

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 HUS 1 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。

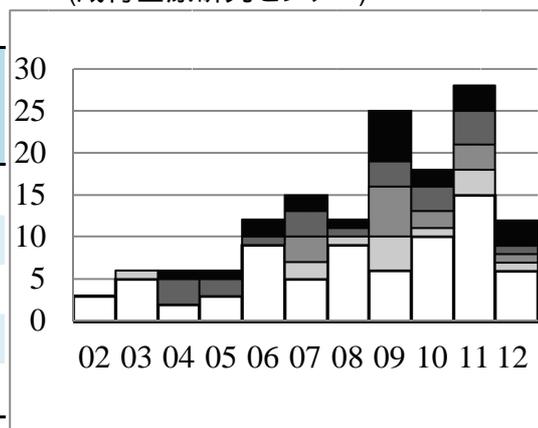
D. 考察

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

1. 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- in a patient with dominant partial interferon-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ーント陽性・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 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