

母体の血栓性素因スクリーニングによる新生児血栓症の早期診断

研究分担者 金子政時 宮崎大学医学部大学院看護学研究科周産期分野 教授

研究要旨: 母体の血栓性疾患のリスク因子から特発性小児血栓症児およびその家系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。平成 26 年に総合周産期母子医療センターで管理された妊婦を対象とした。妊娠合併症として、重症妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延児、母体合併症・既往として、深部静脈血栓症、脳梗塞、その他血栓性疾患、家族歴として、2 親等以内の脳梗塞等の血栓性疾患を有する妊婦をハイリスク妊婦として捉え、必要に応じてプロテイン C、プロテイン S の活性および抗原量、アンチトロンビン 活性を測定した。さらに、ハイリスク母体から出産した児の出生時の所見収集と血栓性疾患の発症に関して経過を追跡した。その結果、リスク因子を有する妊婦 35 名(13.6%)が抽出されたが、その中から特発性小児血栓症児およびその家系の特定には至らなかった。さらに症例を集積していくと同時に、今後は、胎盤組織所見で Fetal vessel thrombosis のみられた児の予後も追跡していく予定である。

A. 研究目的

ヘテロ変異を有する両親の多くは未発症であるが、妊娠を契機に血栓症を引き起こすことも考えられる。そこで、母体の血栓性疾患のリスク因子から特発性小児血栓症児およびその家系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 26 年に宮崎大学附属病院産婦人科で管理した妊婦を対象とした。妊娠合併症として、重症妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延児の母体、母体合併症および既往として、深部静脈血栓症、脳梗塞、その他血栓性疾患、家族歴として、2 親等以内の脳梗塞等の血栓性疾患を有する妊婦をハイリスク妊婦として捉え、必要に応じてプロテイン C、プロテイン S の活性および抗原量、アンチトロンビン 活性を測定した。さらに、ハイリスク母体から出産した児の出

生時の所見収集と血栓性疾患の発症に関して経過を追跡した。

(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、必要性がある場合は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、本人同意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、257 例の妊婦を当大学病院で管理した。この内、双胎 19 組(二絨毛膜二羊膜性双胎 7 組、一絨毛膜二羊膜性双胎 11 組、一絨毛膜一羊膜性双胎 1 組)、品胎 1 組を含んでいる。妊婦および新生児の臨床背景を表 1 に示す。

表 1. 母体・新生児の背景

年齢(歳)	32 (18-46)
分娩週数(週)	38 (22-41)
初産婦数	125
経膣: 帝切	122 : 135
出生体重(g)	2702(480-4172)

注: 数値: 中央値(最小値 - 最大値)

妊娠合併症として、重症妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延児の母体、母体合併症および既往として、深部静脈血栓症、脳梗塞、その他血栓性疾患、家族歴として、2 親等以内の脳梗塞等の血栓性疾患をリスク因子として、母集団から抽出した。

表 2. リスク因子

リスク因子	対象数
妊娠合併症	8
重症妊娠高血圧腎症	5
胎盤早期剥離	3
母体既往・合併症	4
脳梗塞	2
抗 SS-A 抗体陽性	1
AVM	1
2 親等以内の家族歴	5
脳梗塞	4
心筋梗塞	1(兄)
胎児・新生児	24
子宮内胎児発育遅延	24

注: 複数のリスク因子保有例あり。

表 2 に示すようなリスク因子を持つ妊婦 35 名(13.6%)を抽出した。

次に妊娠中のプロテイン C、プロテイン S の活性および抗原量、アンチトロンビン 活性について検討した。

表 3. 妊娠中の検査値

	AT	PS 抗原量	PS 活性	PC 抗原量	PC 活性
1	94	42	28	133	105
2	NA	46	28	107	79
3	NA	47	41	111	82
4	NA	51	14	128	104
5	96	52	38	97	80
6	NA	63	45	136	107
7	NA	64	15	113	91
8	NA	69	45	96	84
9	NA	69	56	143	122
10	NA	80	48	128	102
11	91	83	NA	96	NA
12	102	95	97	87	82
13	81	NA	NA	NA	NA
14	82	NA	NA	NA	NA
15	85	NA	NA	NA	NA
16	102	NA	NA	NA	NA
17	85	NA	NA	NA	NA
18	86	NA	NA	NA	NA
19	102	NA	NA	NA	NA
20	78	NA	NA	NA	NA
21	104	NA	NA	NA	NA
22	93	NA	NA	NA	NA
23	104	NA	NA	NA	NA
24	75	NA	NA	NA	NA

35 名中 24 名に、妊娠中のプロテイン C、プロテイン S の活性および抗原量、アンチトロンビン 活性のいずれかの検査が施行されていた。妊娠中に異常値を示した妊婦においても、妊娠後には正常値を示した。

35 名の妊婦の児の予後を1ヶ月健診まで嚴重にフォローした結果、頭蓋内出血等のエピソードはみられなかった。

D. 考察

我々の施設は、宮崎県の総合周産期医療センターであり、県内のハイリスク妊婦・ハイリスク新生児の管理を行っている。そのような施設において特発性小児血栓症児およびその家系のスクリーニングを母体に係る複数のリスク因子から試みた。リスク因子を有する妊婦は全体の約14%であった。今回の検討では、その中から特発性小児血栓症児およびその家系の特定には至らなかった。この原因として、本疾患の希少性、児のフォロー期間の短さがあるものと思われる。

宮崎県においては、県内の2次・3次周産期施設の母体および新生児を担当する医師からなる死亡・神経学的予後不良症例に関する症例検討会を年に2回開催している。この中でも、特発性小児血栓症児およびその家系が疑われる症例はなかった。

全ての母体および新生児を対象としたスクリーニングは非効率的であると考えられるが、我々の方法の妥当性も今回の検討では、明らかにはできなかった。

今後の方針として、継続してハイリスク母体をリストアップしていく予定である。また、ハイリスク母体の胎盤の組織学的所見で、fetal vessel thrombosisの所見を得られることがある。この所見のみられる児の中に予後不良症例がある。この点にも注目して、今後検討症例を増やしていく予定である。

E. 結論

特発性小児血栓症児およびその家系のスクリーニングを母体に係る複数のリスク因子から試みた。リスク因子を有する妊婦は全体の約14%であった。今回の検討では、その中から特発性小児血栓症児およびその家

系の特定には至らなかった。

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