

中 PC 値は、術後 23 日目に正常化した。周術期に血栓は起こらなかった。この結果、ワルファリン治療は中止できた。肝移植後、血栓・止血症状は消失した。

D. 考察

小児ドナーから提供を受け、わが国初の脳死肝移植肝を行い、PC 欠乏症患者を根治に導いた。昨年度、本研究班で診断した複合ヘテロ変異による PC 欠乏症患者に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実施した。

従来対症療法しか選択肢のなかった PC 欠乏症患者に対し、生体ドミノ肝移植または脳死肝移植の選択肢が提示可能になった。新しい治療選択肢を患者に提供可能にした点で本研究は意義がある。

E. 結論

従来は対症療法しか選択肢のなかった PC 欠乏症患者に対し、生体ドミノ肝移植または脳死肝移植の選択肢が提示可能になった。新しい治療選択肢を患者に提供可能にした点で本研究は意義がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsunami M, Ishiguro A, Fukuda A, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Kanazawa H, Sakamoto S, Ohta, 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* 2015 May; 19(3):E70-E74.
- 2) Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanezaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H,

Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara, A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E: Loss of function mutations in *RPL27* and *RPS27* identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anemia. *Br J Haematol* 2015 Mar; 168(6): 854-864.

3) Mizuguchi K, Miyazaki O, Nishimura G, Ishiguro A: Craniovertebral junction stenosis in Lenz-Majewski syndrome. *Pediatr Radiol* 2015 Sep; 45(10): 1567-1570.

4) Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, Maekawa T, Ishiguro A, Okuyama T, Otsu M, Yamada M, Hershfield MS, Ariga T, Onodera M: Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol.* 2015 Dec;161(2):391-393.

5) Hashimoto N, Yotani N, Michihata N, Tang J, Sakai H, Ishiguro A: Efficacy of pediatric acute pancreatitis scores at a Japanese tertiary center. *Pediatr Int* 2015 Aug 7. doi: 10.1111/ped.12774. [Epub ahead of print]

6) 鈴木信寛、大賀正一、酒井道生、山下敦己、武山雅博、石黒 精、工藤寿子、百名伸之、脇坂宗親、金廣裕道：小児血友病患者に対する中心静脈カテーテル使用のコンセンサスガイドライン。日小血がん誌 2015; 52(2):G1-G43.

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 血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2014 年補遺版。日本血栓止血誌 2015; 26(1):75-78.

8) 小川英輝、余谷暢之、船木孝則、宮入 烈、石

黒 精、阪井裕一：乳児期の乳腺炎 5 例. 日児誌, 2015;119(12):1742-1745.

9) 加久翔太朗、益田博司、余谷暢之、石黒 精、横井 匡、中山百合、仁科幸子、東 範行、阪井裕一：色鉛筆による穿通性頭蓋顔面外傷の 1 例. 外来小児科、2015;18(3):363-365.

10) 吉田和恵、新関寛徳、野崎 誠、中村秀文、佐古まゆみ、中舘尚也、石黒 精、石川洋一、花岡一雄、大久保明弘：リドカインおよびプロピトカイン共融混合物のクリーム剤（SKA-01）を用いた小児血管腫、母斑患者に対する有効性および安全性の検討—第Ⅲ相一般臨床試験—. 臨床医薬、2015;31(7): 669-682.

書籍

1) 石黒 精：造血と栄養：鉄，ビタミンなど. 小児血液・腫瘍学テキスト、日本小児血液・がん学会（編）、p13-15、診断と治療社、東京、2015.

2) 石黒 精：貧血. 小児血液・腫瘍学テキスト、日本小児血液・がん学会（編）、p31-33、診断と治療社、東京、2015.

3) 石黒 精：出血傾向・血栓傾向. 小児血液・腫瘍学テキスト、日本小児血液・がん学会（編）、p33-35、診断と治療社、東京、2015.

4) 石黒 精：好中球減少症. 今日の小児治療指針、水口 雅、市橋 光、崎山 弘（編）、第 16 版、p553-555、医学書院、東京、2015.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 謝辞

患児の長期管理をされた大分大学小児科の末延聡一教授、肝移植術を実施された国立成育医療研究センター移植外科の笠原群生センター長、福田晃也医長、および全身管理をされた国立成育医療研究センター集中治療科の西村奈穂医長、中川

聡医長に厚く御礼申し上げます。

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 －

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 ～

研究協力者

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
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
浦田 美秩代 九州大学病院検査部 副技師長
堀田 多恵子 九州大学病院検査部 技師長

研究分担者

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
康 東天 九州大学大学院医学研究院・臨床検査医学 教授

研究要旨

①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。

②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。

A. 研究目的

私たちは、プロテインC遺伝子(*PROC*)の両アレル変異を有する症例のほとんどは新生児期に頭蓋内出血/血栓症や電撃性紫斑病で発症することを報告した。私たちは新たに10歳と22歳の無症候性の複合ヘテロ変異例を同定した。これらを踏まえ、

①本邦の両アレル変異PCDの遺伝子型と表現型について検討した。

一方、重症心身障害児・者(重身児)の中には原因不明の新生児仮死や乳児期に脳性麻痺と診断されている患者も多く、

この中にはPCDと診断された症例も報告されている。重身児の血栓症の評価には、

重身児特有の身体的要因だけでなく、遺伝的素因の有無を評価することで、その神経学的後遺症の成因も明らかになる可能性がある。②私たちは、大島分類1もしくは2の重身児を中心に、新生児期以降に血栓症を発症した患者について、PS、PC、AT活性及び血栓症の家族歴について調査し、遺伝子変異の有無について検討した。

B. 研究方法

1. 両アレル変異を有するPCD症例の集積

私たちが2011年から始めた新生児・小児期発症のPCD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患者を対象とした。1981年から2015年12月を検索対象期間とし、Japana Centra Revuo Meicina、PubMed、Google Scholarを用いて文献検索した。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・ATⅢ（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・ジヤパン）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、*PROSI*（exon 1-15）解析も行った。健常成人保存血漿の±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、H26-136、H26-153）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. 新生児期以降に発症した患者の遺伝子解析

山口大学医学部附属病院小児科及び独立行政法人国立病院機構柳井医療センターにおいて、凝固検査や血栓症の既往歴から遺伝性血栓症が疑われる小児・重身児について、PC、PS及びATの活性測定と遺伝子解析を行った。重身児にも年齢による各因子活性下限スクリーニング法を用いて遺伝子解析を実施した。

C. 研究結果

1. 両アレル変異を有するPCD症例

PCDのコホート研究および文献で1985年～2015年までに報告された本邦における両アレル変異を有するPCD18例について

表1に示す。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。2例は無症候性、1例は発症が10歳代であった。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、本邦の成人PCDに多い5つの変異を有していた。後述する無症候性の2例も、それぞれ本邦に多い*PROC*変異を片アレルずつ有していた。

無症候性PCDの症例1:10歳男児。3歳時に症候性局在関連てんかんを発症し抗てんかん薬を内服した既往歴あり。母は15歳時に深部静脈血栓症（DVT）を発症し、凝固検査からプロテインC欠乏症と診断された。新生児期からPC活性の低下を認め、その後も20～30%台を推移した（図1）。経過中PC活性・抗原を除く凝固検査の異常所見なく、血栓症の発症はなかった。男児は*PROC* c.541T>G (p.F181V)、c.926C>T (p.A309V)の複合ヘテロ変異、父はc.541T>Gのヘテロ変異、母はc.926C>Tのホモ変異を認めた。父のPC活性・抗原の低下は認めなかった。

無症候性PCDの症例2:22歳女性。子宮頸管炎で婦人科受診時に一過性のD-dimerの上昇を認めた。PS活性は78%と基準値内だが、PC活性17%、PC抗原50%と有意な低下を認めた（図1）。女性は*PROC* c.577-579delAAG (p.K193del)とc.631C>T (p.R211W)の複合ヘテロ変異を認めた。

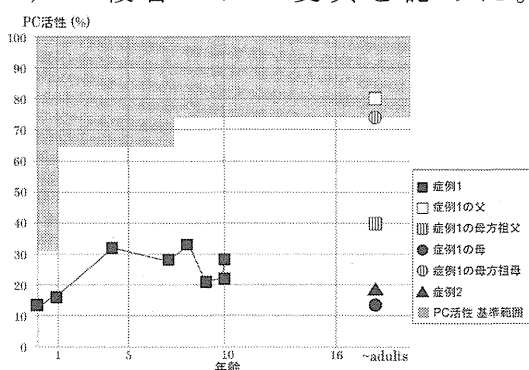


図1. 症例1,2およびその家族の年齢別PC活性

表 1. 本邦におけるプロテイン C 遺伝子の両アレル変異を有する報告例

症例	性別	発症年齢	診断名	発症時 PC 活性 [%]	遺伝子変異	変異の由来	血栓症の家族歴	引用文献
症候性								
1	女	在胎 33 週	水頭症, PF	<10	ex9: c.1141G>A, p.V381M	父/母	なし	[1,2]
2	女	0 生	ICTH, PF	3	ex9: c.1268delG, p.G423VfsX82 ^a	父/母	なし	[3]
3	女	0 生	ICTH, PF	<10	ex3: c.1015G>A, p.V339M/ ex9: c.1268delG, p.G423VfsX82 ^a	父/母	なし	[1,2]
4	男	1 生	ICTH, PF	5	ex3: c.202G>A, p.E68K/ ex9: c.1268delG, p.G423VfsX82 ^a	父/母	不明	[4]
5-1	女	6 生	ICTH, 双胎第 1 子	<5	ex8: c.793C>T, p.L265F/ ex9: c.1266G>C, p.W422C	父/母	なし	[1,2]
5-2	女	6 生	ICTH, 双胎第 2 子	<5	ex8: c.793C>T, p.L265F/ ex9: c.1266G>C, p.W422C	父/母	なし	[1,2]
6	女	13 生	ICTH	<5	ex4: c.164delT, p.L55RfsX6/ ex9: c.811C>T, p.R271W	父/母	なし	[5]
7	男	0 生	PF	<5	ex7: c.631C>T, p.R211W/ ex9: c.1268delG, p.G423VfsX82 ^a	父/母	なし	[1,2]
8	女	4 生	ICTH, PF	17	ex3: c.202G>A, p.E68K/ ex9: c.1015G>A, p.V339M	父/母	なし	本研究
9	男	0 生	ICTH	<10	ex8: c.688-690delCTG, p.L230del/ ex9: c.1015G>A, p.V339M	父/母	なし	本研究
10	男	2 生	ICTH, PF	<10	ex9: c.1015G>A, p.V339M/ ex9: c.1003C>T, p.Q335X	父/母	なし	[6]
11	女	0 生	PF	<10	ex3: c.124C>A, p.R42S/ ex9: c.1218G>A, p.M406I	父/母	なし	[7]
12	男	0 生	PF	10	ex7: c.631C>T, p.R211W/ ex9: c.1268delG, p.G423VfsX82 ^a	父/母	なし	[7]
13	男	新生児期	ICTH, PF, DVT	<5	ex9: c.1268delG, p.G423VfsX82 ^a	不明	なし	本研究
14	男	胎児期	ICTH, PF	<5	ex3: c.142G>A, p.E48K/ ex3: c.202G>A, p.E68K	父/母	なし	本研究
無症候性								
15	男	10 歳	てんかん	27	ex7: c.541T>G, p.F181V/ ex9: c.926C>T, p.A309V	父/母	あり	症例 1
16	女	22 歳	凝固異常	19	ex7: c.577-579delAAG, p.K193del/ ex7: c.631C>T, p.R211W ^b	不明	なし	症例 2
遅発性								
17	女	15 歳	DVT	不明	ex9: c.926C>T, p.A309V	父母	あり	症例 1 の母

本邦における PCD 家族例の 49%は以下の 5 種類の変異を有する。(ex7: c.541T>G, p.F181V, ex7: c.631C>T, p.R211W, ex9: c.1015G>A, p.V339M, ex9: c.1218G>A, p.M406I, ex9: c.1268delG, p.G423VfsX82)

a: PC-Nagoya, b: PC-Tochigi, ICTH: intracranial thrombosis and hemorrhage, PF: purpura fulminans, DVT: deep vein thrombosis.

1) Ohga S, et al. Haemophilia 2013; 19: 378-84, 2) Ichiyama M, et al. Pediatr Res (2015) doi: 10.1038/pr.2015.180. [Epub ahead of print],

3) Nakayama T, et al. Br J Haematol 2000; 110: 727-30, 4) Ido M, et al. Thromb Haemostasi 1993; 70: 636-41, 5) Sekiguchi K, et al. Clin Neurophysiol 2010; 121: 800-1,

6) 森健ら. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 (2012 年 12 月 横浜) 7) Murate T, et al. Int J Hematol 2009; 89: 555-7

表 2. 新生児期以降に発症した血栓症患者の集積症例 (2015年2月~2016年1月)

家系	年齢	性別	家族歴	基礎疾患	初発の血栓症	PC活性 [%]	PS活性 [%]	PC/PS比	AT活性 [%]	遺伝子変異
1	12歳	女	なし	なし	脳幹梗塞	103	60	1.72	114	*
2	12歳	女	なし	片側巨脳症, 脳性麻痺	深部静脈血栓症	118	46	2.57	84	PROC変異なし
3	43歳	女	あり	脳性麻痺	深部静脈血栓症(器質化あり)	147	58	2.53	119	PROC, PROSI変異なし
4	41歳	男	なし	脳性麻痺	深部静脈血栓症(器質化あり)	64	23	2.78	97	PROC, PROSI変異なし

*: 3' UTRに新規の1塩基置換 2757 A>G(ヘテロ変異)あり

2. 新生児期以降に発症した患者の遺伝子解析

山口大学小児科及び独立行政法人国立病院機構柳井医療センターにおいて、血栓症を発症し、凝固検査から遺伝性血栓症が疑われた4例の患者の詳細について表2に示す。4例のうち、3例は小児期より脳性麻痺の診断を受けており、3例とも下肢のDVTを発症した。

4例全例ともPS活性が有意に低下していたが、PROSI変異は認めなかった(1例のみ3' 非翻訳領域の新規の1塩基置換あり)。

D. 考察

新生児期に PC 活性が 10% 台でも血栓症を発症せず、PC 活性がキャッチアップしないまま思春期~成人まで発症しない PROC 両アレル変異保有者をはじめて同定した。また、症例 1 の父のように PC 活性

の低下を認めない無症候性の PROC 変異保有者の存在も明らかになった。症例 2 の片アレルである c. 577-579delAAG の変異は、中国人 DVT の患者に最も頻度の高い variant で、PC 活性の低下を判別しにくい (amylolytic activity は正常)。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。海外でも青年期に血栓症を発症した複合ヘテロ変異 PCD 症例の報告も増えている。新生児発症の変異保有例を正しく診断し、早期に治療介入するには、これらの症例の診断精度の向上と遺伝子型と表現型の関連を明らかにすることが必要である。

また今回の検討では、重身児における遺伝子性血栓症との関係は見出せなかった。重身児の DVT は、血栓が器質化し D-dimer の上昇を伴わないことがあり血液検査では診断が時に困難であること、

下肢の静脈エコーは脱臼や四肢の拘縮で手技が難しいことから診断できていない症例があると予想される。また、抗てんかん薬などビタミン K に影響する薬剤を複数内服している場合もある。さらに成人例においては、幼少期の臨床経過や画像所見の情報が乏しく、遺伝性血栓症が疑われる患者を十分に抽出できたとは言いがたい。DVT や脳梗塞だけでなく、脳室周囲白質軟化症や脳室拡大、水頭症などを認め、神経学的異常所見を認める患児にも凝固検査のスクリーニングも広げる必要があると考えられる。

E. 結論

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ため、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hasegawa S, Matsushige T, Kajimoto M, Inoue H, Momonaka H, Oka M, Ohga S, Ichiyama T: Japanese Society for Pediatric Immune-mediated Brain Diseases: A nationwide survey of opsoclonus-myoclonus syndrome in Japanese children. *Brain Dev* 2015; 37: 656-60.

2) Hasegawa S, Hirano R, Kaneyasu H, Wakabayashi M, Ohga S: Successful control of juvenile dermatomyositis-associated macrophage activation syndrome and interstitial pneumonia: a distinct kinetics of interleukin-6 and -18 levels. *Pediatr Rheumatol* 2015 (submitted)

3) Kittaka S, Hasegawa S, Ito Y, Ohbuchi N, Suzuki E, Kawano S, Aoki Y, Nakatsuka K, Kudo K, Wakiguchi H, Kajimoto M, Matsushige T, Ichiyama T: Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in human herpesvirus-6-infected infants with or without febrile seizures. *J Infect Chemother* 2014; 20: 716-21.

4) 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*. 2015; 44: 247-52.

5) Kajimoto M, Koga M, Narumi H, Inoue H, Matsushige T, Ohga S: Successful control of radicular pain in a pediatric patient with Guillain-Barré syndrome. *Brain Dev* 2015; 37: 897-900.

6) Kimura S, Hasegawa S, Yanagihara M, Inoue H, Matsushige T, Tsuneoka H, Ichiyama T, Ohga S: Cat-scratch disease with severe pleuritis in a 6-year-old girl. *Pediatr Int* 2015; 57: 501-3.

7) 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. *AJP Rep* 2015; 5: e089-92.

2. 学会発表

1) 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、大阪市

2) 井上裕文：イーケプラの適応拡大で変わった小児てんかん診療。てんかん学術講演会、2015.7.17、山口市

3) 小林光、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：頭痛と複視で発症した脳幹梗塞の12歳女児例。第67回日本小児科学会学術集会、2015.11.7、宇部市

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

IV. 診断ガイドラインおよび 重症度分類（新生児・小児）

IV. 診断ガイドラインおよび重症度分類（新生児・小児）

新生児・小児における遺伝性栓友病*の診断基準

*プロテインC, プロテインS, アンチトロンビン欠損症

<診断基準>

- 1) 各抗凝固因子活性が、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、上腸管膜動脈血栓
 - 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%

新生児・小児における遺伝性栓友病*の重症度分類

*プロテインC, プロテインS, アンチトロンビン欠損症

<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

V. 指定難病診断ガイドライン案
(新生児から成人まで)

特発性血栓症(先天性血栓性素因による)

○ 概要

1. 概要

特発性血栓症(先天性血栓性素因による)は、血液凝固制御因子のプロテインC(PC)、プロテインS(PS)およびアンチトロンビン(AT)の先天性な欠乏などにより、若年性に重篤な血栓症を発症する疾患群である。新生児・乳児期には脳出血・梗塞や電撃性紫斑病などを引き起こすが、小児期・思春期・成人では時に致死性となる静脈血栓塞栓症の若年発症や繰り返す再発の原因となる。

2. 原因

PC、PS および AT の遺伝子変異による血液凝固制御活性低下は、重篤な血栓症を引き起こすと考えられている。いずれも常染色体優性遺伝形式をとる。PC はプロテアーゼ型血液凝固制御因子で PS はその補酵素、AT はセリンプロテアーゼインヒビター型血液凝固制御因子であり、いずれの因子の活性低下によっても血液凝固反応が過度に亢進する。単一因子のヘテロ接合体に比して、ホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体では血液凝固亢進の程度が増すと考えられているが、症例により症状に差があること、新生児・乳児期と小児期・思春期・成人で何故症状が違うか、成人女性では何故習慣流産をきたすかなど、明らかになっていない点も多い。

3. 症状

ホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体では、新生児・乳児期より頭蓋内出血・梗塞、脳静脈洞血栓症などの重篤な頭蓋内病変が先行して発症することが多く、さらには電撃性紫斑病や硝子体出血をきたす(ただし、先天性 AT 欠乏症のホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体は一般的には胎生致死である)。ヘテロ接合体では、妊娠・出産、女性ホルモン剤服用、長時間不動、手術侵襲、感染、脱水などの誘因を契機に小児期以降から若年成人期にかけて、再発性の静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症や肺塞栓症など)を発症する。成人ではまれに脳梗塞などの動脈血栓症を発症したり、成人女性では習慣流産をきたす場合もある。

4. 治療法

小児期～成人における血栓症急性期には、重症度に応じて抗凝固療法、線溶療法、血栓吸引療法などを行い、慢性期には再発予防として長期に抗凝固薬を内服する。小児期の抗凝固療法の適応と方法は年齢を考慮して慎重に決定する。血栓症の既往のある妊婦は、経口抗凝固薬は催奇形性があるため内服できず、妊娠期間中毎日ヘパリンの自己注射を行う必要がある。また、AT 欠乏症妊婦では AT 製剤を補充する場合がある。新生児・乳児期での発症例では、補充療法として新鮮凍結血漿かつ/または AT 製剤や活性化 PC 製剤が必要となる。

5. 予後

新生児・乳児の頭蓋内病変発症例は致命的な場合もあり、救命できても生涯にわたり重篤な後遺症を残し、血漿製剤の補充療法が長期に必要となる場合がある。小児期～成人発症例においても、肺塞栓による死亡例、頭蓋内病変による中枢神経合併症などを伴うことがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

研究班の全国調査から、本邦での症例数は以下のように推定される。

患者総数は、約 2,000 人

年間発症患者数は、新生児・乳児期発症患者は 100 人未満、成人発症患者は約 500 人

2. 発症の機構

不明(血液凝固制御因子 PC、PS、AT の先天的な欠乏の関連が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(血栓症の再発や臓器障害のため)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

研究班の重症度分類を用いて Stage II 以上を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(平成 26～28 年度)

「血液凝固異常症等に関する研究班」

代表者 慶應義塾大学医学部 教授 村田満

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(平成 26～27 年度)

「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」

代表者 山口大学大学院医学系研究科 教授 大賀正一

日本血液学会

代表者 九州大学医学研究院 教授 赤司 浩一

<診断基準>

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

特発性血栓症(先天性血栓性素因による)の診断基準

A 症状

年齢に応じて好発する症状に差がみられる。

1. 新生児期・乳児期:

胎児脳室拡大(水頭症)、新生児脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓症、電撃性紫斑病、硝子体出血。

2. 小児期・思春期・成人:

静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症や肺塞栓症など)をきたすが、家系内多発、若年性(40歳以下)発症、繰り返す再発、まれな発症部位(脳静脈洞、上腸間膜静脈など)、などの特徴を有す。まれに動脈血栓症もみられる。小児期では、思春期以降に比して脳出血・梗塞で発症する割合が多い。成人女性では、習慣流産をきたす場合もある。

※なお、症状には、CT、MRI、超音波等の画像検査にて確認された無症候性のもも含む。

B 血液・生化学的検査所見

1. 血漿中の PC 活性が健常成人の 60%未満

2. 血漿中の PS 活性が健常成人の 60%未満

3. 血漿中の AT 活性が健常成人の 75%未満

- 1~3のうち1つ以上を認めるものを、血液学的診断例とする。
- 上記の同所見が家系内の他の構成員にも観察されることは、診断の重要項目となる。
- ただし、ビタミン K 拮抗薬服用、肝機能障害、妊娠、女性ホルモン剤使用、ネフローゼ症候群、血栓症の発症急性期、感染症などによる二次的活性低下の除外診断が必要となる。
- 6歳以下の場合、年齢別下限値(表1)ないしは1~3の下限值のうち、より低い値をもって診断の閾値とする。

表1 新生児～学童期の年齢別各活性値の下限(単位%)

年齢	PC	PS	AT
0日～89日	45	42	52
90日～2歳	64	51	52
3歳～6歳	64	51	68
7歳～	75	60	80

出典)大賀正一:難治性疾患政策研究事業「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26年度総括研究報告書より抜粋一部改変。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

血小板の異常(骨髓増殖性腫瘍など)、血管障害、血流障害、抗リン脂質抗体症候群、および悪性腫瘍に伴う血栓傾向。

D 遺伝学的検査

AT、PC、PS いずれかの遺伝子に病因となる変異が確認された場合は、確定診断を下すことができる。

<診断のカテゴリー>

確実例:

A の症状が存在+B のうち 1 項目以上を満たし(複数回測定にて二次的活性低下を除外)、C の鑑別すべき疾患を除外したもの、もしくは D を満たすもので、先天性(家族性/遺伝性)に静脈血栓塞栓症の発症リスクをもつと診断されるもの。

ほぼ確実例:

A の症状が存在+以下の項目の 2 つ以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

1. 家系内多発
2. 若年性(40 歳以下)発症
3. 繰り返す再発(特に適切な抗凝固療法中の再発)
4. まれな部位(脳静脈洞、上腸間膜静脈など)での血栓症発症

<重症度分類>

以下の重症度分類を用いて Stage II 以上を認定の対象とする。(表 2)

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: 新生児・乳児期に発症し、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となるほど著しく日常生活に支障をきたす場合。

表 2

臓器障害	過去 1 年以内の血栓症の再発*4	
	なし	あり
なし	I	II
軽度*1	II	III
中等度*2	III	III
重度*3	IV	IV

*1: 永続的な臓器障害(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)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をきたさない。

*2: 永続的な臓器障害があり日常生活および社会生活に支障をきたす。

*3: 永続的な臓器障害により介助が必要となるほど著しく日常生活に支障をきたす。

*4: 適切な抗凝固療法中の再発を対象とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)が、ビタミンK拮抗薬内服時はPCおよびPS活性値は低下するため、注意が必要である。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6カ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な場合については、医療費助成の対象とする。

VI. 新生児 DIC に対する補充療法

新生児 DIC 診断・治療指針 2015 年版

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

白幡 聡 ¹⁾	北九州八幡東病院	
高橋幸博 ²⁾	奈良県立医科大学附属病院総合周産期母子医療センター新生児治療部門	
茨 聡 ³⁾	鹿児島市立病院総合周産期母子医療センター	
大賀正一	山口大学小児科学教室	
河井昌彦	京都大学医学部附属病院小児科(新生児集中治療部)	
川口千晴	東大寺福祉療育病院小児科	
沢田 健	東邦大学医療センター佐倉病院小児科	
高橋大二郎	福田病院小児科	
瀧 正志	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科	
長江千愛	聖マリアンナ医科大学小児科	
西久保敏也	奈良県立医科大学附属病院総合周産期母子医療センター新生児治療部門	
水上尚典	北海道大学大学院医学研究科産科・生殖医学分野	
樺山知佳	鹿児島市立病院総合周産期母子医療センター	
1) 代表	2) 診断指針作成責任者	3) 治療指針作成責任者

Guideline of Diagnosis and Clinical Management for Neonatal DIC, 2015

Task Force for Establishment of Neonatal DIC Guideline, The Japan Society of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology

Akira Shirahata	Kitakyushu Yahatahigashi Hospital
Yukihiro Takahashi	Division of Neonatal Intensive Care, Center for Perinatal Medicine, Nara Medical University Hospital
Satoshi Ibara	Department of Neonatology, Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital
Shouichi Ohga	Department of Pediatrics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
Masahiko Kawai	Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University
Chiharu Kawaguchi	Division of Pediatrics, Todaiji Temple Welfare Fund Todaiji Medical and Education Center
Ken Sawada	Department of Pediatrics Toho University Medical Center, Sakura Hospital
Daijiro Takahashi	Division of Pediatrics, Hukuda Hospital
Masashi Taki	Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital
Chiai Nagae	Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine
Toshiya Nishikubo	Division of Neonatal Intensive Care, Center for Perinatal Medicine, Nara Medical University Hospital
Hisanori Minakami	Department of Obstetrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine
Chika Kabayama	Department of Neonatology, Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital

3. 輸血および補充療法

担当 大賀正一

新生児 DIC に対する濃厚血小板 (platelet concentrate : PC)、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma : FFP) および血液成分製剤の投与については、エビデンスに基づく治療指針が存在せず経験的に行われている。新生児では DIC に限らず、PC 輸血と FFP 輸注に関して、赤血球輸血ほどの臨床研究がない¹⁾。成人 DIC に対する PC 輸血と FFP 投与に関して、Grade C をこえる高いエビデンスレベルのガイドラインは海外 (ISTH, SISET) にもみあたらない^{2,3)}。

PC 輸血、FFP の輸注および血液成分製剤の補充療法は、原則として検査異常でなく出血症状により決定されるべきであろう。成人 DIC 治療のエキスパートコンセンサス⁴⁾においても、基礎疾患の治療と抗凝固療法が最優先かつ必須であり、“出血を伴う急性” DIC に PC 輸血あるいは FFP 輸注が施行されるべきとされている。成人には、出血症状の顕著な白血病 (AML M3) や腹部大動脈瘤などの線溶亢進型 DIC がある。悪性腫瘍に伴う慢性 DIC や敗血症などの線溶抑制型 (凝固優位型) DIC には臓器症状が強く、出血を伴う事が少ないため、FFP による補充療法の必要性は低い。

一方、新生児 DIC は、止血機構の発達段階⁵⁾ における病態であり、感染症の重症化、中心静

脈カテーテル留置、先天性心疾患などに対する外科手術、ビタミンK欠乏および遺伝的素因（主にプロテインC欠損）など、成人とは異なる血栓止血系の背景を考慮すると、新生児DICに対するPC輸血、FFP輸注および補充療法の必要性は、成人よりも高いことが想定される⁶⁾。敗血症によるDICや心臓外科手術に伴う難治性TTPには、交換輸血が必要となる場合もある。成人ではエビデンスレベルの高い薬剤や治療法でも、小児には保険適用がないなどの理由から、新生児に使用しにくいものが多い。このような背景から、適応や投与量を患児の病態に応じて慎重に決定する必要がある。

3.1 新鮮凍結血漿（FFP）（推奨度：コンセンサス）

著明な出血あるいは観血的処置の時に輸注する。原則として新生児の輸血基準に従って、基礎疾患の治療および抗凝固療法を開始する。回復期および観血的処置における予防的投与は最小限にとどめたいが、rTMを投与する新生児で、プロテインCやプロテインS活性の著しい低下が予測される場合などでは個別に対応する（前述rTMの項参照）。

1) 作用機序

FFP製剤には血液凝固因子が含まれているため、DICによる消費性凝固障害に伴う出血に対しては、凝固因子を補うことで止血を促す。また、凝固・線溶系阻害因子であるアンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、 α_2 プラスミンインヒビター (α_2 PI)、ADAMTS13なども含まれており、これらの阻害因子が過剰な凝固・線溶系活性化や過剰な血小板活性化に対して抑制的に作用する。

2) 投与方法

新生児・小児に対する輸血療法に準じて⁷⁾、FFP 10~20 ml/kg以上を12~24 hr毎に繰り返し点滴静注する。FFP-LR（1単位120ml）は原則として分割保存せず、3時間以内に使用する。

3) 使用上の留意点

①基本方針として、(a)凝固因子および抗凝固因子の補充による調節を主目的に、(b)他に安全で効果的な分画製剤や代替製剤がない場合のみを適応とし、(c)予防的投与は、凝固因子欠乏による出血傾向の患者への観血的処置時のみとする。

②適応は原則として検査異常より出血症状を重視する。PT延長（INR 2.0以上、あるいは30%以下）、APTT延長（各医療機関における基準の上限の2倍以上、あるいは25%以下）、フィブリノゲン量の減少（100 mg/dl以下）、プロテインC活性の明らかな低下などから適応病態を考える。ただし、新生児は凝固、抗凝固および線溶活性が発達段階にあり、とくに生後1週間はその変動が激しいと予想される。FFP投与の目標設定についてはエビデンスがないため、上記の経時的な変化から病態の進展速度を考えて行う。

③新生児DICの観血的処置における予防的FFP投与に関するエビデンスもない。病態に応じてPT-INRから適宜判断し、十分なFFP投与を行う。

④一般的に、凝固因子活性が正常値の5~10%以上あれば自然出血は発症せず20~30%以上あれば正常の止血機能が維持できる。DICでの凝固因子活性の低下は単一因子の低下ではなく複数の凝固因子の低下であることから、生理的な凝固線溶能への回復を期待して血中の最少活性値（約30%）を保ちたい。血漿プロテインC活性も、20%以上を目安に補充するのが望ましいであろう。

⑤DICの場合には凝固因子レベルの低下の原因の多くは消費性凝固障害によるものであり、輸注されたFFP中の凝固因子の生体内での回収率低下や半減期短縮がみられる。臨床症状と凝血的検査データに基づいて、DICの病勢を注意深くチェックし、投与量を決定することが重要である。

⑥基礎疾患の治療と抗凝固療法が奏功すれば凝固因子は期待値レベル付近まで上昇する。しかし、これらの治療が無効な場合や凝固因子生成低下を伴う肝不全を合併する場合には、十分な凝固因子の上昇を期待するのが難しく、FFPの必要量は増加する。

⑦副作用として、容量負荷、肝炎（B、C、E、TTV型など）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトパルボウイルスB19などの輸血関連感染症、Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)、アレルギーあるいはアナフィラキシー反応、塩化ナトリウム負荷（FFP1単位あたり0.8g含有）およびクエン酸中毒（低カルシウム血症）に注意する。

4) 推奨の根拠

①新生児のFFP輸注に関するエビデンスレベルの高い論文を見つけることはできなかった。成人

DIC に対する FFP 投与についても経験的なデータによるものであり、質の高いエビデンスに基づく指針は存在しない²⁻⁴⁾。

②厚生労働省「血液製剤の使用指針」(2005年9月改訂)⁷⁾の新生児・小児に対する輸血療法の項目にDICに関する記載はない。予防的投与の適応、用法・用量についてもエビデンスに基づく論文はない。しかし、凝固および抗凝固因子の極端な低下に起因した出血および血栓傾向に対して、他に代替療法がない場合、FFP 投与は必要不可欠と考えられる。

但し、成人DICにおけるFFPの適応は、凝固因子の補充目的に行い、PT-INR2.0以上、APTT施設基準上限値の2倍以上、フィブリノゲン100mg/dl未満とされている。

3.2 濃厚血小板(PC)(推奨度:コンセンサス)

著明な出血あるいは観血的処置時にPCを輸血する。原則として血小板数が5万/ μ l以下の症例に限られる。HITやTTPの合併時には行わない(推奨度D)。

1) 作用機序

血小板は粘着・顆粒放出・凝集という3つの主たる機能を有する。血管の内皮細胞が損傷し、内皮下組織に粘着凝集して血管の損傷部位を補強する。適切なPC輸血により致命的な出血を防ぎ、種々の出血を改善することが可能となる。

2) 投与方法

新生児・小児に対する輸血療法に準ずる⁷⁾。新生児へのPCの適正使用に従い、投与間隔の決定には生体内の回収率や半減期、消費性凝固障害の程度などを考慮する。

3) 使用上の留意点

①通常血小板数は5万/ μ l以上あれば出血の心配は無いが、DICに陥った場合は病勢によって血小板数が劇的に変化する。

②新生児血小板は成人のものと同構造および機能に差はなく、成人血小板を新生児へ輸血した時、*in vitro*ではclotting短縮から血栓リスクを示唆する報告がある⁸⁾。一方、早期新生児の血小板凝集能が低下することも示唆されている⁹⁾。

③血小板数が急速に5万/ μ l未満へと低下して出血症状を認める場合、あるいは観血的処置を必要とする場合に、適応となる。血小板数2万/ μ l未満ではしばしば重篤な出血をみるため、濃厚血小板輸血が必要となる場合が多い。血小板数5万/ μ l以上では輸血の必要はない。

④血栓による臓器症状が強く現れるDICでは、PC輸血は慎重に行う。遺伝性血栓症およびTTPは原則として適応とならない。HITの場合は禁忌である。

敗血症性DICの患者では、白血球エラスターゼの作用でADAMTS13活性が著減し、超高分子量のフォン・ウィルブラント因子(vWF)マルチマーが認められる。新生児のVWF活性は成人より高い。このようなTTP類似の病態を呈する場合には臓器不全の合併が高いことが予想されるため、可能であればADAMTS活性の測定も検討し、PCとFFPの投与バランスを調整する。

⑤血小板の生体内での半減期は約3~5日である。血小板産生の停止した状態では通常1回10~15ml/kgの濃厚血小板を週2~3回投与する。DICの場合は、半減期が短縮して、予測された血小板数の増加が得られず、投与量や回数が増える場合も多いが、必要最小限とすべきである。

⑥副作用として、容量負荷、輸血後肝炎やHIV、ヒトパルボウイルスB19などの輸血関連感染症、GVHD、TRALI、アレルギーあるいはアナフィラキシー反応、血小板輸血不応状態、に注意する。

4) 推奨の根拠

①FFPと同様に成人領域でも質の高いエビデンスは存在せず、DICにおけるPC輸血の指針も経験的なデータに基づくものしかない²⁻⁴⁾。新生児DICに関するものをみつけることはできなかった。

②厚生労働省「血液製剤の使用指針」(2005年9月改訂)⁷⁾の新生児・小児に対する輸血療法の項目にDICに対するPC輸血に関する記載はない。成人DICでは血小板数が急速に5万/ μ l未満へ低下し、出血症状がある場合にPC輸血の適応とされる。予防的投与において、血小板数ほかのパラメーターに関する基準は明示されていない。止血因子の極端な低下に起因した出血傾向に対しては他に代替療法がないことから、病態とその進行に応じたPC輸血は必要不可欠である。

3.3 血漿分画製剤による補充療法

以下、国内で使用可能な補充製剤について述べる。

- 3.3.1 アンチトロンビン製剤 別項 2.3 へ
- 3.3.2 トロンボモジュリン製剤 別項 2.4 へ
- 3.3.3 プロテインC製剤

活性化プロテインC製剤は、未分画ヘパリンに比べて有意に出血症状の悪化を減少させ、止血系分子マーカーやDICの生存率を改善したが(レベル2b)、DICに対する保険適応はない。重症敗血症に対する、リコンビナントAPC(rAPC)製剤による大規模なRCT(PROWESS trial、レベル1b)では、プラセボ群に比し、APC群において有意な生存率の改善が報告された。この試験にはDIC症例が22%含まれ、APC治療群においてD-dimer値低下など凝血学的指標の改善も示された。しかし、その後のRCTでは重症敗血症と敗血症性ショックに対するrAPCの効果は否定され、小児では副反応として出血が問題となっていた¹⁰⁾。国内では、血漿由来活性化プロテインC製剤が使用可能であり、先天性プロテインC欠損症に限り保険適応がある。活性化プロテインCには抗炎症および細胞保護作用がある。本剤はrAPCとは濃度も異なり投与量と方法を改善すれば、過凝固とプロテインC欠乏に陥りやすい新生児には、有用性が期待されるかもしれない¹¹⁾。

3.4 交換輸血

敗血症に伴う新生児DICに対して、交換輸血が行われることがある。しかし、その適応と効果に関して十分なエビデンスのある論文はない。使用する血液に関しては、MAP加赤血球とFFPもしくは(さらに)濃厚血小板を混じた混合血が用いられることが多い。混合血ではヘマトクリット、総蛋白、カリウムなどが変動しやすいため、日赤からの採血後早期の全血も使用可能である。現在、合成血-LR「日赤」の使用が推奨されている。容量負荷の回避、あるいは血漿交換(TTPなどを対象として)を目的に、低出生体重児においては、患児の病態に応じて全血または部分交換輸血が行われることもある。

文献

1. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S.: How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol* 2013; 160: 421-33.
2. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG.: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 2009; 145: 24-33.
3. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, Schiavoni M, Squizzato A: Italian Society for Thrombosis and Haemostasis: Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation.: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Thromb Res* 2012; 129: e177-84.
4. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Maruyama I, Yoshioka A: Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee.: Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2010; 125: 6-11.
5. Revel-Vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 450-4.
6. Motta M, Del Vecchio A, Radicioni M.: Clinical use of fresh-frozen plasma and cryoprecipitate in neonatal intensive care unit. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 Suppl 1: 129-31.
7. 「血液製剤の使用指針」, 「血小板製剤の使用基準」及び「輸血療法の実施に関する指針」の改定のための作成委員: 「血液製剤の使用指針」(改定版) VI 新生児・小児に対する輸血療法. 平成17年9月.
(<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5tekisei3b02.html#06>)
8. Ferrer-Marin F, Chavda C, Lampa M, Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Sola-Visner M.: Effects of in vitro adult platelet transfusions on neonatal hemostasis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1020-8.
9. 白幡聡, 中村外士雄, 椎木みどり: 新生児の凝血系. *臨床血液* 1987; 28: 1065-74.
10. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gärdlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD: PROWESS-SHOCK Study Group.: Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012; 366: 2055-64.
11. Matsunaga Y, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Ito N, Doi T, Kang D, Hara T.: Neonatal asphyxia and renal failure as the presentation of non-inherited protein C deficiency. *J Perinatol* 2013; 33: 239-41.

VII. 研究成果の刊行に関する一覧表