

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

－ 総合研究報告書 －

分担研究報告書

研究テーマ： 1) 血栓症患者の遺伝子異常についての検討  
2) 抗 Xa 阻害薬使用時の有効な凝血学的モニタリングの検討

分担研究者

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：**

1) 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を対象として先天性血栓性素因の3大疾患であるアンチトロンビン異常症、プロテインC異常症、プロテインS異常症の遺伝子解析を行った。解析した6家系の内4家系において先天性血栓性素因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った。血栓症患者における遺伝子異常の発現頻度や各遺伝子異常の血栓症発症リスクについては今後症例を増やして検討したい。

2) 血栓症の治療および予防薬として抗 Xa 阻害薬を使用する際の有効な凝血学的モニタリングは未だ確立されていないが、Danaparoid においては凝固波形解析による凝血学的モニタリングが有用である可能性が示唆された。今後、モニタリングの精度を高めるため凝固波形解析に用いる最適な試薬について検討を進める必要がある。

**A. 研究目的**

1) 血栓症患者の遺伝子異常についての検討

日本人における先天性血栓性素因は、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)異常症が多く、これまでに多くの原因遺伝子変異が同定されている。しかし本邦における先天性血栓性素因の遺伝子異常に関するデータは決して十分とは言えず、特に血栓症患者における各遺伝子異常の発現頻度、各遺伝子異常と血栓症発症リスクとの関連性については未だ不明な点が多い。

また先天性血栓性素因の診断は主として各凝固制御因子の活性値および抗原量の測定により行われている。しかし生理的要因や治療の影響からこれらの活性値測定のみによる診断は容易ではないこともあり、確定診断のためには遺伝子検査が有用であるが、その検査体制が整っていないのが現状である。

本研究は血栓症患者を対象とし、先天性血栓性素因の3大疾患であるAT異常症、PC異常症、PS異常症の遺伝子検査を行い、遺伝子異常と血栓症発症との関連性について解析することを目的としている。

## 2) 抗 Xa 阻害薬使用時の有効な凝血学的モニタリングの検討

近年血栓症の治療および予防薬として抗 Xa 阻害薬が広く使用されるようになった。抗 Xa 阻害薬はトロンビンに対する直接的な阻害作用が少ないため出血の危険性が低いとされているが、出血性合併症は決して皆無とは言えない。しかしながら、従来の凝固時間法による薬効モニタリングは困難とされ、現時点で有効な凝血学的モニタリング法は確立されていない。そこで我々は、抗 Xa 阻害薬使用時の適切な凝血学的モニタリング法について検討するため、トロンビン生成能、凝固波形解析を用いて抗 Xa 阻害薬添加時の凝固能の変化について検討した。

## B. 研究方法

### 1) 血栓症患者の遺伝子異常についての検討

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 AT、PC、PS 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)。

### 2) 抗 Xa 阻害薬使用時の有効な凝血学的モニタリングの検討

健康成人 5 名から得られた乏血小板血漿(2 回遠心、1800g、15 分間)に各濃度の Danaparoid、Fondaparinux を添加し、APTT、トロンビン生成能、凝固波形解析より得られる最大凝固加速度を測定した。トロンビン生成能は、トロンビンの総生成量を表す ETP(Endogenous thrombin potential)で評価した。各薬剤添加時の凝固時間および ETP の変化率(投与後/投与前)を求め、それぞ

れの変動係数(CV)を比較した。次に各薬剤添加による ETP の変化と最大凝固加速度との相関関係について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に関しては、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された(承認番号 第 1210 号)。

## C. 研究結果

### 1) 血栓症患者の遺伝子異常についての検討

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。遺伝子異常を認めなかった 2 家系の内、1 家系は PS 欠損症を疑われた母子である。母親は他院で PS 活性値の低下から PS 欠損症と診断された。不育症のためアスピリン内服とヘパリン皮下注射を行い、妊娠が継続し分娩となった。児も PS 活性値 69%と軽度の低下を認めたが、母子とも PS 遺伝子解析で異常を認めず後天性の PS 低下症の可能性が高いと考えられた。もう 1 家系は脳梗塞を発症した乳児で、PC 活性値の低下を認めたが、遺伝子解析で異常を認めず、今後 PC 活性の経時的な追跡を行う予定である。

### 2) 抗 Xa 阻害薬使用時の有効な凝血学的モニタリングの検討

Danaparoid 添加により、APTT は濃度依存性に延長し、ETP は濃度依存性に低下した。両者の CV 値を比較すると、ETP の CV 値は APTT の CV 値に比べ大きい傾向が認められた。

Fondaparinux 添加による APTT の延長効果は極めて僅かであったが、ETP は濃度依存性に低下した。両者の CV 値を比較すると、ETP の CV 値は APTT の CV 値に比べ大きい傾向が認められた。

各薬剤添加時の ETP の変化率と最大凝固加速度の変化率の相関関係について検

討したところ、Danaparoid 添加時においては両者の間に有意な正の相関関係が認められた( $r=0.86$ ,  $p<0.01$ )。Fondaparinux においては、両者の間に有意な相関関係は認められなかった( $r=0.50$ ,  $p=0.06$ )。

## D. 考察

### 1) 血栓症患者の遺伝子異常についての検討

遺伝子解析を行った6家系の内4家系に先天性血栓性素因の遺伝子異常が認められた。これらの家族に対して、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、2家系においては凝固制御因子の低下を認めたものの、ダイレクトシーケンス法による遺伝子解析においてはその凝固制御因子の塩基配列に異常を認めなかった。凝固制御因子の活性値を経時的に測定し、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。

### 2) 抗 Xa 阻害薬使用時の有効な凝血的モニタリングの検討

ETP 変化率の CV 値はいずれの薬剤においても大きく、これは各薬剤のトロンビン生成能抑制効果には個人差が存在することを示唆する成績と考えられ、この個人差は出血性合併症の一因である可能性が考えられた。

Danaparoid 添加による最大凝固加速度の変化率は ETP 変化率と正の相関関係にあり、最大凝固加速度は Danaparoid 添加時の個々に異なるトロンビン生成能抑制効果を鋭敏に捉えうる検査法である可能性が示唆された。しかし、Fondaparinux においては同様の結果は得られず、今後凝固波形解析に用いる最適な試薬について検討を進めたいと考えている。

## E. 結論

先天性血栓性素因の正確な診断に遺伝子解析は非常に有用であった。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は今後症例を増やして検討したい。

抗 Xa 阻害薬使用時の有効な凝血的モニタリングの検討に関して、Danaparoid においては凝固波形解析による凝血的モニタリングが有用である可能性が示唆された。今後、モニタリングの精度を高めるため凝固波形解析に用いる最適な試薬について検討したい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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、65:808-812, 2012
- 2) 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、53:1067-1075, 2012
- 3) 足利朋子、山下敦己、武藤真二、長江千愛、秋田美恵子、鈴木典子、山崎哲、高山成伸、立浪忍、瀧 正志：ステロイドパルス治療家兎モデル実験における顕著なトロンビン生成能の上昇、血栓止血誌、23:571-579, 2012
- 4) 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
- 5) Hideaki Imamura, Yuko Akioka, Masashi Taki, Fumiko Terasawa, Nobuo Okumura, Motoshi Hattori: Successful living-related kidney transplantation in a boy with inherited dysfibrinogenemia. Pediatric Nephrology, 17: E161-E164, 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 Int. 55:267-71, 2013

- 7) 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) 瀧 正志:小児 DIC の新たな治療戦略、第 115 回日本小児科学会、2012.4
- 2) 足利朋子、山下敦己、武藤真二、長江千愛、瀧 正志:ステロイドパルス療法はトロンビン生成能を増加させる、第 115 回日本小児科学会、2012.4
- 3) Shinji Muto, Tomoko Ashikaga, Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Masashi Taki: Clinical experience with the medication of recombinant thrombomodulin to children with DIC in Japan. 25th Annual ASPHO (American Society of Pediatric Hematology Oncology) Meeting, 2012.5
- 4) Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Tomoko Ashikaga, Shinji Muto, Mieko Akita, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Masashi Taki: Analysis of anticoagulant effect of factor Xa inhibitors using thrombin generation assay in vitro. The 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2012.10
- 5) 山下敦己、長江千愛、足利朋子、武藤真二、秋田美恵子、山崎哲、高山成伸、瀧正志:L-asparaginaseによる凝固障害の発症機序、第54回日本小児血液・がん学会、2012.11
- 6) 武藤真二、長江千愛、足利朋子、山下敦己、瀧正志:小児 DIC に対する遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤の有用性、第54回日本小児血液・がん学会、2012.11
- 7) 足利朋子、長江千愛、山下敦己、秋田美恵子、武藤真二、瀧 正志:小児の各種疾患に対するステロイドパルス療法のトロンビン生成能に及ぼす影響、第54回日本小児血液・がん学会、2012.11
- 8) 富田 知世子、山下 敦己、足利 朋子、武藤 真二、長江 千愛、瀧 正志:急性壊死性脳症に合併した DIC に対し遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤が著効した幼児例、第54回日本小児血液・がん学会、2012.11
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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）

－ 総合研究報告書 －

分担研究報告書

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

平成 24 年度 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

研究協力者

川口 千晴	現東大寺福祉療育園	小児科
齋藤 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 智津子	奈良県立医科大学附属病院	中央臨床検査部

平成 25 年度 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

－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
齋藤 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24年度は血栓症治療でのワルファリン療法での安全な管理法を示した。平成25年度はプロテインC異常症を含めたPC/PS抗凝固制御系の評価に、プロトロンビン時間(PT)とHemosIL ThromboPathとを用いた効果的診断法を示した。

**A. 研究目的**

新生児は、それ以降の小児と比較し血栓症の発症リスクが高い。発症には新生児仮死や感染症、中心静脈カテーテル留置など新生児特有の要因がある。しかし、その病態には新生児から乳児への発達過程での抗凝固因子の産生低下が関与する。これら抗凝固因子の先天性欠乏症は、ホモ接合体やダブルヘテロ接合体では特異な電撃性紫

斑病を発症し早期発見に至るが、ヘテロ接合体異常や一過性の低下症では新生児期や乳児期での診断は容易でない。血栓症を発症する抗凝固因子にはアンチトロンビン(AT)、プロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)、第 V 因子 Leiden 異常などがある。我が国の血栓症の主な病因は AT、PC、PS のいずれかの抗血栓因子の低下が主に関与する。AT 活性は一般施設でも測定が可能であり、

AT 欠乏症では単独の血液製剤も使用が可能である。しかし、PC、PS は、一般施設での測定が容易でなく血栓性素因としての認識も低く、また、PC 欠乏症での治療製剤も先天性 PC 欠乏症にのみ活性化 PC 製剤があるが、多くは治療には新鮮凍結血漿 (FFP) が利用されている。一方、FFP の血液製剤の使用指針に FFP の抗血栓療法として、明確な指針等はない。本研究ではこれらを踏まえ、平成 24 年度では小児血栓症治療法へのワルファリン療法に関する研究を、平成 25 年度は PC/PS 抗凝固系の評価に HemosIL ThromboPath (ILJapan) の有用性と新たな新生児・小児での抗凝固系異常の効果的診断法について検討した。

## B. 研究方法

### 1. 平成 24 年度

新生児期の遺伝性出血症と小児のワルファリン療法に関する研究では本院循環器内科に通院中でワルファリン服用者の残余血 (30 例) を使用した。各種ビタミン K 依存性凝固因子 (VKDF) 量は、SYSMEX 社製各種 VKDF 欠乏血漿を用い、自動血液凝固測定装置で凝固活性を測定した。PIVKA-II は、協和メディックス社の CL PIVCAL test で測定した。PC 活性は、コアプレスタ 2000 で、テストチームプロテイン C (積水メディカル株式会社) で測定した。

### 2. 平成 25 年度

新生児期の遺伝性出血症と小児のワルファリン療法に関する研究—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) 投与基準設定のための研究—では、ワルファリン血 (5 例)、肝疾患血 (5 例)、新生児・小児の止血検査後の残余血 (28 例) を使用した。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 凝固制御系は ACLTOP CTS (ILJAPAN 社) による HemosIL ThromboPath を用い測定した。

## ThromboPath の測定原理

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

Thrombin 特異発色合成基質 50  $\mu$  L  
45 秒後 OD405nm で比色測定  
The Protac-Induced Coagulation Inhibition percentage (PICU%) = B-A/BX100

(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. ワルファリン服用では従来の PT-INR に加え、PIVKA-II が出血予防の有用な指標となりうること、また、ワルファリン服用時の血栓発症予防に PC 測定が重要であることを示した (平成 24 年度報告集)。

### 2. ThromboPath PICU% 基準値

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

PICU% 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

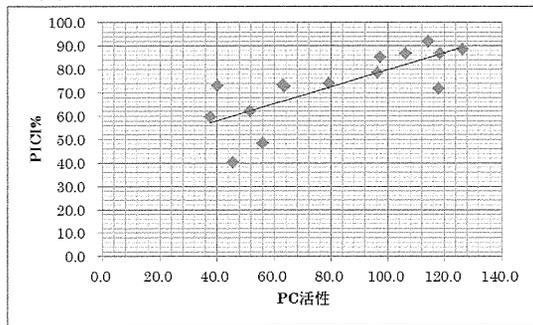
Protac 非存在下 Thrombin 産生量 (B)

	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)

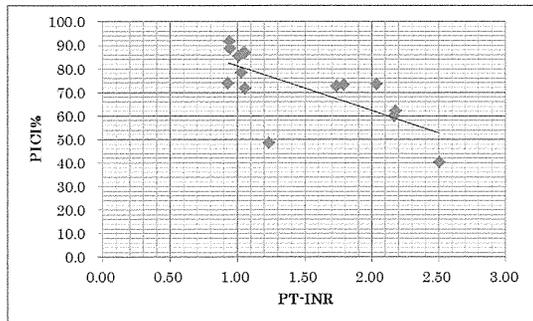
	mOD/min
健康成人 (n=5)	90.5 $\pm$ 18.2
ワルファリン血 (n=5)	137.4 $\pm$ 29.5
肝疾患 (n=5)	213.3 $\pm$ 74.6

全例での PC 活性と PICI%との関連



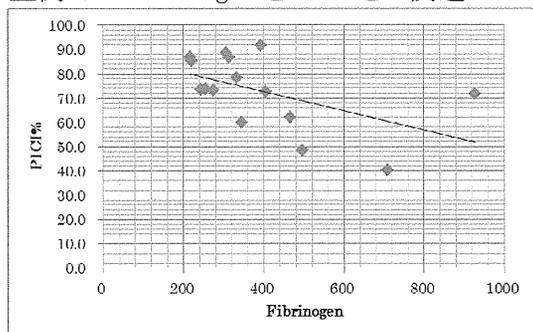
$r=0.7$  ( $\pm 0.7 \sim \pm 0.9$ :強い相関)

全例での PT-INR と PICI%との関連



$r=-0.71$  ( $\pm 0.7 \sim \pm 0.9$ :強い相関)

全例での Fibrinogen と PICI%との関連



$r=-0.65$  ( $\pm 0.4 \sim \pm 0.7$ :相関あり)

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)	91.9(58.1~98.3)

なお、凍結保存検体で、肝機能等の異常記載がない。

PC/PS 抗凝固系の異常例の内訳

A 施設 (n=147)	PCdef(14)、PSdef(11)、 FVLeiden(50)、Combuned(38)、LA(34)
B 施設 (n=103)	PCdef(19)、PSdef(32)、 FVLeiden(26)、Combuned(16)、LA(10)

C 施設 (n=32) PCdef(7)、PSdef(19)、  
FVLeiden(5)、Combuned(1)、LA(0)

(例数) LA:lipus Anticoagulant.

PC/PS 抗凝固系の異常例の PICI%値 %

A 施設 (n=147)	59.0(11.8~83.3)
B 施設 (n=103)	70.2(19.9~95.3)
C 施設 (n=32)	72.9(48.9~89.1)

結果 2: 自験例での解析から 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。Fibrinogen とも弱い相関がみられたことから、本検査が FVIII の増加でも PICI%の低値がみられること(Toulon P et al Thromb Res 124:137-143,2009)

Fibrinogen が Acute Phase Reactant でもあることから、炎症を伴う DIC 等のマーカーとなることも示唆された。また、Protac 非存在下での Tissue Factor による Thrombin 産生も健康成人に比較し、ワルファリン血、肝疾患で有意に低値を示した。したがって、PICI%での血栓症評価には、VKDF の評価も考慮する必要がある。

3. 小児の ThromboPath の PICI%値

PICI%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

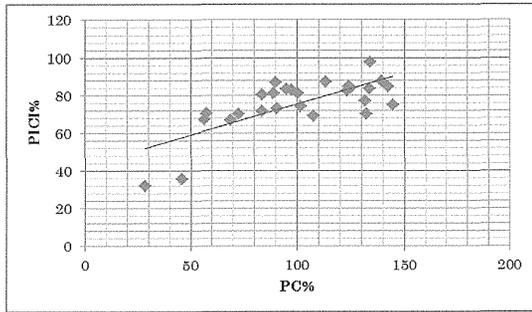
Protac 非存在下 Thrombin 産生量 (B)

	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

Protac 存在下 Thrombin 産生量 (A)

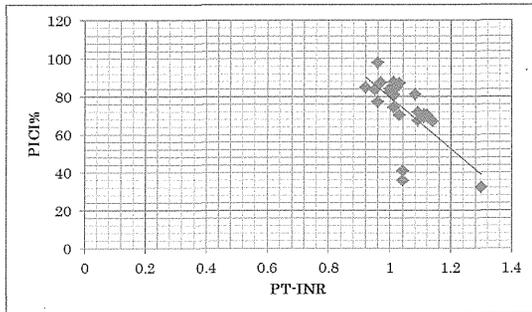
	mOD/min
新生児 (n=3)	333.6 ± 44.8
乳児 (n=6)	185.4 ± 26.9
1 歳 (n=8)	204.8 ± 44.9
2 歳 (n=5)	136.7 ± 36.9
3 歳 (n=6)	120.3 ± 13.6

#### 4. PC%とPICI%との関連



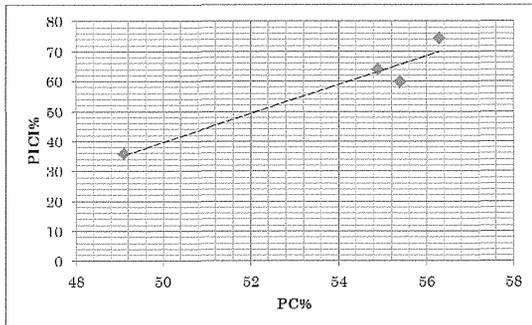
$r=0.73$  ( $\pm 0.7 \sim \pm 0.9$ :強い相関)

#### 5. PT-INRとPICI%との関連



$r=-0.65$  ( $\pm 0.4 \sim \pm 0.7$ :強い相関)

#### 6. ワルファリン服用時のPC%とPICI%との関連



$r=0.96$  ( $\pm 0.9 \sim \pm 1.0$ :強い相関)

#### D. 考察

新生児期は血液凝固系では肝由来のVKDFの産生低下やビタミンK欠乏に伴う異常蛋白(プロトロンビンではPIVKA-II)が出現することに加え、抗凝固系ではATおよびVKの依存性のPCおよびPSの産生低下とPIVKA-PC、PIVKA-PSが出現する。すなわち、血液凝固系、抗凝固系が発達過程であり、そのバランスが障害されると容易に出血症や血栓症を発症する。出血症ではVKDFではPTやヘパプラスチンテスト、PIVKA-II

などの診断検査法が確立しており、血栓症ではATのみ一般検査として測定が可能である。しかし、PC/PS凝固制御系はスクリーニングが容易でなく、新生児から乳児期ではPC、PSの効果的診断法は確立されていない。そのため、新生児・小児の血栓症発症の診断や治療法への対応は十分でない。平成24年は小児血栓症治療法の抗凝固療法であるワルファリン使用時の安全な使用法を確立するためにワルファリン使用時のPT-INR、PIVKA-II、抗凝固因子のPCについて報告した。平成25年度は、新生児・小児の血栓症の効果的診断法の確立と治療法の一つである新鮮凍結血漿投与の基準を設定するために、新生児・乳幼児期でのPC活性と、PC/PS抗凝固系のグローバルな新たな検査法であるHemosIL ThromboPathの特性について検証した。その結果、以下の結果を得た。本検査は被検血漿内のPCを蛇毒成分のProtacで一旦活性化させ、被検血漿内のPC/PS抗凝固系のPC活性と相関を示したことから有用な検査法であるが、新生児・乳児期ではPTやワルファリン血でも相関とも相関し、凝固系、本検査がトロンビン形成での評価法であることから、とりわけVKDFの影響を受けることから、PC/PS抗凝固系のスクリーニングには、凝固系指標のPT等との組み合わせが重要であると考えられた。今回被検例数が少なく基準値として十分ではないが、およその目安を示すことができた。今後さらに、PT等を組み合わせたCut-Off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。また、今回、被検検体が少ないが成人でも同様の結果を示したことから、本検査の成人での血栓症の診断時にも、その評価法の参考になると思われる。しかし、問題点として、測定量として被検検体が $10\mu\text{L}$ と微量での測定が可能であるが、その一方、測定時のDead spaceが大きく、新生児・小児への応用にはこの測定時のDead spaceの改良が望まれる。また、今後の展望としてPT等ThromboPathを組み合わせることで、FFP等の使用指針を示すことも今後可能と思われた。

## E. 結論

新生児・乳児期の血栓症は、成人領域と比較しても、その効果的診断法および治療法が依然確立されていない。本研究を通じ、効果的診断法ならびに治療法の方角性を示すことができた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 高橋幸博 今日の治療指針 (第7版)  
ビタミンK欠乏症  
医学書院 (出版予定)
- 2) 高橋幸博 小児科診療増刊号 (77 巻増刊号)  
特集：小児の治療指針 新生児メレナ  
診断と治療社 (出版予定)。

### 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4F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：小児のワーファリン治療
- 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34回日本血栓止血学会  
(内山真一郎会長)  
日時：平成24年6月7日—9日  
場所：ハイアット・リーゲンシー  
①低酸素性虚血性脳症に伴うDICへのトロンボモジュリンの使用経験と血液凝固系についての検討
- 4) 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 of ワルファリン止血管理への臨床応用の可能性について
- 5) 第57回日本未熟児新生児学会  
(近藤裕一会長)  
日時：平成24年11月25日—27日  
場所：ホテル日航熊本、くまもと県民コウリュウパレア、鶴屋ホール  
①ワルファリン療法とPIVKA-II

## G. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

－ 総合研究報告書 －

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 独立行政法人国立成育医療研究センター 教育研修部長  
研究所 臨床研究教育部 部長  
総合診療部小児期診療科医長 血液内科医長

**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）を含む小児血栓症の全国調査成績を報告する。また、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についても報告する。

**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**

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、アンケートを発送した。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。

さらに、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）

当施設の倫理委員会の審査を経た上で、「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。個人情報の保護のために、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。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、先天性栓友病で有意に多く見られた ( $p < 0.0001$ )。

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

当院単独の調査結果では、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。

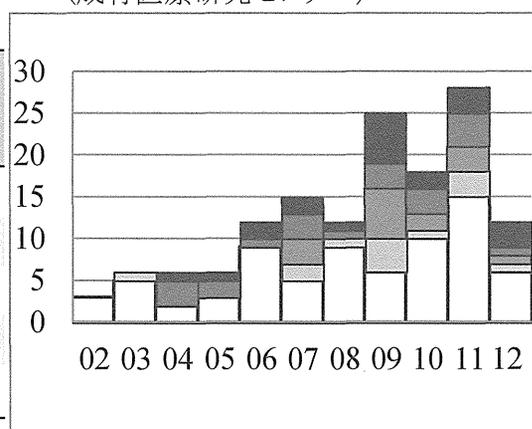
#### D. 考察

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。再発例は先天性栓友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に加え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について報告した。

#### 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- $\gamma$  in a patient with dominant partial interferon- $\gamma$  receptor 1 deficiency. Clin Immunol, (in press 2014)
  - 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ラント陽性・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) 石黒 精: 出血傾向・凝固障害. 小児科研修ノート第2版, 診断と治療社, 東京 (印刷中)
- 5) 石黒 精: ITP/血友病での急性出血. 当直医のための小児救急ポケットマニュアル, 辻 聡, 小穴慎二, 石黒 精など(編), 中山書店, 東京 (印刷中)
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Kemmotsu Y, Saji T, Kusunoki N, Tanaka N, Nishimura C, Ishiguro A, Kawai S: Serum adipocytokine profiles in Kawasaki disease. Mod Rheumatol, 22(1): 66-72, 2012.
- 17) 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, 49(4): 489-494, 2012.
- 18) 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, 中舘尚也, 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.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

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 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 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

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

## 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
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	311-7
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
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
石村匡崇、大賀正一	血友病性偽腫瘍		血液症候群Ⅱ	日本臨牀社	東京	2013	555-6
土居岳彦、大賀正一	Glanzmann型血小板無力症(タイプⅠ)		血液症候群Ⅱ	日本臨牀社	東京	2013	420-3
瀧本智仁、大賀正一	タイプⅡ血小板無力症		日本臨床別冊「血液症候群Ⅱ」	日本臨牀社	東京	2013	424-8
大賀正一	小児科特集 3. 感染症と血液疾患		感染症Today		東京	2013	5-6
石黒 精	ITP/血友病での急性出血	辻 聡, 小穴慎二, 石黒 精など	当直医のための小児救急ポケットマニュアル	中山書店	東京		印刷中
石黒 精	出血傾向・凝固障害	五十嵐 隆など	小児科研修ノート第2版	診断と治療社	東京		印刷中
田中康子 石黒 精	貧血	辻 聡, 小穴慎二, 石黒 精など	当直医のための小児救急ポケットマニュアル	中山書店	東京		印刷中
石黒 精	出血傾向	松井 陽, 横谷 進, 石黒 精, 奥山虎之など	小児検査実践マニュアル	診断と治療社	東京	2013	Apr-62
生田泰久 石黒 精	血小板減少症	松井 陽, 横谷 進, 石黒 精, 奥山虎之など	小児検査実践マニュアル	診断と治療社	東京	2013	269-72
千葉 剛 石黒 精	血栓症	松井 陽, 横谷 進, 石黒 精, 奥山虎之など	小児検査実践マニュアル	診断と治療社	東京	2013	277-81
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	

高橋幸博	Hageman trait (第XII因子欠乏症)		血液症候群III— その他の血液疾 患を含めて— 第2版	日本臨床社	東京	2013	
------	------------------------------	--	---------------------------------------	-------	----	------	--

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
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
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, Kusuvara K, Hara T	Differential transmission and postnatal outcome in triplets with congenital cytomegalovirus infection.	Pediatr Development Pathol	15(2)	151-5	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
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
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
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
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 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
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
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
Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T, on behalf of the Japan Childhood Thrombophilia Study Group.	Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood.	Pediatr Int	55(3)	267-71	2013
Doi T, Ohga S, Ito N, Ishimura M, Suga N, Nomura A, Takada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Hara T	Limited renal prophylaxis in regular plasmatherapy for heritable ADAMTS13 deficiency.	Pediatr Blood Cancer	60(9)	1557-8	2013
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		in press	2013
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
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		in press	
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- $\gamma$ in a patient with dominant partial interferon- $\gamma$ receptor 1 deficiency.	Clin Immunol		in press	
Mamemoto K, Kubota M, Nahai A, Takahashi Y, Kamamoto T, Minowa H, Yasuhara H	Factors associated with exclusive breastfeeding in low birth weight infants at NICU discharge and the start of complementary feeding.	Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition		in press	2013