

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

血栓塞栓症家系の遺伝的素因に関する研究

～ 小児における抗凝固因子欠乏症の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)及びアンチトロンピン(AT)欠乏症患者の遺伝子解析を行った。研究班発足後、全国より小児血栓症および疑い(家系内に血栓症あり)例の解析を行い、PC 欠乏症 23 家系、PS 欠乏症 11 家系および AT 欠乏症 4 家系の解析を終了した。小児例は *PROC* 変異 11 名(全て発症 ホモ2、複合ヘテロ5、ヘテロ4)、*PROS1* 変異3名(発症 ホモ1 ヘテロ2) および *SERPINC1* 変異 4 名(全て未発症ヘテロ)を同定した。PC 活性が低い *PROC* 変異のない患児を 12 名同定した。PC 欠乏症患児 15 名(65%)は新生児であり、PS 欠乏症患児はすべて 10 歳以上であった。これまでに集積された国内小児遺伝性 PC 欠損症患者 25 名(遺伝性 18 名、他 7 名)に相当する症例数を 2 年間に診断した。小児期に発症する遺伝性血栓症を効率的に診断するため、上記 3 因子活性と遺伝子解析結果を検討し、0-日齢 90、日齢 91-2 歳、3-6 歳および 7 歳以上の 4 群の年齢区分で活性値を設定すると、効率的なスクリーニングが行える可能性を示した。新生児の PC 欠損症、学童以降の PS および AT 欠損症が小児期発症の主要な遺伝性血栓症であることが示された。発症年齢と臨床像の特徴から、小児血栓症の診療ガイドラインを作成することが必要である。

A. 研究目的

3大遺伝性血栓症であるPS、PC及びAT欠乏症の小児における疫学は明らかでない。日本人成人ではPS欠乏症が最も頻度の高い遺伝性血栓性素因である。日本人小児では私たちの後方視的研究から、PC欠乏症の頻度が重要であることを示唆したが、極めて稀なためその全体像が把握できていない。新規診断小児例の家族解析を進め、各因

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頻度と臨床的特徴を検討した。

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・ダイアグノスティクス)を用

いて各々測定した。AT活性はエルシステム・AT（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・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(#232-02, #448-00)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。

統計解析は、JMP ver8.0 (SAS Institute)を使用して行った。

2. 新規診断例の家系解析

本研究班設立後の2年間に全国より依頼された、小児PC欠乏症による血栓症を疑われた非血縁27家系の20歳未満の27患者(2未発症者を含む)の相談を受け血栓性素因スクリーニング(APSなど後天性も含む)とともに遺伝子解析を行った。またPS欠乏10家系とAT欠乏4家系の小児とその両親を対象に、この血栓性素因解析を行った。

3. スクリーニングのための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. 3因子活性値によるスクリーニング

小児の3因子活性スクリーニングの方法について、各活性下限値を検討した。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。成人の解析結果から小児の各因子活性低下を年齢別に定義したが、その後症例の集積とともに、3か月までの新生児から乳児早期におけるPC

およびPS活性値が重要であり、再定義の必要性があると考えられた。よって、表1のようにスクリーニング下限値を設定した。発症時の消費性凝固障害とビタミンK欠乏によるPCおよびPS活性への影響から、とくにPC/PS活性比を考慮して、今後2012年4月以降の新規診断例には遺伝子解析を広く行う方針とした。

表1. 年齢別各因子活性の下限値の定義

年齢	PC	PS	AT
0-3か月	<45% (a)	<42% (a)	<52% (b)
3か月-2歳	<64% (c)	<51% (c)	<52% (b)
3-6歳	<64% (c)	<51% (c)	<68% (c)
7-20歳	<75% (d)	<60% (d)	<80% (d)

成人下限活性値(PC 75%, PS 60%, AT80%)のa:60%, b:65%, c:85%およびd:100%未満に相当する活性値

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1)。

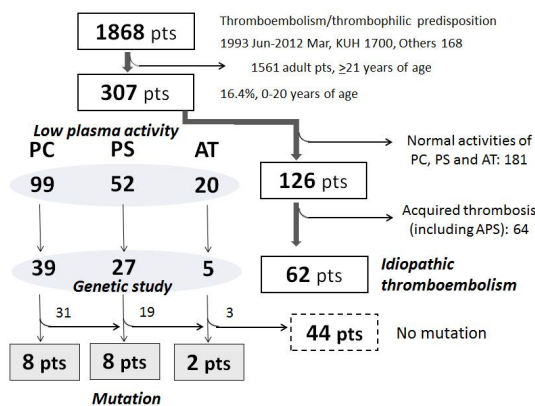


図1. 2011年度までの小児血栓性素因解析

PROC変異患児の75%は2歳未満、PROS1変異の75%は7歳以上で、SERPINC1変異

は2名とも3歳以上であった。PC異常は4名が複合ヘテロ接合で、4名はヘテロ接合であった。4名は同時にPS活性も低下していた。PROS1変異は2名が複合ヘテロ(PS徳島)で、6名はヘテロ(2名PS徳島)であった。7名は同時にPC活性も低下していた。AT異常は2名ともヘテロであった。PC異常例は2歳未満に頭蓋内病変、PSかAT異常例の多くは、7歳以上に頭蓋外静脈血栓症で発症していた。

2. PC欠損症例(2012年以降)

解析の終了した23名の臨床的背景とPC活性、PS活性、PROC変異の有無および両親の解析結果を表2に示す。PROC変異を11名に同定した。うち1名(14歳)を除く10名は全て発症例であった。変異はホモ接合体2、複合ヘテロ接合体5およびヘテロ接合体4で近親婚は唯一の外国人家系(トルコ人)のみであった。新規変異はなかった。PC欠損症23家系のうち13名は日齢7までの早期新生児発症、2名は新生児発症であった。低PC活性だがPROC変異のない患児を12名同定した。変異を有する患児の家族解析の結果、患児の*de novo*発症はなく、両親のどちらかに変異が確認された。電撃性紫斑病は3名のみでいずれも頭蓋内病変を発症していた。残りはそのほとんどが出血梗塞などの頭蓋内病変であった。変異の部位にhot spotはなかった。電撃性紫斑病に特異的な遺伝子型はなく、明らかな遺伝子型と表現型の相関は視られなかった。末端壊死を来した例にも低PC活性ながら変異のない例を確認した。

10歳まで明らかな血栓を呈していないPROC複合ヘテロ変異の男児は、母(16歳発症の深部静脈血栓症)とともに変異を同定した。この患児は症候性てんかんを有していた。父は推定ヘテロ変異と考えられ現在解析中である。このPROC複合ヘテロ変異の男児はPC活性が27%と比較的保たれていたが、母が16歳で深部静脈血栓症(DVT)を発症していた。今後思春期にかけて血栓発症のリスクを予想しカウンセリングを行った。

3. PS欠損症例(2012年以降)

PS欠損例は活性値低下から10家系の母

子を中心に解析した(表3)。20歳未満は5例であった。PROS1変異は3名を同定し、いずれも10歳以上に発症していた。17歳で深部静脈血栓症を発症した男児はPROS1ホモ変異接合体であった。血縁のない両親は血栓症は未発症でPROS1ヘテロ変異を有していた。23歳で肺梗塞を発症したPROS1ヘテロ変異の男性を診断した。この母はこのヘテロ変異を有する未発症者で、健常弟にもこの変異はなかった。PROS1遺伝子解析を行った不育症の母に変異例はなかった。確認された変異は全て既報告であった。PROS1変異のなかった1名にPlasminogen Tochigiを同定した。

表3. 小児・周産期PS欠乏症の解析例(2012-13)

家系	発症年齢(歳)	性	症状および家族歴	PROS1 変異
1	1	男	未発症 父がPS 変異による血栓症	なし
2	1.4	男	不育症 PS 活性低下の母の児	なし
	43	母	不育症	なし
3	12	女	IEを契機に見えられた PS 家系	ヘテロ
4	17	男	DVT両親未発症ヘテロ	ホモ
5	23	男	肺梗塞 母が未発症ヘテロ変異と判明	ヘテロ
6	25	女	不育症	なし
7	31	女	分娩後左下肢静脈血栓症	なし(PLG 栃木)
8	33	女	妊娠中のPSPC 活性の異常乖離	なし
9	35	女	不育症	なし
10	40	女	不育症 母方祖父系家族性	なし

4. AT欠損症例(2012年以降)

AT欠損例は6家系11名の遺伝子解析を行った。10名はSERPINC1変異のヘテロ接合体者であった。小児は6名のうち5名は血栓未発症児、もう一名は肝移植後の児であったが末梢血由来DNAには、父に同定したSERPINC1変異は認められなかった。父は肝移植のドナーとなった後に血栓症を発症していた。成人は5名で1名の未発症以外は、静脈欠損塞栓症(VTE)を発症していた。

表4. 小児・周産期AT欠乏症の解析例(2012-13)

家系	発症年齢	性	症状および家族歴	SERPINC1 変異
1	3 歳	女(娘)	父より肝移植後	なし
	34 歳	男(父)	DVT	ヘテロ
2	3 歳	女(娘)	未発症 AT 活性低下	ヘテロ
	42 歳	女(母)	未発症 AT 活性低下	ヘテロ
3	4 歳	女	川崎病	ヘテロ
4	10 歳	男	未発症血栓家系	ヘテロ
5	27 歳	女	初産 DVT	ヘテロ
6	母	女	DVT	ヘテロ
	双生児	姉	未発症	ヘテロ
		弟	未発症	ヘテロ
	母の父	男	DVT	ヘテロ

表2. 新規診断小児PC欠乏症23例(2012-13)

年齢	性	周産期情報	初発症状	PC 活性	PS	PROC 変異	両親の解析
日齢0	男	37 週 3038g Ap 6/8	大脳白質に広範囲	<10%	34%	複合ヘテロ	両親各ヘテロ
日齢0	男	39 週 2978g Ap 5/7	臍帯血栓、肺高血圧、多囊胞脳軟化	46%(8か月)	94%	なし	
日齢0	女	34 週 1296g Ap8/9	脳実質内出血	17%	43%	なし	
日齢0	男	36 週 2810g Ap3/5	新生児仮死 哺乳不良	11%	43%	なし	
日齢2	男	38 週 2750g Ap 8/9	先天性水頭症、多発性脳梗塞	21%	42%	ヘテロ	父ヘテロ
日齢2	男*	詳細不明	電撃性紫斑、頭蓋内、硝子体出血	4%	freePS 74%	ホモ	両親ヘテロ
日齢2	男	38 週 2938g 仮死なし	頭蓋内出血、両網膜下出血	<10%	未検	複合ヘテロ	両親ヘテロ
日齢2	女	38 週 3225g Ap6/9	無呼吸、左 MCA 梗塞	23%	46%	なし	
日齢4	男	37 週 2048g Ap 8/9	脳実質内多発出血、左下肢血栓症	17%	67%	複合ヘテロ	両親各ヘテロ
日齢6	女	25 週 818g、Ap2/5	脳室内出血→右下肢末端壊死	45%	67%(抗原)	なし	母正常 PC 活性
日齢6	男	正期産 仮死なし	視床出血(低体温けいれん)	29%	45%	なし	
日齢6	男	38 週	在胎 34 週頃に水頭症			なし(PS変異なし)	
日齢7	男	37 週 2502g Ap7/9	無呼吸遷延、脳梗塞	27%	52%(抗原)	なし	両親活性正常
新生児	男	新生児	電撃性紫斑、頭蓋内	11歳	Warfarin 中	ホモ	両親推定ヘテロ
新生児	男	詳細不明	新生児脳室内出血	<10%		複合ヘテロ	
7か月	男	胎児期脳梗塞	脳梗塞後右不全麻痺	44%	異常なし	ヘテロ	父ヘテロ
7か月	男	なし	右上肢麻痺 陳旧性脳梗塞	50%	未検	なし	
1歳	男	なし	脳梗塞	43%	58%	ヘテロ(PS変異なし)	父ヘテロ
2歳	女	なし	乳児 ALL 治療中肺小動脈多発血栓	37%	51%	なし(AT変異なし)	
7歳	女	不明	血栓症	63%	46%	なし(PS変異なし)	
10歳	女	なし	胆道閉鎖,PDA,VitK 投与後低 PCPS	36%	57%	なし(PLG 栃木)	
10歳	男	39 週 3752g 異常なし	症候性てんかん	27%	73%	複合ヘテロ	母 DVT ヘテロ
14歳	男	なし	未発症	39%	90%	ヘテロ	家族歴有り

* 日本人以外

D. 考察

本研究班設立後2年間に、私たちが設立までにほぼ10倍以上の期間に網羅的に検索した国内報告小児遺伝性PC欠損症患者18名(遺伝子解析による変異同定は9名: Hae mophilia 2013)に相当する23名を見出し、11名にPROC変異を同定した。さらに12名は変異がないことを確認した。

PC欠損症は新生児例が65%をしめた。両親の解析からこの変異例には、解析した範囲内でde novo発症はなかった。PC欠乏症は新生児例を発端として、血栓リスクのあるPC欠損症両親の発見に繋がった。小児PC欠乏症の臨床像としては電撃性紫斑病よりも頭蓋内出血・梗塞が多いことも明らかになった。これは、今回の前向き研究が私たちの研究班設立までの後ろ向き研究を立証したことになる。一方、PC-Nagoyaなどの特定の遺伝子型が増えず、非血縁者家系にもホモ変異が確認された点は予想外の結果であった。

これまでの結果から全体の25%に変異のないPC活性単独低下例があることが想定されていたが、今回はこれがほぼ半数に達した。このことから、PROC変異のない単独PC欠乏症の存在がより明確となり、想定された頻度よりも高いことが示唆された。これは、今回3か月未満の活性値によるスクリーニングを厳しく再設定しながらも、遺伝子解析を広

く行ったためであろう。

一方、PS欠乏症とAT欠乏症の小児期発症血栓患者は極めて少なく、発症例の臨床像は、成人DVTの早期発症型であった。変異例はほぼ全例に家族歴を有していた。PS活性の低い不育症の母にPROC変異が認められる頻度は、日本人一般集団の推定変異保有率から高くないことが伺われた。

E. 結論

小児遺伝性血栓症は、新生児頭蓋内病変発症型であるPC欠乏症と小児発症型成人病型のPSおよびAT欠乏症に分けることができる。この臨床的特徴から、遺伝性血栓症スクリーニングを小児期から行い、診断指針を作成することが必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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
- 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* 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) 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 plasmotherapy for heritable ADAMTS13 deficiency. *Pediatr Blood Cancer* 60(9):1557-8, 2013
- 5) 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)
- 6) 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
- 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 hemophilia A patient with high-titer inhibitor. *Haemophilia* 18(3):e75-7, 2012
- 8) Kitajima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Yoshida T, Kusahara K, Hara T: Differential transmission and postnatal outcome in triplets with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Development Pathol* 15(2):151-155, 2012
- 9) 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
- 10) Uchiumi T, Tanamachi H, Kuchiwaki K, Kajita M, Matsumoto S, Yagi M, Kanaki 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
- 11) Fujita Y, Satoh S, Sugitani M, Yumoto Y, Fukushima K, Wake N: Clinical utility of augmentation index as a new parameter of peripheral circulation in human fetuses. *Early Hum Dev* 89(8):601-5, 2013
- 12) 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
- 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* 19:1358-62, 2012
- 14) 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* 285:377-85, 2012
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 大賀正一：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「新生児血栓症」pp. 印刷中, 日本産婦人科新生児血液学会編集 2013
- 18) 大賀正一：小児期に発症する遺伝性血栓症～プロテインCの重要性～日本小児血液・がん学会推薦総説 日本小児科学会雑誌117巻10号 1538-44, 2013
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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2012; 22:S91-2
- 22) 石村匡崇、大賀正一：血友病性偽腫瘍「血液症候群」pp. 555-56, 日本臨牀社 2013
- 23) 土居岳彦、大賀正一：Glanzmann型血小板無力症(タイプ)「血液症候群」 pp. 420-423, 日本臨牀社 2013
- 24) 瀧本智仁、大賀正一：タイプ 血小板無力症 日本臨牀別冊「血液症候群」 pp. 424-428, 日本臨牀社 2013
- 25) 大賀正一：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)の効果的診断法と治療管理法の確立に関する研究 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究研究事業)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)の効果的診断法と治療管理法の確立に関する研究 代表研究報告書 平成23年度 総括分担研究報告書 1-8, 2012
- 26) 康東天、落合正行、福嶋恒太郎、浦田美秩代、栢森裕三、大賀正一：血栓塞栓消化系の遺传的素因に関する研究～周産期領域におけるスクリーニングと遺伝子解析～厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究研究事業) 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)の効果的診断法と治療管理法の確立に関する研究 分担研究報告書 平成23年度 総括分担研究報告書 11-13, 2012
- 27) 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) 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 小児の血栓症～感染症と止血機構のかかわり～セミナー3 基礎から臨床へ 日常診療を深める最新知見 第23回日本外来小児科学会 福岡市, 2013年8月31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) 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, 広島市, 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, 広島市, 2013.
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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 2012.
- 13) 大賀正一 小児の血栓性素因 ~ Protein C欠乏症を中心に ~ 第399回日本小児科学会福岡地方会, 特別講演, 福岡市, 2012.
- 14) 大賀正一 小児の血栓症 ~ Protein Cを中心に ~ 第8回 阪神ヘモフィリア研究会, 特別講演2, 神戸市, 2012.
- 15) 大賀正一 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. 第115回日本小児科学会, 福岡市, 2012
- 16) 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, 横浜市, 2012.
- 17) 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, 横浜市, 2012.
- 18) 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, 北九州市, 2012.
- 19) 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, 福岡市, 2012.
- 20) 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.
- 21) 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, 福岡市, 2012.
- 22) 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, 津市, 2012.
- 23) 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, 津市, 2012.
- 24) 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
- 25) 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