎児水頭症で発症し、出生後脳静脈洞血栓症と診断された男児で、プロテイン C 活性低下、PC/PS 活性比の乖離より PROC 遺伝子のヘテロ接合と判明した症例を提示した。

3. 新生児 DIC と血栓症について～高橋大二郎先生

高橋先生より新生児期 DIC の診断基準作成について提示された。基礎疾患の重要性を血栓傾向との関係から解説された。凝固検査値は他因子の影響も受けるため、体重別の診断基準の必要性が提唱された。過剰治療を避けるためにも、新生児の DIC スコアリングの確立と臨床への応用の必要性について再認識された。また DIC スコアリングは治療効果の指標にはなるが予後の指標にはならず、臓器障害のスコアリングなど予後の指標となる新しいスコアリングの必要性についても言及された。

文責 大賀、市山

2013 年 6 月 10 日作成