

201510010A

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

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大賀 正一

平成28(2016)年3月

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

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大賀 正一

平成 28 (2016) 年 3 月

目次

| | | |
|------|---|----|
| I. | 班員・研究協力者名簿 | 1 |
| II. | 総括研究報告書 | |
| | 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 | 5 |
| | 大賀 正一 | |
| III. | 分担研究報告書 | |
| 1. | 小児期発症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 ～ 康 東天、落合 正行、福嶋 恒太郎、大賀 正一、内海 健、 堀田 多恵子、井上 裕文、市山 正子 | 19 |
| 2. | 新生児のプロテインC活性基準範囲の作成 落合 正行、市山 正子、石村 匡崇 | 25 |
| 3. | 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 金子 政時 | 28 |
| 4. | 血栓症の診断における包括的凝固機能検査の臨床的応用の基礎検討 嶋 緑倫、野上 恵嗣、橋本 直樹、松本 智子、荻原 健一 | 31 |
| 5. | 血栓症患者の遺伝子異常についての検討 瀧 正志、山下 敦己、森 美佳、長江 千愛 | 34 |
| 6. | 凝固検査標準化および診断法の開発 ～ 新生児・小児の血漿中抗凝固能の測定法の開発 ～ 高橋 幸博、中川隆志 | 36 |
| 7. | プロテインC欠乏症に脳死肝移植が成功したわが国最初の例 石黒 精 | 39 |

| | |
|---|----|
| 8. 新生児期に発症する遺伝性栓友病の臨床像と予後 | 42 |
| ～ 両アレル変異の症例と神経学的後遺症児の後方視的解析 ～ | |
| 井上 裕文、大森 啓充、浦田 美秩代、堀田 多恵子、大賀 正一、康 東天 | |
| IV. 診断ガイドラインおよび重症度分類（新生児・小児） | 49 |
| 大賀 正一、康 東天、嶋 緑倫、落合 正行、福嶋 恒太郎、金子 政時、 高橋 幸博、瀧 正志、石黒 精 「新生児・小児血栓症研究班」 | |
| V. 指定難病診断ガイドライン案（新生児から成人まで） | 53 |
| 森下 英理子、大賀 正一、津田 博子 | |
| VI. 新生児 DIC に対する補充療法 | 61 |
| VII. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 67 |
| VIII. 研究成果の刊行物・別刷 | 73 |

I. 班員・研究協力者名簿

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班

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 等 | 職 名 |
|-----------|-------|---------------------------------|------|
| 研 究 代 表 者 | 大賀 正一 | 山口大学大学院医学系研究科 小児科学分野 | 教 授 |
| 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 |
| | 嶋 緑倫 | 奈良県立医科大学小児科学 | 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 | 福岡市立こども病院 産科 | 科 長 |
| | 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 |
| | 高橋 幸博 | 奈良県立医科大学病院・総合周産期母子医療センター | 教 授 |
| | 瀧 正志 | 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院・小児科 | 教 授 |
| | 石黒 精 | 独立行政法人国立成育医療研究センター 教育研修部血液内科 | 部 長 |
| 研 究 協 力 者 | 吉良龍太郎 | 福岡市立こども病院・感染症センター 小児神経科 | 科 長 |
| | 本荘 哲 | 独立行政法人国立病院機構福岡病院・小児科 | 医 長 |
| | 白幡 聡 | 北九州八幡東病院 | |
| | 池ノ上 克 | 宮崎大学 | 学 長 |
| | 大森 啓充 | 独立行政法人国立病院機構柳井医療センター・小児科 | 診療部長 |
| | 井上 裕文 | 山口大学大学院医学系研究科 小児科学分野 | 助 教 |

II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者 大賀 正一 山口大学大学院医学系研究科・小児科学 教授

研究要旨

新生児・小児領域の血栓症における遺伝性素因を効率的に診断して適切な治療管理法を確立するため、日本人成人でも血栓発症リスクが最も高い Protein C(PC)、Protein S(PS) 及び Antithrombin(AT) 欠損症を中心に、全国からの症例を集積して解析を継続した。

1) 新規発症例の集積

2015 年は新規 20 家系の 25 検体を解析し、*PROC* 変異 5 名（複合ヘテロ 1、ヘテロ 4）、*PROSI* 変異 2 名、*SERPINC1* 変異 1 家系を同定した。PC 異常は新生児に加えて感染を契機に発症する小児例を同定した。PS および AT 異常の新生児発症例も同定した。*PROC* 複合ヘテロ変異の母親が妊娠 25 週に発症し、同ヘテロ変異を有する早期産児は脳室内出血を発症した。周産期に初発する 3 因子欠損症母児が効率よく診断され集積された。

2) 小児期発症遺伝性血栓症の効果的診断法

研究班で昨年策定した年齢別の各因子活性下限値を用いて遺伝子解析のスクリーニングを行った。各因子活性下限を 0-3 か月、3 か月-3 歳、3 歳-6 歳にわけて設定し、小学生以上 20 歳までは成人と同じ下限値を用いた。解析した PC 異常 14 名中、変異 5 名 (36%)、PS 異常 9 名中、変異 2 名 (22%)、AT 異常 1 家系 3 名であり、成人域ほどではないが効率よく診断された。しかし、新生児 PC 遺伝子変異例の検出が十分でなく、とくに 10 日までの判別法の開発が必要であることが明らかとなった。早期産児は凝固検査の評価が難しく、多施設共同で基準値設定の標準化を行うとともに、新規活性測定法、新生児の基準値と過凝固の評価について検討を継続した。また、長期療養児のスクリーニングではまだ変異者を見いだせていない。

3) 診断基準と重症度分類と治療管理に関して

「新生児・小児における遺伝性栓友病の診断基準」と「重症度分類」、さらに成人までを含めた指定難病診断基準を作成した。治療管理に関しては新生児 DIC に対する補充療法を策定したが、血栓性素因を有する場合の特異的治療管理法の提言には至っていない。PC 欠損症の根治療法としての肝移植療法の 2 例目が成功した。新生児発症例の長期的治療管理についてさらなる継続解析と情報収集が必要である。

新生児・小児期発症における栓友病診断の指針はわが国でのエビデンスを確立して策定することができた。一方、診療に関する具体的ガイドラインと治療管理法に関する指針を確立するにはこの稀少疾患の早期診断体制を整えて、本研究を継続推進することが必要である。

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 |
| 嶋 緑倫 | 奈良県立医科大学小児科学 | 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 | 助教講師 |
| 福嶋恒太郎 | 福岡市立こども病院産科 | 科長 |
| 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 |
| 高橋 幸博 | 奈良県立医科大学病院・総合周産期母子医療センター | 教授 |
| 瀧 正志 | 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院・小児科 | 教授 |
| 石黒 精 | 独立行政法人国立成育医療研究センター・教育研修部血液内科 | 部長 |

A. 研究目的

小児の血栓症は稀とされてきたが、新生児医療や心臓外科手術の進歩などを背景に、近年先進国で増加している。海外では、リスクの高いAntithrombin(AT)、Protein C(PC)及びProtein S(PS)欠損症を小児期に診断する意義が強調され始めた(Blood 2012;120:1510)。わが国でも成人の解析が進み治療法も進歩した。一方、新生児・小児の血栓症診断は難しく治療管理法も確立していない。私たちは重症感染に伴うPCヘテロ変異の血栓小児例(Eur J Pediatr 2009;168:673)を見出し、日本人小児血栓症の分子疫学と臨床像を明らかにした(Haemophilia 2013;19:378, 日児誌 2013;117:1538)。①患者は新生児とAYA(adolescent and young adult)世代に多い、②特発性と診断された新生児・乳児にはPC欠乏症が、AYA世代にはPS/AT欠乏症が多い、③水頭症、頭蓋内出血、新生児仮死、腎不全など成人と異なる発症様式を呈する、ことを国内外に発信した(Pediatr Int 2013;55:267, 5th EAHF 2013)。一方、新生児特有の後天性因子も示唆され、多彩な臨床像から早期診断法を確立するにはさらに症例集積が必要であることも明らかとなった。ヘテロ変異を有する両親の多くは未発症であり、妊娠は母の血栓発症の契機となる。新規治療薬(t-PAなど)は小児の使用経験も少ない。世界一低い周産期死亡率を誇り、人口減少時代を迎えた日本で「家族を守る血栓症診療」を確立する意義は大きい。

本研究の目的は新生児・小児例を集積し、「早期診断、治療管理と予防法を確立」することである。平成23年度から私たちは全国の診療ネットの基盤を確立し、産婦人科新生児血液学会と小児血液がん学会を通じて、症例集積を急速に進めた。3因子活性比のスクリーニングによる効率的遺伝子診断法の試案も作成中である。診療情報を共有し抗凝固療法と補充療法の評価を行うネットワークも確立した。小児血栓症の全貌解明と質の高い診療指針作成をめざして、新規症例の集積を継続し、現在の登録を小児血栓症の継続的な国内登録システムに発展させる。

B. 研究方法

新生児・小児における特発性血栓症の全貌を明らかにし、診療ガイドラインを作成する。①3年間で集積した国内の症例登録基本データをもとに、3大抗凝固因子欠損症を中心とした診療指針を作成する。②診断としては、新生児と学童での発症様式の相違から、効率的遺伝子診断のための活性値を決定し指針に組み込む。③治療としては、診療経験の主治医ネットワークを全国周産母子センターからほぼ確立したので、指針案を作成しコンセンサスを得る。④家族解析から小児の発症例・未発症例を集積し、発症の誘因・後天的要因を解析し、小児発症の予防策を含む包括的指針をめざす。

本症は希少性が高いとされたが、発症様式が多彩で予想外に見つかりだしたこと、全国レベルで経験のある主治医と血栓止血領域の専門医の密な連携が必須である。新生児領域は九州大学病院総合周産期母子センターが構成する「ハイリスク新生児臨床研究ネットワーク」の施設群から全国の総合周産期母子医療センターへネットを広げたので、日本産婦人科新生児血液学会(研究協力:池ノ上理事長、白幡名誉会員)を基盤に活動する。小児領域は成育医療センターと九州大学を中心に全国の小児医療センターにネットを拡充し、日本小児血液がん学会(研究協力:石井理事長、瀧血栓止血委員長)を基盤に活動していく。

以下に具体的方法を記す。

1) 症例集積と血栓性素因の臨床的評価(大賀、石黒、高橋、瀧ほか)

罹患家系の遺伝子解析とカウンセリングを遂行する。主治医と連携をとり家系内の血栓発症予防を行う。新規例ごとにスクリーニングと遺伝子解析を実施する。月1家系以上の同定が見込まれる。

2) 血栓性素因スクリーニング、遺伝子解析(康、嶋、落合[児]、福嶋、金子[母]他)

PT、APTT、Fibrinogen、PIC、TAT、D-dimer、VIII:C、抗Cardiolipin抗体、lupus-anticoagulant、PC・PS活性/抗原、活

性、PIVKA、FVII・FVIII活性、vWF活性、血清脂質などをスクリーニングする。*PROS1* (15 exons), *PROC* (9 exons), *SERPINC1* (13 exons) の翻訳とプロモーター領域を解析する。MLPA法やCGHアレイによる欠失の確認、エクソーム解析を行う。臨床遺伝医療部で遺伝カウンセリングを行う。

3) 治療薬の適応と有効な適正使用に関する検討(嶋、高橋、瀧、大賀、白幡、池ノ上他)

新生児・小児に対するトロンボモジュリン製剤、活性化PC製剤、AT製剤および凍結血漿による補充療法への指針作成のための、基礎的及び臨床的エビデンスを集積する。

4) 新生児領域の診断と治療指針の作成(落合、大賀、高橋、及び参加施設) 初年度

周産母子センター(母性、新生児)を中心に活用できる診療の手引きを作成する。

5) 小児領域の診断と治療指針の作成(石黒、瀧、大賀及び参加施設) 次年度

小児医療センターを中心に活用できる診療の手引きを作成する。小児神経および循環器領域には未診断例あるいは後天性として治療されている例のあることが予想される。専門医(研究協力:吉良、本荘、山村ほか)のネットワークを拡大して、継続性のある質の高い全国レベルの診療システム基盤を構築する。

(倫理面への配慮)

血栓症責任遺伝子の解析について、ヒト遺伝子研究に該当する場合は、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針に従う。申請者の血栓性素因に関する遺伝子解析研究は所属施設の倫理委員会で承認済みであるが、当該研究の参加については、主治医が所属するそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得る。疾患登録については小児血液がん学会が学会倫理審査委員会ですで行っている疾患登録事業の疫学研究倫理指針に準拠した臨床研究として行う。患者登録システムの確立には、遺伝子検査を含む研究であること、発症前の家族を診断する可

能性のあることから、主治医から患者本人もしくは保護者への説明が十分になされ同意が取得された上で、申請者が遺伝子解析を行う。さらに遺伝カウンセリングを行い、可能な治療と予防に関する指導や助言も必要に応じて行う。調査にあたっては、個人情報 の 守 秘 を 厳 守 し、デ ー タ の 取 り 扱 い に 注 意 す る。本研究においては、九州大学において患者検体の匿名化を図り、検体の採取にあたっては、患者および家族から事前に十分な説明をおこない、文書による同意を得る。山口大学病院と九州大学病院では臨床遺伝医療部にて遺伝カウンセリングを行っており、すでに血栓性素因の遺伝子診断が確定した家系にカウンセリングを実施している。

C. 研究結果

・研究班全体としての本年度の研究成果

新生児・小児血栓症とその素因を診断し治療管理・予防法を確立するため、以下の研究結果に基づき診療指針とともに、成人までを含む指定難病の診断基準を作成した。この基準の基盤となるエビデンス論文と症例報告群が受理され、新生児の凝固に関する基準値設定の論文も投稿中である。

1) 新規発症例の集積

2015年は30家系41名の診断と治療に関する相談を受け、20家系25検体の遺伝子解析を行った。*PROC*変異の複合ヘテロ1名、ヘテロ4名、変異なし9名、*PROS1*変異の複合ヘテロ1名、ヘテロ1名、変異なし7名、*SERPINC1*ヘテロ変異の1家系を同定した。PC異常16家系のうち10名(63%)、PS異常12家系のうち2名(17%)、AT異常の1名はまれな新生児発症であった。

2011年以降に前向きに研究班で解析を継続してきた小児PC異常症の解析は47名となり、その40%19名に*PROC*変異を同定し、その半数がヘテロ変異保有者であった。このことから本邦小児に発症する遺伝性PC欠損症患者は、成人よりは低いものの予想外に多く、全国アンケート調査を裏付ける結果を得るに至った。

2) 小児期発症遺伝性血栓症の効果的診断法

研究班で昨年策定した年齢別の各因子活性下限値を用いて遺伝子解析のスクリーニングを行った。各因子活性下限を0-3か月、3か月-3歳、3歳-6歳にわけて設定し、小学生以上20歳までは成人と同じ下限値を用いた。解析したPC異常14名中、変異5名(36%)、PS異常9名中、変異2名(22%)、AT異常1家系3名であり、成人域ほどではないが効率よく診断された。しかし、新生児PC遺伝子変異例の検出が十分でなく、とくに10日までの判別法の開発が必要であることが明らかとなった。早期産児は凝固検査の評価が難しく、多施設共同で基準値設定の標準化を行うとともに、新規活性測定法、新生児の基準値と過凝固の評価について検討を継続した。また、長期療養児のスクリーニングではまだ変異者を見いだせていない。

3) 診断基準と重症度分類と治療管理に関して

「新生児・小児における遺伝性栓友病の診断基準」と「重症度分類」、さらに成人までを含めた指定難病診断基準を作成した。治療管理に関しては新生児DICに対する補充

療法を策定したが、血栓性素因を有する場合の特異的治療管理法の提言には至っていない。PC欠損症の根治療法としての肝移植療法の2例目が成功した。新生児発症例の長期的治療管理についてさらなる継続解析と情報収集が必要である。

新生児・小児期発症における栓友病診断の指針はわが国でのエビデンスを確立して策定することができた。一方、診療に関する具体的ガイドラインと治療管理法に関する指針を確立するにはこの稀少疾患の早期診断体制を整えて、本研究を継続推進することが必要である。

表1. 新生児・小児における遺伝性栓友病の診断基準
<診断基準>

- 1) 各抗原因子活性が、常に年齢基準値の下限*である
- 2) 年齢に応じて下記の特徴的な発症様式をとる
 新生児・乳児早期: 胎児脳室拡大(水頭症)、新生児脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓、電撃性紫斑病、硝子体出血
 幼児・学童期: 脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓、上腸管腸動脈血栓
 思春期以降: 深部静脈血栓症、肺塞栓・梗塞、脳梗塞
- 3) 各遺伝子変異が確認されるか、家族集積性から遺伝性と判断できる

上記1)-3)を全て満たすものを、遺伝性栓友病発症者、1)と3)を満たすが年齢的にまだ発症していないものを、遺伝性栓友病未発症者とよぶ。

| *年齢別各活性値の下限 (単位%) | | | |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| | PC | PS | AT |
| 0日 - 89日 | 45 (<60%) | 42 (<60%) | 52 (<65%) |
| 90日 - 2歳 | 64 (<85%) | 51 (<85%) | 52 (<65%) |
| 3歳 - 6歳 | 64 (<85%) | 51 (<85%) | 68 (<85%) |
| 7歳 - 20歳 | 75 (100%) | 60 (100%) | 80 (100%) |
| 成人 | 75 | 60 | 80 |

但し括弧内は成人基準の%

表2. 新生児・小児における遺伝性栓友病の重症度分類

<重症度分類>

| | |
|--------------|--------------------------|
| Stage 1: 未発症 | 遺伝性栓友病と診断されたが、無症候である |
| Stage 2: 軽症 | 発症早期に適切に治療され、補充療法を必要としない |
| Stage 3: 中等症 | 発症後補充しながら、独立して日常生活が可能である |
| Stage 4: 重症 | 発症後補充と支持がなくては日常生活が不可能である |

- 付1) 補充療法とは、新鮮凍結血漿かつ/または各因子濃縮製剤を示す。
- 2) 成人の遺伝性栓友病では発症後抗凝固療法は必須だが、小児では新生児期をこえると小学校低学年までは、生活指導のみで管理可能な場合もある。
- 3) 両アレル変異(異常)によるアンチトロンビン欠損症とプロテインS欠損症の報告は極めて稀であり胎生致死と考えられる。一方、両アレル変異(異常)プロテインC欠損症はほとんどが活性値が5%未満を呈する重症型となる。従って、プロテインC欠損症は下記のとおり活性値から重症度を分類する。
- 4) 3因子遺伝子の各ヘテロ変異を複数有する中等症あるいは重症型もある。

| 血漿プロテインC | 濃度 (IU/ml) | 活性 (%) |
|-----------------------|------------|--------|
| 健常成人 | 0.65~1.35 | 64~146 |
| プロテインC欠損症 | | |
| 軽症 mild | >0.2 | >20 |
| 中等症 moderately severe | 0.01~0.2 | 1~20 |
| 重症 severe | <0.01 | <1 |

表3. 先天性血栓性素因による特発性血栓症
～ 新生児から成人までの包括的重症度分類 ～

Stage I : 外来治療のみ

・血栓症の既往はあるが臓器障害(脳静脈洞血栓症、肺塞栓、脳梗塞・出血、視力低下や視野異常、慢性静脈不全症状など)は認めず、日常生活および社会生活に支障がなく、抗凝固療法の有無にかかわらず過去1年間に新たな血栓症の発症が無い場合。

Stage II : 外来治療、要注意

・再発性の血栓症: 抗凝固療法を行っているにもかかわらず過去1年以内に新たな血栓症を起こしたが、臓器障害を認めない場合。
・軽度の臓器障害: 永続的な臓器障害があり社会生活に支障をきたすが、日常生活にはほとんど支障がない場合。

Stage III : 入院治療

・再発性の血栓症: 抗凝固療法を行っているにもかかわらず過去1年以内に新たな血栓症を起こし、軽度の臓器障害を認める場合。
・中等度の臓器障害: 永続的な臓器障害があり日常生活および社会生活共に支障をきたす場合。

Stage IV : 入院治療、集中治療

・重篤な症候性血栓症: 肺塞栓症や脳静脈洞血栓症、脳梗塞のため、集学的な治療や血漿製剤の補充療法を必要とする場合。
・新生児・乳児期の頭蓋内出血・梗塞あるいは電撃性紫斑病: 血漿製剤の補充療法や集学的治療を必要とする場合。および定期的な血漿製剤の補充療法を必要とする場合。
・重度の臓器障害: 永続的な臓器障害により介助が必要で著しく日常生活に支障をきたす場合。

森下英理子先生 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科病態検査学) より一部改変

・各分担研究項目の成果

1) 康 東天, 落合 正行, 福嶋 恒太郎, 大賀 正一, 内海 健, 堀田 多恵子, 井上 裕文, 市山 正子

《小児期発症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 ～》

日本人小児に発症する遺伝性血栓性素因(栓友病)の遺伝子解析を効率的に行うため、年齢毎に設定した基準値を用いて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)欠乏症患者および家系の遺伝子解析を行い、表現型(活性値と臨床症状)について検討した。2015年は全国より30家系41名について診療に関する相談を受け、20家系25検体の血栓性素因遺伝子解析を行った。PROC変異の複合ヘテロ1名、ヘテロ4名、変異なし9名、PROSI変異の複合ヘテロ1名、ヘテロ1名、変異なし7名、SERPINC1ヘテロ変異の1家系を同定した。PC異常16家系のうち10名(63%)、PS異常12家系のうち2名(17%)、AT異常の1名はまれな新生児発症であった。PROC複合ヘテロ変異の母親は妊娠25週の心内血栓を初発として発症し、開胸血栓除去をうけた。出生した789gの早期産児は同ヘテロ変異を保有しており脳室内出血を発症した。出生時に臍帯内血液凝固を呈して

いたが無症状であったPROCヘテロ変異の児が、5歳のときEBウイルス関連血球貪食症候群の治療中に脳静脈洞血栓と右房巨大血栓を発症し、開胸血栓除去をうけた。PROSI複合ヘテロ変異(片アレルはPS-Tokushima)の男児は14歳のときに下肢の深部静脈血栓症を初発とした。AT欠損症の母は分娩10日後に横静脈血栓による出血性脳梗塞をきたし、その児は21生日に脳静脈洞血栓症と脳出血を発症した。母子ともにヘテロ変異を有していた。研究班で策定したスクリーニング基準によって、ヘテロ変異保有者が効率よく同定され、早期診断と治療管理に有用であると考えられた。一方、生後2週までのPC活性下限値は変動が大きくPS活性との比が<0.5を目安に乖離の進行が診断に有用と思われるが、3か月未満児の診断指針作成にはさらに症例集積による検討が必要である。

2) 落合 正行, 市山 正子, 石村 匡崇
《新生児のプロテインC活性基準範囲の作成》

新生児期発症の遺伝性血栓症では、プロテインC(PC)欠乏症が最も多く、頭蓋内病変や電撃性紫斑病を発症する。新生児期は凝固・抗凝固因子活性が生理的に低くばらつきも大きいいため、PCやプロテインS(PS)活

性の基準範囲の設定は難しく、遺伝子解析の適応が確立されていない。今回、健常新生児のPCとPS活性値を測定し、新生児血栓症発症群の遺伝子解析に基づき遺伝性PC欠乏症の遺伝子検査の適応指標について検討した。健常新生児例において、PC活性値は新生児期にばらつきが大きく（中央値31%、範囲5～68%）、日齢を経て上昇した。PS活性値は日齢に伴う変動は認めなかった（49.5%、24～76%）。発症例において、PC/PS活性比は遺伝子変異群が非変異群に比べて低値であった（中央値0.24と0.64、 $p<0.05$ ）。ROC解析で求められたPC/PS活性比 <0.3 で、変異検出のOdds比は13.3（95%CI 1.35-324.4、 $p<0.05$ ）であり、遺伝子検査の適応基準として有用となる可能性が示された。

3) 金子 政時

《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》

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pilot studyを行った。平成26-27年の2年間に総合周産期母子医療センターで管理された妊婦520例を対象とした。重症妊娠高血圧症候群、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、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Ⅲ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60名（11.5%）を抽出し、その内1名の母体にProtein Cのエクソン7とエクソン9に1塩基置換によるミスセンス変異をヘテロ接合体で認めた。その児においては、エクソン7に1塩基置換によるミスセンス変異を認めた。本研究は、母体リスクからの新生児血栓症のスクリーニングの可能性を示唆したが、母体発症前の遺伝子変異の診断に関しては課題が残った。

4) 嶋 緑倫

《血栓症の診断における包括的凝固機能検査の臨床的応用の基礎検討》

出血性素因や血栓性素因の凝血的評価は診断のみならず治療管理にもきわめて重要である。従来は、凝固因子、抗凝固因子、線溶因子や抗線溶因子などを個々に評価されてきたが、in vivoを反映していない。最近我々はトロンビン生成とプラスミン生成を同時に評価できる測定法を確立した。本同時測定法は出血性素因のみならず血栓性素因の包括的評価にきわめて有用であることが期待される。今回、本生成試験を用いた栓友病診断の臨床的応用について、抗凝固因子添加における本生成試験へ与える影響について検討した。抗凝固因子（活性型プロテインC、アンチトロンビン、トロンボモジュリン）の過剰量の添加はいずれも凝固能ならびに線溶能を抑制することがわかった。今後、血栓症を呈する各欠乏血漿検体を用いて、抗凝固因子過剰存在下での本法で検討する予定である。

5) 瀧 正志, 山下 敦己, 森 美佳, 長江 千愛

《血栓症患者の遺伝子異常についての検討》

本邦の血栓症患者における先天性血栓性素因の遺伝子異常の発現頻度、各遺伝子異常の血栓症発症リスクについて検討するため、血栓症を発症した患者のアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの遺伝子解析を行った。解析した2家系において、各々プロテインSの遺伝子異常、プロテインCの遺伝子異常を認めた。遺伝子解析により先天性血栓性素因を正確に診断でき、更に家族への適切な遺伝カウンセリングから血栓予防教育が可能となり、遺伝子解析の臨床的有用性は極めて高いことが示唆された。

6) 高橋 幸博, 中川隆志

《凝固検査標準化および診断法の開発～新生児・小児の血漿中抗凝固能の測定法の開発～》

血栓症は、凝固能の亢進と抗凝固能の低

下から発症する。抗凝固能は、プロテインC/プロテインSによるプロテインC凝固制御機構、アンチトロンビン制御機構、組織因子制御機構などが関与する。これら抗凝固機構のうち、プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンは肝臓で産生され、肝臓の未熟な新生児は、生理的に抗凝固能の低下がある。ThromboPath (Hemosil)を用い、プロテインC、アンチトロンビン制御能を評価した。

7) 石黒 精

《プロテインC欠乏症に脳死肝移植が成功したわが国最初の例》

昨年度、本研究班で診断した複合ヘテロ変異によるプロテインC欠乏症に肝移植療法がプロテインC欠乏症の根治療法として成功した。メープルシロップ尿症患者から摘出した肝を用いて世界初の生体ドミノ肝移植を23か月児に実施した。本年度はさらに、小児ドナーから提供を受け、わが国初の脳死肝移植を7歳児に実施した。従来は対症療法しか選択肢のなかったプロテインC欠乏症患者に対して、新しい治療選択肢を提供可能にした点で意義深い。

8) 井上 裕文, 大森 啓充, 浦田 美秩代, 堀田 多恵子, 大賀 正一, 康 東天
《新生児期に発症する遺伝性栓友病の臨床像と予後～ 両アレル変異の症例と神経学的後遺症児の後方視的解析 ～》

日本人におけるプロテインC遺伝子(*PROC*)の両アレル変異を有するプロテインC欠乏症(PCD)患者について、遺伝子型と表現型(活性値と臨床症状)について比較検討した。私たちが2011年から始めた新生児・小児期発症のPC欠乏症のコホート研究および1985年～2015年までに文献報告された本邦における両アレル変異を有するPCDは18例であった(ホモ4例、複合ヘテロ14名)。15例は新生児期に頭蓋内出血/血栓症や電撃性紫斑病を発症した。症候性PCDではPC活性は10%未満と中等症以上の活性低下を認めた。11例(61%)はPC-Nagoya、PC-Tochigiを含む本邦の成人PCDに多い5つの変異を有していた。特定の遺伝子型と

表現型との関連は見出されなかった。一方、10歳男児と22歳女性の無症候性PCDの存在も明らかになった。

新生児期以降に血栓症を発症した患者(とくに重症心身障害児・者)について遺伝的素因の有無について検討した。新生児以降に血栓症を発症した4名(うち重症心身障害児・者が3名)は、全例プロテインS(PS)活性の低下を認めたが、*PROS1*変異は認めなかった。

以上から、無症候性*PROC*変異保有者は予想以上に多いことが予想される。とくに新生児・小児の血栓症例は発症様式を検討し、積極的に遺伝子検査をする必要がある。

D. 考察

小児期発症血栓性素因は、①PC欠乏症が最も多く、②新生児に集中して電撃性紫斑病に先行する頭蓋内出血・梗塞として発症すること、を研究班の前向き研究から明らかにして、年齢に応じた活性下限値を昨年設定することができた。これを用いて積極的に遺伝子解析を行うことにより、本年は③感染などの誘因で発症する若年小児例と誘因なく発症する思春期例の診断率が向上した。さらに、④PCのみならず、PSおよびAT欠損症で母が妊娠中に発症し、出生時も母の有するヘテロ変異遺伝子をもち頭蓋内出血・梗塞を発症する例を同定した。昨年胎児発症例を診断することができたが、研究班設立の前に後方視的研究から予測した「小児期発症遺伝性血栓症(栓友病)」の全貌が分子疫学解析を継続することにより明らかになってきた。

これは、分担研究者の金子、福嶋、落合、瀧、高橋各先生による全国規模の産科・新生児科・小児科の周産期連携による成果である。一方、診断に関する問題点は、とくに早期新生児期の各因子活性値によるスクリーニングが困難であり、嶋、高橋両先生による新規診断また適切なモニタリング法、さらに早期産児に関する落合、市山両先生らの検討に期待したい。また井上先生らの神経後遺症を残した例からの検索は今後も継続が必要であろう。

治療に関しては、新生児DICを併発したときの補充療法を作成することができたが、栓友病の場合にさらに有用な治療管理法を確立するためのエビデンスが不足している。診断と同様に本研究班がこれを推進する必要がある。石黒先生らは昨年につき先天性PC欠損症に対する根治療法として、生体肝移植の2例目もこの研究班で診断した患児に成功した。また患児のPC活性のみならず、神経学的変化についてもよい情報が得られつつある。

今回、診断基準（表1）のエビデンス論文を上梓し、重症度分類に関して新生児・小児（表2）を作成することができた。また、成人血栓班（村田班）の森下先生、小嶋先生、津田先生のご支援を頂き成人重症度分類（表3）についても研究者間のコンセンサスを得た。新規抗凝固療法の適応については小児・新生児診療施設の情報を十分収集できず診断指針までで診療ガイドラインに至るものは未完成であり、今後も研究継続の必要性は高い。

E. 結論

研究班では、注目されてこなかった日本人小児の血栓症を細やかに解析し、小児PC欠乏症の臨床的意義を明らかにして、成人とは独立した診断基準と重症度分類を提示することができた。肝移植による根治療法の成功は新しいエビデンスとなった。症例をさらに集積して治療管理そして予防に関する情報収集と解析を継続したい。

F. 健康危険情報

治療介入を行う研究でないため特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Fukushima K, Ishimura M, Torio M, Urata M, Hotta T, Kang D, Hara T. Fetal hydrocephalus and neonatal stroke as the first presentation of protein C deficiency. *Brain Dev* 38:253-256, 2016

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. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism, *Pediatr Res* 79:81-86, 2016

3) Ochiai M, Ichiyama M, Iwayama M, Sakai Y, Yoshida K, Hara T. Longitudinal study of very low birth weight infants until 9 years of age; attention deficit hyperactivity and autistic features are correlated with their cognitive functions. *Early Hum Dev.* 91(12):783-786, 2015

4) Yamamoto H, Ishimura M, Ochiai M, Takada H, Kusuhara K, Nakatsu Y, Tsuzuki T, Mitani K, Hara T. BTK gene targeting by homologous recombination using a helper-dependent adenovirus / adeno-associated virus hybrid vector. *Gene Ther.* 23(2):205-213, 2016

5) Hashiguchi K, Morioka T, Murakami N, Yamashita K, Hiwatashi A, Ochiai M, Morokuma S, Iihara K. Clinical Significance of Prenatal and Postnatal Heavily T2-Weighted Magnetic Resonance Images in Patients with Myelomeningocele. *Pediatr Neurosurg.* 50(6):310-320, 2015

6) Otera Y, Morokuma S, Fukushima K, Anami A, Yumoto Y, Ito Y, Ochiai M, Hashiguchi K, Wake N, Sago H, Kato K. Neurological outcomes in Chiari type II malformations and their correlation to morphological findings and fetal heart rate patterns: a retrospective study. *BMC Res Notes.* 2015 Feb 27;8:57.

7) Amamoto R, Uchiumi T, Yagi M, Monji K, Song Y, Oda Y, Shiota M, Yokomizo A, Naito S, Kang D. The Expression of Ubiquitous Mitochondrial Creatine Kinase Is Downregulated as Prostate Cancer Progression, *J Cancer* 7:50-59,

2016

- 8) Arakawa T, Kobayashi-Yurugi T, Alguel Y, Iwanari H, Hatae H, Iwata M, Abe Y, Hino T, Ikeda-Suno C, Kuma H, Kang D, Murata T, Hamakubo T, Cameron AD, Kobayashi T, Hamasaki N, Iwata S. Crystal structure of the anion exchanger domain of human erythrocyte band 3, *Science* 350:680-684, 2015
- 9) Ichihara K, Yomamoto Y, Hotta T, Hosogaya S, Miyachi H, Itoh Y, Ishibashi M, Kang D. Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan. *Ann Clin Biochem* 2016 (in press)
- 10) Mukai N, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y. Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 14:84. 2015
- 11) Wang L, Ishihara T, Ibayashi Y, Tatsushima K, Setoyama D, Hanada Y, Takeichi Y, Sakamoto S, Yokota S, Mihara K, Kang D, Ishihara N, Takayanagi R, Nomura M. Disruption of mitochondrial fission in the liver protects mice from diet-induced obesity and metabolic deterioration, *Diabetologia* 58:2371-2380, 2015
- 12) Matsumoto T, Nogami K, Okuda M, Shima M. Optimization of the automated, CS-2000i™ method for measuring low levels of von Willebrand factor ristocetin cofactor activity (VWF:RCO). *Int J Hematol.* 101(2): 126-132, 2015
- 13) Yoshioka A, Ishii E, Ueno T, Usami I, Kobayashi M, Kobayashi R, Sotomatsu M, Shirahata A, Suzuki T, Taki M, Ishida Y, Matsushita T, Shima M, Nogami K, Sakai M, Kigasawa H, Fukutake K. The International Immune Tolerance Induction Study and its follow-up study on Japanese hemophilia A patients with inhibitors. *International Journal of Hematology.* 101 (4) : 362-368, 2015
- 14) Yada K, Nogami K, Takeyama M, Ogiwara K, Wakabayashi H, Shima M. Mild hemophilia A patient with novel Pro1809Leu mutation develops an anti-C2 antibody inhibiting allogeneic but not autologous factor VIII activity. *J Thromb Haemost.* 13(10): 1843-1853, 2015
- 15) Furukawa S, Nogami K, Ogiwara K, Yada K, Minami H, Shima M. Systematic monitoring of hemostatic management in hemophilia A patients with inhibitor in the perioperative period using rotational thromboelastometry. *J Thromb Haemost.* 13(7): 1279-1284, 2015
- 16) Nogami K, Shima M. Phenotypic Heterogeneity of Hemostasis in Severe Hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 41(8): 826-831, 2015
- 17) Chitlur M, Rivard GE, Lillicrap D, Mann K, Shima M, Young G. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 12(1):103-106, 2015
- 18) Matsunami M, Ishiguro A, Fukuda A, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Kanazawa H, Sakamoto S, Ohta M, Nakadate H, Horikawa R, Nakazawa A, Ishige M, Mizuta K, Kasahara M. Successful living domino liver transplantation in a child with protein C deficiency. *Pediatr Transplant.* 19(3):E70-74, 2015
- 19) Yamashita A, Nagae C, Mori M, Ashikaga T, Akita M, Suzuki N, Yamazaki S, Tatsunami S, Takayama S, Taki M. Analysis of anticoagulant effect of unfractionated heparin by using thrombin generation assay in

vitro. J. St. Marianna. Univ. 6(1):15-21, 2015

20) 大賀正一: 播種性血管内凝固症候群. 今日の小児治療指針第16版 医学書院 2015. 557-9.

21) 大賀正一: 第II部各論(疾患)第1章 血液・造血器疾患. D 血小板と止血・血栓の異常 2 血栓症と血栓性素因 a 遺伝性血栓症(栓友病) 小児血液・腫瘍学 診断と治療社 459-61、2015

22) 瀧 正志: 播種性血管内凝固, 小児血液・腫瘍学、日本小児血液・がん学会編集、診断と治療社、東京、p453-456、2015

23) 足利朋子、瀧 正志: 止血・血栓に関連する血漿とその成分, 小児血液・腫瘍学、日本小児血液・がん学会編集、診断と治療社、東京、p25-27、2015

24) 瀧 正志: 特発性血栓症、難病辞典、尾崎承一編集、学研、東京p289-291、2015

25) 瀧 正志: DICの病態解明の進歩と新しい診断基準、小児科診療 78(12):1747-1752、2015

2. 学会発表

1) Ohga S, Ichiyama M, Ochiai M, Urata M, Hotta T, Kang D, Hara T: Symposium 10 Advance and issues on thrombotic and hemorrhagic diseases in childhood. Clinical and molecular aspects of pediatric natural anticoagulant deficiency in Japan. The 11th Asian Society for Pediatric Research (ASPR 2015) Apr. 17, Osaka/第118回日本小児科学会学術集会、2015. 4. 17-19、大阪

2) Ohga S: Symposium 24-3: Stroke in Children. The Role of Coagulopathy in Children with Ischemic Stroke. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (2015 AOCCN) May 17, 2015, Taipei, Taiwan.

3) 大賀正一、康東天、嶋緑倫、落合正行、福嶋恒太郎、金子政時、高橋幸博、瀧正志、石黒精: 「新生児・小児血栓班」 4. 新生児と小児に発症する特発性血栓症。

血栓素因部会・静脈血栓症/肺塞栓症部会. 第10回日本血栓止血学会SSCシンポジウム、2016. 2. 20、東京

4) 大賀正一: 小児・新生児領域の血栓症. 第22回小児血液フォーラム in OKAYAMA、2015. 2. 7、岡山

5) 大賀正一: 新生児異常の早期発見と根治療法への挑戦. 第32回山口県母性衛生学会学術講演会 特別講演、2015. 7. 5、山口大学医学部総合研究棟S宇部

6) 安岡和昭、澤野徹、酒見好弘、山下博徳、落合正行: 胎児期に頭蓋内出血を認めた先天性プロテインC欠損症の1例 第51回日本周産期・新生児医学会 2015. 7. 10-12、福岡

7) 大賀正一: 感染症と凝固異常～先天性・後天性血栓性素因から～. 第18回神奈川小児血液・感染症フォーラム. 2015. 9. 25、キャメロットジャパン、横浜

8) 奥園清香、石村匡崇、二宮崇仁、神野俊介、西尾壽乗、李守永、賀来典久、高田英俊、大賀正一、原寿郎: 当院で経験したPROC遺伝子の遺伝的背景が異なる電撃性紫斑病 (purpura fulminans PF) の3例. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会、2015. 11. 27-29、甲府

9) 坂田恭史、古田貴士、平野玲史、福永真之介、石川雄一、岩井崇、中村好貴、梶本まどか、長谷川俊史、石村匡崇、高田英俊、大賀正一: 新生児多発性脳梗塞で発症した色素失調症の1例. 第6回中国四国PID研究会、2015. 7. 25、岡山

10) 坂田恭史、古田貴士、平野玲史、福永真之介、石川雄一、岩井 崇、中村好貴、梶本まどか、長谷川俊史、石村匡崇、高田英俊、大賀正一: 多発性脳梗塞で発症し、新規のIKBKG遺伝子変異を認めた色素失調症の1例. 第67回中国四国小児科学会、2015. 11. 7-8、宇部

11) 向野文貴、井上裕文、山田絃子、岡桃子、梶本まどか、松重武志、大賀正一: 単純ヘルペス脳炎に脳出血を合併した女児の一例. 第26回日本小児神経学会中国・四国地方会、2015. 7. 18、岡山

12) 小林光、井上裕文、岡桃子、梶本ま

どか、東良紘、松重武志、野村貞宏、大賀正一：頭痛と複視で発症した脳幹梗塞の12歳女児例。第67回中国四国小児科学会，2015.11.7-8、宇部

13) 坂田恭史、古田貴士、平野玲史、福永真之介、石川雄一、岩井崇、中村好貴、梶本まどか、長谷川俊史、石村匡崇、高田英俊、大賀正一：多発性脳梗塞で発症し、新規のIKBKG遺伝子変異を認めた色素失調症の1例。第67回中国四国小児科学会，2015.11.7-8、宇部

14) 東良紘、橘高節明、水谷誠、大賀正一：ビタミンK欠乏症を認めた進行性家族性肝内胆汁鬱滞 (PFIC) が疑われる2症例。第127回日本小児科学会山口地方会。

2015.11.8，宇部

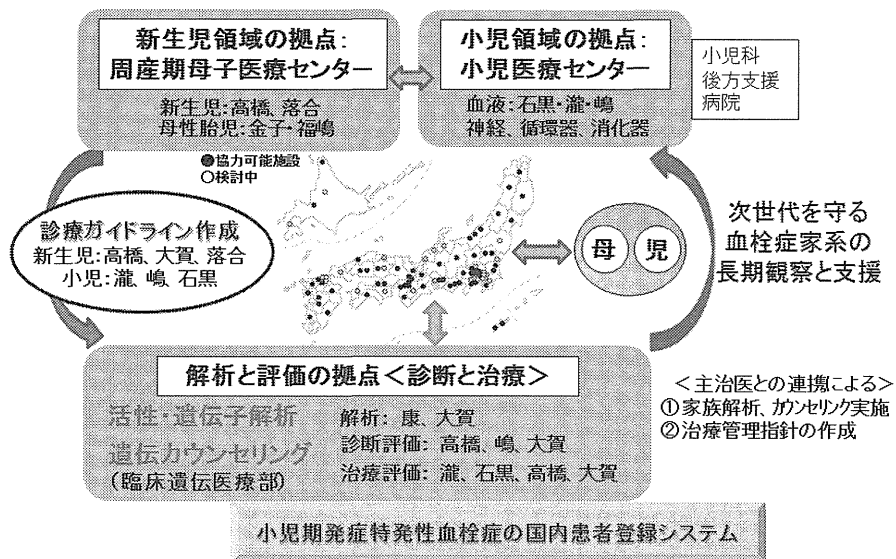
15) 中川隆志、西久保敏也、高橋幸博、山雅博、野上恵嗣、豆田清美、山口直子、嶋緑倫：新生児の止血機能でのantithrombinの意義についての検討。第37回日本血栓止血学会 甲府市総合市民会館(山梨県)、2015.5.21-23

16) 井上裕文、岡桃子、梶本まどか、松重武志、長谷川俊史、野瀬善夫、門屋亮、大賀正一：反復性の静脈還流障害を起こした静脈性血管腫の2歳男児。第57回日本小児神経学会学術集会、2015.5.28、大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

付) 研究の流れ図

新生児・小児の特発性血栓症家系情報を集積し、
診断、予防と治療に関する診療指針による包括医療を行う



研究協力：白幡 聡 先生 池ノ上 克 宮崎大学学長

Ⅲ. 分担研究報告書

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 －

小児期発症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 |
| 福岡 恒太郎 | 福岡市立こども病院産科 科長 |
| 大賀 正一 | 山口大学大学院医学系研究科・小児科学分野 教授 |

研究協力者

| | |
|--------|-------------------------|
| 内海 健 | 九州大学大学院医学研究院・臨床検査医学 准教授 |
| 堀田 多恵子 | 九州大学病院検査部 技師長 |
| 井上 裕文 | 山口大学大学院医学系研究科・小児科学分野 助教 |
| 市山 正子 | 福岡市立こども病院 NICU |

研究要旨

日本人小児に発症する遺伝性血栓性素因(栓友病)の遺伝子解析を効率的に行うため、年齢毎に設定した基準値を用いて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) 欠乏症患者および家系の遺伝子解析を行い、表現型(活性値と臨床症状)について検討した。2015 年は全国より 30 家系 41 名について診療に関する相談を受け、20 家系 25 検体の血栓性素因遺伝子解析を行った。PROC 変異の複合ヘテロ 1 名、ヘテロ 4 名、変異なし 9 名、PROSI 変異の複合ヘテロ 1 名、ヘテロ 1 名、変異なし 7 名、SERPINC1 ヘテロ変異の 1 家系を同定した。PC 異常 16 家系のうち 10 名 (63%)、PS 異常 12 家系のうち 2 名 (17%)、AT 異常の 1 名はまれな新生児発症であった。PROC 複合ヘテロ変異の母親は妊娠 25 週の心内血栓を初発として発症し、開胸血栓除去をうけた。出生した 789g の早期産児は同ヘテロ変異を保有しており脳室内出血を発症した。出生時に臍帯内血液凝固を呈していたが無症状であった PROC ヘテロ変異の児が、5 歳のとき EB ウイルス関連血球貪食症候群の治療中に脳静脈洞血栓と右房巨大血栓を発症し、開胸血栓除去をうけた。PROSI 複合ヘテロ変異(片アレルは PS-Tokushima)の男児は 14 歳のときに下肢の深部静脈血栓症を初発とした。AT 欠損症の母は分娩 10 日後に横静脈血栓による出血性脳梗塞をきたし、その児は 21 生日に脳静脈洞血栓症と脳出血を発症した。母子ともにヘテロ変異を有していた。研究班で策定したスクリーニング基準によって、ヘテロ変異保有者が効率よく同定され、早期診断と治療管理に有用であると考えられた。一方、生後 2 週までの PC 活性下限値は変動が大きく PS 活性との比が < 0.5 を目安に乖離の進行が診断に有用と思われるが、3 か月未満児の診断指針作成にはさらに症例集積による検討が必要である。

A. 研究目的

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) 欠損症は遺伝性血栓性素因のうち、血栓塞栓発症のリスクが最も高い自然抗凝固因子欠損症である。日本人には、海外で高頻度の血液凝固第 V 因子ライデン (FVL) とプロトロンビン多型 (PT varia

nt) がない。日本人成人では PS 欠乏症の頻度が最も高く、静脈血栓塞栓症患者の約 20% が PS 遺伝子異常を有する。一方、日本人小児の先天性血栓症では、よりアレル頻度が低いと考えられる PC 欠乏症がその半数弱をしめることを、私たちは疫学的に明らかにしてきた。昨年までに年齢に応じた 3 大自