

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「新生児・小児における特発性血栓症の診断、予防および治療法の確立に関する研究」
－ 分担研究報告書 －

小児遺伝性栓友病のスクリーニングに関する研究 ～ 小児・周産期領域における3大抗凝固因子の遺伝子解析 ～

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
市山 正子	国立病院機構 九州医療センター 小児科

研究要旨

日本人小児における遺伝性血栓性素因（栓友病）の効果的スクリーニング法を確立するため、小児期発症のプロテイン S (PS)、プロテイン C (PC) 及びアンチトロンビン (AT) 欠乏症患者の表現型（活性値と臨床症状）と遺伝子型を解析した。2014 年は PC 欠乏 22 家系、PS 欠乏 4 家系および AT 欠乏 2 家系に遺伝子解析を行った。PROC 変異は複合ヘテロ 1 名、ヘテロ 2 名と変異なし 8 名、PROS1 変異は複合ヘテロ 1 名と変異なし 2 名、SERPINC1 変異はなし 1 名を確認した。PROC 複合ヘテロ変異は新生児電撃性紫斑病と頭蓋内出血梗塞を、ヘテロ変異の 2 名（日齢 16, 4 歳）は感染に伴って発症した脳静脈洞血栓であった。PC 欠乏として解析した 70% 以上は新生児（胎児期も含む）発症の頭蓋内病変であった。2011 年秋より集積した研究班の PC 欠乏症の遺伝子診断例は 37 名に、うち変異確定者は 13 名（44%）となった。年齢別 3 因子活性の下限基準値を定義し、20 歳以下の栓友病疑い 306 例を年齢層別に検討した。0 - 2 歳と 13 - 15 歳における低 PC 活性児の割合（各 45%、44%）は他の 2 因子活性の低下した児の割合（5 - 17%）より有意に高かった。7 - 12 歳の低 PC 活性児は低 PS 活性児の数と同じ割合（19%）で低 AT 活性児のそれ（1%）より有意に高かった。特発性血栓症と診断した 62 名における年齢層別患者割合は 3 因子間で異なり、PC 欠損症では 0 - 2 歳が 44% と最多をしめこの群に PROC 変異を 6 名同定し、PS 欠損症では 7 - 12 歳が 33% と多くこの群に PROS1 変異を 4 名同定した。3 因子が低活性であった各年齢層に同定された変異患児の割合には差がなかったため、この各年齢層に定義した下限基準値の有用性が示唆された。今後、さらに新生児における低 PC 活性の下限値について、同時測定による PS 活性比から検討する必要がある。

A. 研究目的

自然抗凝固因子であるプロテイン S (PS)、プロテイン C (PC) 及びアンチトロンビン (AT) の欠損症は遺伝性血栓性素因のうち、最も血栓塞栓症を発症するリスクが高い。日本人には、海外で高頻度だが当該リスクはより低い血液凝固第 Ⅲ 因子ライデン (FVL) とブ

ロトロンビン多型 (PT variant) がない。そのため日本人成人では PS 欠乏症が最も頻度の高い遺伝性血栓性素因である。これまで日本人小児では PC 欠乏症の頻度が高いことを示し、この発症様式が成人と異なることを示してきたが、稀少疾患であるため分子及び臨床疫学情報に乏しい。家族解析を進め、

新規診断例を集積し、各因子活性から小児期においても、効果的なスクリーニングができる方法を検討した。

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・ダイアグノスティックス)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 3500xL Genetic Analyzer(ライフテクノロジーズジャパン)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 $\pm 2SD$ 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、必要に応じて遺伝カウンセリングを行った。

2. 新規診断例の家系解析

全国より研究班に診療に関する相談を受けた小児期発症栓状病疑い患者とその家系について、抗リン脂質抗体症候群などの続発性血栓症・凝固障害を除外し、PC, PS及びATの活性測定と遺伝子解析を行った。これまでの解析から、生後3か月までのとくにPCおよびPS活性値は再定義の必要性があると考えられたため、遺伝子解析の対象については、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活性への影響も考慮し、とくにPC/PS活性比(0.5)を目安として積極的に解析を行った。

2011年秋に本研究班の前身から行ってきた症例の集積を行った。また、2011年までに行ってきた後方視的症例を再検討し活性値からのスクリーニング案を提示した。

C. 研究結果

1. PC, PS及びAT欠損症例

2014年は、PC欠乏の診療に関して22家系、PS欠乏およびAT欠乏に関してそれぞれ4家系と2家系の相談を受けた。このうち3因子低下から、遺伝子解析に至った数はそれぞれ17、3および1検体であった。PC欠乏患児のうち、*PROC*変異を3名(複合ヘテロ変異1、ヘテロ変異2)に同定し、8名にエクソンとその近傍に変異のないことを確認した。PS欠乏家系に1名の*PROS1*変異を同定し、2名には変異のないことを確認した。*SERPINC1*変異家系には、1名に変異なしを確認した。

この*PROS1*変異は36歳の母で、3回目の妊娠を契機にPS活性低下と臨床診断され、今回の確定診断後に脳静脈洞血栓症が疑われて精査加療を要することになった。彼女の児3名は今後解析を予定している。この母は非妊娠時の血漿PS活性が10%と低く、複合ヘテロ接合変異(ex6.927A>G p.K196Q [PS-Tokushima], int14.2212-1G>A[splicing acceptor site])が同定された。このintron 14のsplicing acceptor site異常は新規変異であった。不妊症もなく今回発症までの妊娠分娩歴はG3P3で、不育症も明らかな血栓塞栓症も経験していなかった。

2. PC欠損症例

2014年に診療相談を受けたPC欠損家系において現在まで解析中を含む20歳未満23名の発症様式、PC及びPS活性、*PROC*変異の解析結果を表1に示す。17名(74%)は1生月までに起こった頭蓋内病変により本症を疑われた。この新生児例のうち5名(29%)は胎児期発症が示唆された。この新生児発症例のうちPC/PS活性比が <0.5 を呈した3名と <0.5 の2名いずれにも変異なしを確認した。変異を認めた3名のうち2名のPC/PS活性比は <0.5 であったが、1名は0.85と高かった。電撃性紫斑病で発症した1名は複合ヘテロ接合変異を有し頭蓋内出血・梗塞が先行していた。ヘテロ変異の2名(16生日と4歳)は、それぞれ術後、重症RSV肺炎後に脳静脈洞血栓症を発症していた。

表1. 新生児及び小児PC欠乏症解析例 (2014)

年齢	性	周産期情報	初発の状況	PC・PS 活性(年齢)	PROC 変異	両親の解析
11日 新生児		胎児発症	側脳室拡大、脳梗塞、下垂体出血	42% 64%		
1月 男		胎児発症	左脳室拡大(34週)と新生児脳梗塞	24→85% 53→104%(1歳)		父母(PC77,89%,PS97,PS)
3歳 女		胎児発症	胎児期脳梗塞(左MCA領域)	41% 85%(2月)	なし	
4歳 女		胎児発症	出血性梗塞(孔脳症)と新生児DIC	27% 36%(1日)	なし	
3歳 男		胎児発症	出血性梗塞によるWest症候群	16% 69%(9月)	なし	
1歳 女		29週,1096g	出生時臍帯内血液凝固	34% 82%		
1日 女		29週,874g	日齢0左出血性梗塞	17% 34%		
25日 男			新生児DIC(重症), MD-twin1	13% 48%	なし	
5日 女			新生児DIC, MD-twin2	25% 39%	なし	
7日 女			日齢3のくも膜下・脳室内出血	19%	なし	
2月 女		38週,2640g	新生児 Poland 症候群	30% 70%		
5月 男			日齢7左脳室内出血	24% 83%(27日)		
16日 新生児 男			日齢7左脳室内出血(Ⅲ度)	24% 83%(27日)		父母(PC77,97%,PS89,71%)
26日 男		30週,1086g	日齢10脳炎と静脈洞血栓症	36% 56%(28日)		
1歳 男			脊髄髄膜瘤術後に静脈洞血栓症	14% 51%	ヘテロ変異	
1歳 男			電撃性紫斑病,頭蓋内出血	<5% 86%	複合ヘテロ	父母兄ヘテロ(PC54,65,51%)
4歳 男		異常なし	晩期循環不全	22% 41%	未	
9歳 女			紫斑あり(一過性抗リン脂質抗体)	42%		
13歳 男			敗血症に伴う電撃性紫斑病		なし	
			母PC欠損症疑いで未発症	32%(2月)→84%		
			RSV肺炎後の上矢状静脈洞血栓	62% 73%	ヘテロ変異	父ヘテロPC83% PS112%
			DVT(総腸骨大腿静脈)と肺血栓塞栓	139% 116%		
			TIA右不全麻痺	46% 76%	なし	

3. 年齢別3因子活性値によるスクリーニング

これまでの症例集積をもとに20歳未満の各年齢別に設定した3因子活性下限値(表2)の有用性について検討した。

表1. 年齢別各因子活性の下限値の定義

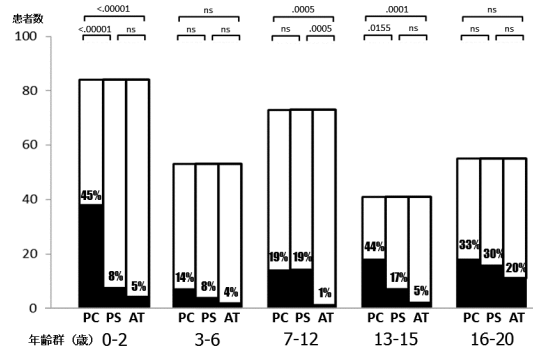
年齢	PC	PS	AT
0-3か月	<45% (a)	<42% (a)	<52% (b)
3か月-2歳	<64% (c)	<51% (c)	<52% (b)
3-6歳	<64% (c)	<51% (c)	<68% (c)
7-20歳	<75% (d)	<60% (d)	<80% (d)

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

血栓性素因解析を受けた20歳までの306名のうちPC, PS及びAT活性低下を122名に確認した。このうち二次性要因を除外して“特発性血栓症”と診断された62名にそれぞれ遺伝子解析を行い18名に変異を同定した。

この血栓性素因解析対象者の各年齢群における血漿3因子活性低下者の割合を図1に示す。0-2歳が84名と最も多く、7-12歳が73名とこれに続いた。0-2歳と13-15歳ではPC活性低下者の割合が、他の2因子低下者の割合に比し高かった(図1)。7-12歳におけるPC活性低下者はPS活性低下者と同じ19%で、AT活性低下者(1%)より多かった。

図1. 血栓性素因のうち低PC, PS及びAT活性児の割合

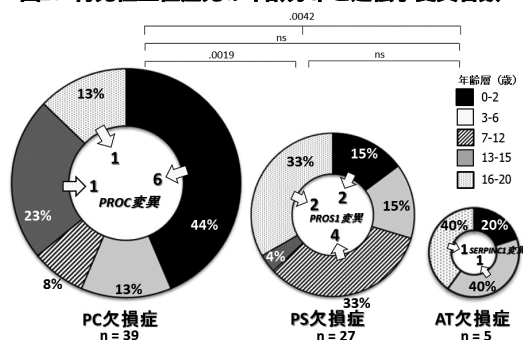


次に3因子解析を行った特発性血栓症(62名)のPC, PS及びAT欠損症患者の年齢層の分布を図2に示す。患者数はPC(39), PS(27), AT欠損症(5)の順に多かった。年齢層の割合は、PC欠損症では0-2歳(44%)が最も高く、7-12歳(23%)がこれに続いた。PS欠損症では7-12歳と16-20歳が各33%とが最も高かった。AT欠損症では13-15歳と16-20歳が各40%と最も高かった。年齢層の割合の分布は、PC欠損症とPS欠損症では異なり、また3欠損症間でも異なっていた。

変異同定者は、PC欠損症では0-2歳が6名と最も多く、PS欠損症では7-12歳が4名と最も多かった。この年齢層別の変異者数の分布は統計学的に有意な差に至らなかった。

また、各年齢層に同定された変異者の割合の分布はPC欠損症とPS欠損症の間で有意差はなかった。AT欠損患者は少なく、他の2因子との適切な比較解析は行えなかった。

図2. 特発性血栓症児の年齢分布と遺伝子変異者数



にAT欠損症では13-15歳と16-20歳が各40%と最も高かった。年齢層の割合の分布は、PC欠損症とPS欠損症では異なり、また3欠損症間でも異なっていた。

D. 考察

今回私たちが2014年に検討した小児遺伝性血栓症疑い例を発端とした解析は28家系であった。その約80%はPC欠損症で、さらにその3/4は新生児発症であった。これには、胎児発症例が約30%をしめ、現在も遺伝子解析を継続中である。

この1年間の解析でも、小児遺伝性血栓症は新生児PC欠損症患者が大多数を占める、発症様式は頭蓋内出血・梗塞、脳静脈洞血栓症による頭蓋内病変でこれが電撃性紫斑病に先行する、胎児発症が一定数ある、ヘテロ変異者は手術侵襲、感染などの誘因を契機に新生児期をこえて、ischemic stroke (脳静脈洞血栓症を含む)などの血栓塞栓症を起こす、ことが示された。この成人と明確に異なる臨床像は、“小児・新生児PC欠損症”を血栓性素因ではなく“栓友病”の疾患概念で捉える臨床的重要性を提示するものである。

本研究班では積極的な遺伝子解析を実施し、効率的な遺伝子スクリーニングを行うために設定した活性下限値の有用性を評価した。年齢を層別化して行った検討では、2歳までの乳児期と中学生におけるPC低下患

児の割合が有意に高く、それがいずれの年齢層でも約半数弱にみられること、そして小学生の患児にはPCとPS低下がATより多く、いずれも約20%にみられること、が明らかとなった。さらに、この基準値を用いたとき、変異患者数の活性低下患者数に占める割合(変異同定率)のばらつきが年齢層間で確認されなかった。このことは、この活性値で判断した低下患者数に応じて、変異者が確認されることを示す。つまり、活性下限値のスクリーニング効率の有用性を示唆することになる。

変異者の絶対数は、PROC変異では0-2歳が6名と最多、PROS1変異では7-12歳が4名と最多で、当該年齢層の活性低下者にしめる変異保有者の割合は35%と44%であった。血栓塞栓症の成人に現在の基準値でスクリーニングするとPS活性低下の約半数に変異が確認される。このことは7-12歳のPS低下患者を今回のように成人の活性値でスクリーニングしてもよいことが示唆される。0-2歳児に設定したPC活性下限値は35%と有る程度の有用性が証明されたが、成人(あるいは7歳以上のPS活性下限値)と同程度の約50%のスクリーニング効率を持たせるにはさらに工夫が必要であることを示す結果であろう。

0-2歳群のPC活性の基準値設定には、表1に示すとおり、新生児の生理的活性上昇率を考慮しなくてはならない。新生児特有の発症誘因(仮死など)、また1歳までの活性上昇速度のばらつき(成熟のslow starter)などを明らかにする必要がある。また、表1の結果から、変異検出率を高めるPC/PS活性比の設定にはとくに2週未満の健常検体との十分数の比較検討が必要であることが伺われた。

E. 結論

小児遺伝性血栓症は、頭蓋内病変で発症する新生児PC欠乏症と7歳以降の若年発症成人型PS欠損症あるいはAT欠損症に分けた疾患概念として捉える必要がある。新生児発症PC欠乏症のperinatal strokeにおける重要性を明らかにするため、今後も症例集積を重ね、本症の効率的診断法を確立することが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Kenji I, Ohga S, Kotaro F, Wake N, Tagichi T, Hara T: Survival and neurodevelopmental outcome of preterm infants born at 22-24 weeks of gestational age. *Neonatology* 105(2):79-84, 2014
2. Yamamura K, Takada H, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, Takimoto T, Ishimura M, Morihana E, Ohga S, Hara T: Early progression of atherosclerosis in children with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *Rheumatology* 53(10):1783-7, 2014
3. Hoshina T, Nakashima Y, Sato D, Nishii E, Nishio H, Nakagata 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* 20(2):128-30, 2014
4. Matsuoka W, Yamamura K, Uike K, Nagata H, Ohga S, Hara T: Tachyarrhythmia-induced cerebral sinovenous thrombosis in a neonate without cardiac malformation. *Pediatr Neonatol* 55(5):412-3, 2014
5. Maeba S, Hasegawa S, Shimomura M, Ichimura T, Takahashi K, Motoyama M, Fukunaga S, Ito Y, Ichiyama T, Ohga S: Successful treatment of corticosteroid with antiviral therapy for a neonatal liver failure with disseminated herpes simplex virus infection. *Am J Perinatol* 2014 (in press)
6. Okada S, Hasegawa S, Suzuki Y, Matsubara T, Shimomura M, Okuda M, Ichiyama T, Ohga S: Acute pericardial effusion representing the TNF- α -mediated severe inflammation but not the coronary artery outcome of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 29:1-6, 2014
7. 大賀正一、落合正行、石黒精、高橋幸博、瀧正志、嶋緑倫、金子政時、福嶋恒太郎、康東天 小児新生児血栓症研究班：「遺伝性血栓症：小児期における診断と治療の問題点」。日本小児血液がん学会雑誌 2015 (印刷中)
8. 大賀正一：新生児の血栓止血異常症：血友病と栓友病。日本未熟児新生児学会雑誌 2015 (印刷中)
8. 大賀正一：第15章「血液・腫瘍性疾患」

播種性血管内凝固症候群 disseminated intravascular coagulation (DIC). 今日の小児治療指針第16版 2014 (印刷中)

2. 学会発表

1. Ochiai M, Matsushita Y, Kusuda T, Ichiyama M, Kitajima J, Inoue H, Tanaka K, Ihara K, Ohga S, Hara T: Blood chemistry and hematology reference intervals in preterm or low birth weight infants at birth. PAS and ASPR Joint Meeting 2014 May 3-6, 2014, Vancouver, Canada
2. Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Tanaka K, Matsunaga Y, Kusuda T, Inoue H, Ishimura M, Takimoto T, Koga Y, Hotta T, Kang D, Hara T: Genetic screening of protein C, protein S and antithrombin deficiency in pediatric thromboembolism. Pediatric Academic Societies (PAS) and Asian Society for Pediatric Research (ASPR) 2014 Joint Meeting, May 3 - 6, 2014. Vancouver, British Columbia, USA
3. Shimomura M, Ichimura T, Kittaka S, Mizutani M, Hasegawa S, Ohga S: Siblings with atypical HUS experienced in our hospital. Pediatric aHUS forum in Yamaguchi 2014, December 3, 2014, Ube, Yamaguchi, Japan
4. 大賀正一：プロテインC欠損症～早期診断と治療～第62回 日本輸血・細胞治療学会総会 共催セミナー 5 奈良市、2014年5月15日
5. 大賀正一：新生児の血栓症と血栓性素因 第24回日本産婦人科・新生児血液学会 ランチョンセミナー 横浜市、2014年6月13日
6. 大賀正一、茨聡、樺山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋大二郎、高橋幸博、瀧正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡、日本産婦人科・新生児血液学会新生児DIC診断・治療指針作成ワーキンググループ。新生児DICの診断と治療 新しい指針の提案 補充療法の適応 第24回日本産婦人科・新生児血液学会 シンポジウム 横浜市、2014年6月13日
7. 長江千愛、茨聡、大賀正一、樺山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋大二郎、高橋幸博、瀧正志、西久保敏也、水上尚典、白幡聡、日本産婦人科・新生児血液学会新生児DIC診断・治療指針作成ワーキンググループ。新生児DICの診断と治療-新しい指針の提案 新生児DICに対する遺伝子組

換えトロンボモジュリン製剤の使用指針.
第24回日本産婦人科・新生児血液学会 シンポジウム 横浜市、2014年6月13日

8. 高橋大二郎, 茨聡, 大賀正一, 樺山知佳, 河井昌彦, 川口千晴, 沢田健, 高橋幸博, 瀧正志, 長江千愛, 西久保敏也, 水上尚典, 白幡聡, 日本産婦人科・新生児血液学会新生児DIC診断・治療指針作成ワーキンググループ. 新生児DICの診断と治療-新しい指針の提案 アンチトロンピン製剤の再評価. 第24回日本産婦人科・新生児血液学会 シンポジウム 横浜市、2014年6月13日

9. 川口千晴, 高橋幸博, 茨聡, 大賀正一, 樺山知佳, 河井昌彦, 沢田健, 高橋大二郎, 瀧正志, 長江千愛, 西久保敏也, 水上尚典, 白幡聡, 日本産婦人科・新生児血液学会新生児DIC診断・治療指針作成ワーキンググループ. 新生児DICの診断と治療-新しい指針の提案 新生児DICの診断基準(案) 第24回日本産婦人科・新生児血液学会 シンポジウム 横浜市、2014年6月13日

10. 大賀正一: 小児の血栓症と血栓性素因 ~ 感染と止血のかかわり ~. 第194回倉敷小児科専門医会 特別講演. 倉敷市、2014年7月23日

11. 大賀正一: 血友病と栓友病 ~ 診断と治療の問題点 ~. 第76回日本小児科学会宮崎地方会 特別講演. 宮崎市、2014年9月14日

12. 大賀正一: こどもの血栓症 ~ 血栓性素因を考える ~. 宇部市小児科医会セミナー 宇部市 2014年9月16日

13. 大賀正一: 止血異常 小児診療のピットフォール. 第34回山口県小児外科研究会 特別講演 山口市 2014年9月25日

14. 大賀正一: 新生児の血栓止血異常症 第59回日本未熟児新生児学会・学術集会 教育講演 松山市 2014年11月11日

15. 大賀正一: 血栓症とその遺伝性素因 ~ 栓友病の早期診断をめざして ~. 第25回山口血液疾患研究会 特別講演 山口市 2014年11月17日

16. 大賀正一: 小児の血栓性素因 ~ 感染と免疫の関わりから ~. 第66回中国四国小児学会 教育講演 高知市、2014年11月22日

17. 大賀正一: 遺伝性血栓性素因 ~ こどもと家族を守る ~. 第14回和歌山Hemophilia Network 特別講演 和歌山市、2014年12月6日

18. 松岡若利, 鵜池清, 永田弾, 山村健一郎, 平田悠一郎, 李守永, 賀来典之, 馬場晴久, 中山秀樹, 大賀正一, 原寿郎: 発作性上室性頻拍による心原性ショックの後に

発見された新生児脳静脈洞血栓症の1例 第24回日本産婦人科・新生児血液学会 横浜市、2014年6月13日

19. 市山正子, 中村有香里, 落合正行, 石村匡崇, 楠田剛, 浦田美秩代, 堀田多恵子, 康東天, 大賀正一, 原寿郎: 胎児水頭症から診断された先天性プロテインCヘテロ接合体欠損症の新生児例. 第24回日本産婦人科新生児血液学会 横浜市、2014年6月13日

20. Nishimura A, Miyamoto S, Takada K, Satomi R, Matsumura Y, Terauchi M, Kajiwara M, Ohga S, Enomoto K, Ohta M. A congenital protein C deficiency boy who developed cerebral venous thrombosis after steroid therapy. 第76回日本血液学会学術集会 大阪市、2014年10月31日

21. Sekiya Y, Okuno Y, Muramatsu H, Oifati I, Kawashima N, Narita A, Wang X, Xu Y, Hama A, Fujisaki H, Toshihiko I, Hasegawa D, Kosaka Y, Sunami S, Ohtsuka Y, Ohga S, Takahashi Y, Kojima S, Shimada A. JAK2, MPL, and CALR mutations in children with essential thrombocytopenia. 第76回日本血液学会学術集会 大阪市、2014年10月31日

22. 落合正行, 金城唯宗, 高畑 靖, 岩山真理子, 安部 猛, 井原健二, 大賀正一, 福嶋恒太郎, 加藤聖子, 田口智章, 原寿郎: 在胎週数22 - 24週で出生した早産児の死亡率、罹患率と予後 ~ 2000年から2010年までの単施設での比較 ~. 第67回九州小児科学会 大分市、2014年11月22-23日

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし