

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

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。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 欠損症、妊娠初期に脳梗塞の既往のある妊婦、血小板増多症合併妊婦をハイリスク妊娠として設定して、妊娠・分娩経過および新生児経過を厳重にフォローした。その結果、1080 名中 8 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。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。血栓性さらなる検討症例の集積が必要である。母体の血栓性疾患と新生児の遺伝性血栓症との関係を明らかにするためには、大規模なコホート調査を行う必要があるものと考えられる。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

平成 22 年から平成 25 年までに宮崎大学で管理した重症妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延児の母体、先天性アンチトロンビン 低下症、深部静脈血栓症および脳梗塞の既往のある妊婦、血小板増多症合併妊婦を対象に、凝固線溶系検査値の変動を調べた。また、一部の妊婦のプロテイン C、プロテイン S 活性測定した。ハイリスク妊婦から出産した児については、出生時の所見集め、血栓症の発症の有無について

経過を追った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

同期間に、1080 例の妊婦を当大学で管理した。その内、本研究の対象となる妊婦は、先天性 AT 低下症 (n=1)、重症 PIH (n=1)、重症 IUGR 母体 (n=1)、脳梗塞の既往もしくは妊娠初期の脳梗塞発症の既往をもつ妊婦 (n=3)、分娩直前に D-ダイマー 8.25 µg/ml と高値を示し、下肢エコーで膝静脈に下肢の静脈血栓が疑われた妊婦と血小板増多症合併妊婦の合計 8 名であっ

た。これらの妊婦の内 6 名に対して、プロテイン C およびプロテイン S の活性値と抗原量を測定した。脳梗塞の既往のある妊婦 1 名、深部静脈血栓が疑われた妊婦、血小板増多症合併妊婦については、プロテイン C およびプロテイン S の活性値と抗原量を測定しなかったが、児の予後を厳重にフォローした。

プロテイン C およびプロテイン S の活性値と抗原量の結果を、表 1 に示す。先天性 AT 低下症 (No.1)、重症 PIH (No.2) および妊娠初期に脳梗塞を発症した妊婦 (No.4) にお

いて、プロテイン S の活性および抗原量の低下を認めた。一方、重症 IUGR 母体においては、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。

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 (%)
1	AT 低下症	29	88	102	29	61
2	重症 PIH	27	81	74	34	38
3	重症 IUGR	21	70	81	96	86
4	脳梗塞 (妊娠初期)	29	137	130	32	50
5	脳梗塞 (妊娠前)	9	NA	93	104	84
6	深部静脈血栓症	38	D-ダイマー 8.25 µg/ml		NA	NA

NA;未測定

D. 考察

我々の施設で管理した 1080 名中 8 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なコホート調査を行う必要があるものと考えられる。

E. 結論

重症妊娠高血圧症、AT 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。母体の血栓性疾患と新生児の遺伝性血栓症との関係を明らかにするためには、大規模なコホート調査を行う必要があるものと考えられる。

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