

<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 毎に繰り返して点滴静注する。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様で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・ウィルブランド因子(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, Gårdlund 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石黒 精	出血傾向・凝固 障害	五十嵐 隆	小児科研修ノート	診断と治療社	東京	2014	497-499
石黒 精	ITP/血友病で の急性出血	辻 聡、小穴慎二、 石黒 精	当直医のための小児救急 ポケットマニュアル	中山書店	東京	2014	257-261
田中康子、石黒 精	貧血	辻 聡、小穴慎二、 石黒 精	当直医のための小児救急 ポケットマニュアル	中山書店	東京	2014	124-126
落合正行、田中幸一 楠田 剛、井原健二	Pallister-Hall 症候群	水澤英洋	別冊日本臨床 新領域別 症候群シリーズ No.29 神 経症候群(第2版)	日本臨床社	大阪	2014	635-638
高橋幸博	頭蓋内出血	水澤英洋	日本臨床 神経症候群(第 2版)	日本臨床社	大阪	2014	11-16
石黒 精	好中球減少症	水口 雅、市橋 光、 崎山 弘	今日の小児治療指針	医学書院	東京	2015	1553-5
大賀正一	播種性血管内 凝固症候群	水口雅、市橋光、崎 山弘	今日の小児治療指針第16 版	医学書院	東京	2015	557-9
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)	日本小児血液・が ん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	459-61
落合正行	NICU から在宅 医療への移行 を円滑に進める ために	日総研	地域連携 入院支援	日総研	福岡	2015	45-49
高橋幸博	ビタミンK 欠乏 性出血	山口 徹、北原光 夫、福井次矢、高木 誠、小室一成	今日の治療指針 2015 年 度版	医学書院	東京	2015	1314- 1315
高橋幸博	新生児の出血 傾向	金澤一郎、永井良 三	今日の診断指針	医学書院	東京	2015	1866- 1867
高橋幸博	新生児の出血 傾向(新生児メ レナを含む)	鈴木重統、後藤信 哉、松野一彦	血栓・止血ハンドブック	西村書店	東京	2015	99-107
高橋幸博	血小板増加症	日本小児血液・が ん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	437-439
瀧 正志	特発性血栓症	尾崎承一	難病辞典	学研メディカ ル秀潤社	東京	2015	289-91
足利朋子、瀧 正志	止血・血栓に関 連する血漿とそ の成分	日本小児血液・が ん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	25-27
瀧 正志	播種性血管内 凝固	日本小児血液・が ん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	453-56

瀧 正志	DICの病態解明の進歩と新しい診断基準	日本小児血液・がん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	1747-52
石黒 精	出血傾向・血栓傾向	日本小児血液・がん学会	小児血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	33-35
落合正行	早産児の貧血	山口徹、北原光夫	今日の治療指針	医学書院	東京	2016	1378

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Hoshina T, Nakashima Y, Sato D, Nanishi 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
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
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
Yamada T, Kubota T, Nakamura M, Ochiai M, Yonezawa M, Yano T, Kawashiri T, Egashira N, Hara T, Masuda S.	Evaluation of teicoplanin concentrations and safety analysis in neonates	Int J Antimicrob Agents	44	458-62	2014
Fujiwara A, Fukushima K, Inoue H, Takashima T, Nakahara H, Satoh S, Ochiai M, Hara T, Shimokawa M, Kato K.	Perinatal management of preterm premature ruptured membranes affects neonatal prognosis	J Perinat Med	42	499-505	2014
Matsui H, Takeda M, Soejima K, Matsunari Y, Kasuda S, Ono S, Nishio K, Shima M, Banno F, Miyata T, Sugimoto M	Contribution of ADAMTS13 to the better cell engraftment efficacy in mouse model of bone marrow transplantation	Haematologica	99(10)	e211-213	2014
Matsui H, Fujimoto N, Sasakawa N, Ohinata Y, Shima M, Yamanaka S, Sugimoto M, Hotta A	Delivery of full-length factor VIII using a piggyBac transposon vector to correct a mouse model of hemophilia A	PloS One	9(8)	e104957	2014
Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, Sampei Z, Kuramochi T, Sakamoto A, Haraya K, Adachi K, Kawabe Y, Nogami K, Shima M, Hattori K	Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A	Blood	124(20)	3165-3171	2014
Matsumoto T, Nogami K, Shima M	Coagulation function and mechanisms in various clinical phenotypes of patients with acquired factor V inhibitors	Journal of Thrombosis and Haemostasis	12(9)	1503-1512	2014
Ogiwara K, Nogami K, Matsumoto T, Shima M	Tissue factor pathway inhibitor in activated prothrombin complex concentrates (aPCC) moderates the effectiveness of therapy in some severe hemophilia A patients with inhibitor	International Journal of Hematology	99(5)	577-587	2014
Kashima A1, Higashiyama Y, Kubota M, Kawaguchi C, Takahashi Y, Nishikubo T	Children with Down's syndrome display high rates of hyperuricaemia	Acta Paediatr	103(8)	e359-64	2014
Takahashi D1, Takahashi Y, Itoh S, Nishiguchi T, Matsuda Y, Shirahata A	Late vitamin K deficiency bleeding in an infant born at a maternity hospital.	Pediatr Int	56(3)	436	2014
Miyakawa Y, Kashiwagi H, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, Kobayashi T, Kimura T, Adachi T, Watanabe T, Imaizumi M, Takahashi Y, Matsubara K, Terui K, Kuwana M, Kanagawa T, Murata M, Tomiyama Y	Committee for clinical practice guide of primary immune thrombocytopenia in pregnancy. [Consensus report for the management of pregnancy with primary immune thrombocytopenia]	Rinsho Ketsueki.	55(8)	934-47	2014

Fujimaru T, Ito S, Masuda H, Oana S, Kamei K, <u>Ishiguro A</u> , Kato H, Abe J	Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange	Cytokine	70(2)	156-160	2014
Minowa K, Arai K, Kasahara M, Sakamoto S, Shimizu H, Nakano N, Ito R, Obayashi N, Nakazawa A, <u>Ishiguro A</u>	Romiplostim treatment allows for platelet transfusion-free liver transplantation in pediatric thrombocytopenic patient with primary sclerosing cholangitis	Pediatr Transplant	18(6)	212-215	2014
Maeba S, Hasegawa S, Shimomura M, Ichimura T, Takahashi K, Motoyama M, Fukunaga S, Ito Y, Ichiyama I T, <u>Ohga S</u>	Successful treatment of corticosteroid with antiviral therapy for a neonatal liver failure with disseminated herpes simplex virus infection	Am J Perinatol	05(02)	e89-92	2015
<u>大賀正一</u> 、 <u>落合正行</u> 、 <u>石黒 精</u> 、 <u>高橋幸博</u> 、 <u>瀧 正志</u> 、 <u>嶋 緑倫</u> 、 <u>金子政時</u> 、 <u>福嶋恒太郎</u> 、 <u>康 東天</u>	遺伝性血栓症：小児期における診断と治療の問題	日小血がん誌	51(5)	470-474.	2014
野中航仁、松本正太郎、六車 崇、榎本有希、細川 透、 <u>石黒 精</u>	自己免疫性溶血性貧血による心原性ショックに対し、extracorporeal membrane oxygenation 導入により救命した乳児例	日集中医誌	21(5)	497-500	2014
清水 武、 <u>石黒 精</u> 、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ブスアンチコアグラント陽性・低プロトロンビン血症	日臨免誌	37(1)	55-60	2014
<u>石黒 精</u>	後天性血友病 A, 後天性 von Willebrand 病.	小児内科	46(2)	235-238	2014
<u>大賀正一</u>	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	27(1)	25-9	2015
<u>大賀正一</u>	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		557-9	2015
Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Mika Mori, Tomoko Ashikaga, Mieko Akita, Noriko Suzuki, Satoshi Yamazaki, Shinobu Tatunami, Shigenobu Takayama, and Masashi Taki	Analysis of Anticoagulant Effect of Unfractionated Heparin by Using Thrombin Generation Assay in Vitro	J. St. Marianna Univ.	6	12-21	2014
Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Abe T, Ihara K, Ohga S, Fukushima K, Kato K, Taguchi T, Hara T.	Survival and neurodevelopmental outcome of preterm infants born at 22-24 weeks of gestational age	Neonatology	105	79-84	2014
Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Fukushima K, Ishimura M, Torio M, Urata M, Hotta T,	Fetal hydrocephalus and neonatal stroke as the first presentation of protein C deficiency	Brain Dev	38	253-6	2015
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	2015
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
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
Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Anami A, Fukushima K, Horigome H, Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A	Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies	Mod Rheumatol.	20	1-7	2015
Hirakawa M, Hidaka N, Kido S, Fukushima K, Kato K.	Congenital Chloride Diarrhea: Accurate Prenatal Diagnosis Using Color Doppler Sonography to Show the Passage of Diarrhea	J Ultrasound Med.	34(11)	2113-5	2015

Michikawa T, Morokuma S, Fukushima K, Ueda K, Takeuchi A, Kato K, Nitta H	A register-based study of the association between air pollutants and hypertensive disorders in pregnancy among the Japanese population	Environ Res	142	644-50	2015
Matsueda S, Hidaka N, Kondo Y, Fujiwara A, Fukushima K, Kato K.	External iliac artery thrombosis after common iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy for placenta accreta in cervico-isthmic pregnancy	J Obstet Gynaecol Res.	41(11)	1826-30	2015
Kiyokoba R, Hidaka N, Sakata Y, Hachisuga K, Fukushima K, Kato K.	Fetal cytomegalovirus infection manifesting as transient pancytopenia	Congenit Anom (Kyoto)	55(3)	164-6	2015
Ohmaru T, Fujita Y, Sugitani M, Shimokawa M, Fukushima K, Kato K.	Placental elasticity evaluation using virtual touch tissue quantification during pregnancy	Placenta	36(8)	915-20	2015
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		in press	2015
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). International Journal of Hematology	International Journal of Hematology	101(2)	126-132	2015
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
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)	1843-53	2015
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)	1279-84	2015
Nogami K, Shima M. Phenotypic Heterogeneity of Hemostasis in Severe Hemophilia.	Phenotypic Heterogeneity of Hemostasis in Severe Hemophilia	Semin Thromb Hemost	41(8)	826-31	2015
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)	103-6	2015
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	783-786	2015
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	310-320	2015
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	8	57	2015
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	19(3)	E70-E74	2015
Mizuguchi K, Miyazaki O, Nishimura G, Ishiguro A	Craniovertebral junction stenosis in Lenz-Majewski syndrome	Pediatr Radiol	45(10)	1567-70	2015
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	161(2)	391-93	2015
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		Epub ahead of print	2016
高橋幸博	新生児メレナ	小児科診療	77	950-952	2014

福嶋 恒太郎	【周産期救急の初期対応:そのポイントとピットフォール 産科編】 症状:見逃してはいけない疾患を中心に 出血はいつでも要注意	周産期医学 (0386-9881)	45 巻 6 号	742-745	2015
井上普介、西尾寿乗、高田英俊、酒井康成、名西悦郎、落合正行、原寿郎	自然免疫受容体 Nod1 のリガンドは母仔の血管病変を介して IUGR および IUFD をおこす	日本産婦人科・新生児血液学会誌	25	5091-5092	2015
白幡聡、高橋幸博、茨聡、大賀正一、河井昌彦、川口千晴、沢田健	新生児 DIC 診断・治療指針 2015 年版	日本産婦人科・新生児血液学会誌			印刷中
川口千晴、西久保俊也、白幡聡、高橋幸博	新生児 DIC の診断・治療に関する全国アンケート調査	日本産婦人科・新生児血液学会誌			印刷中

VIII. 研究成果の刊行物・別刷

遺伝性血栓症：小児期における診断と治療の問題点

大賀 正一^{1*}, 落合 正行², 石黒 精³, 高橋 幸博⁴, 瀧 正志⁵, 嶋 緑倫⁶,
金子 政時⁷, 福嶋恒太郎⁸, 康 東天⁹ (小児新生児血栓症研究班)

¹山口大学大学院医学系研究科小児科学分野

²九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

³国立成育医療センター血液内科

⁴奈良県立医科大学病院総合周産期母子医療センター

⁵聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

⁶奈良県立医科大学小児科学

⁷宮崎大学医学部大学院看護学研究科周産期分野

⁸九州大学病院総合周産期母子医療センター母性胎児部門

⁹九州大学大学院医学研究院臨床検査医学

Heritable Thrombophilia: Clinical Problems in the Diagnosis and Management of Pediatric Patients

Shouichi Ohga^{1*}, Masayuki Ochiai², Akira Ishiguro³, Yukihiro Takahashi⁴, Masashi Taki⁵, Midori Shima⁶,
Masatoki Kaneko⁷, Kotaro Fukushima⁸, Dongchon Kang⁹
(on behalf of the Japan Childhood Thrombophilia Study Group)

¹Department of Pediatrics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

²Division of Neonatology, Comprehensive Maternity and Perinatal Care Center, Kyushu University

³Division of Hematology, National Center for Child Health and Development

⁴Departments of Perinatology, Nara Medical University

⁵Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital

⁶Departments of Pediatrics, Nara Medical University

⁷Departments of Perinatology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

⁸Division of Maternity and Fetus, Comprehensive Maternity and Perinatal Care Center

⁹Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Hospital

Abstract

Thromboembolic events rarely occur in children. However, pediatric patients with thromboembolism have been increasing in number during the decade of rapid progress in pediatric and perinatal medicine. The incidence of heritable thrombophilias depends on racial background. Factor V Leiden and the prothrombin variant are frequently found in Caucasians but not in Japanese. Nevertheless, the early diagnosis of the three major deficiencies of natural anticoagulants, namely, antithrombin (AT), protein C (PC) and protein S (PS), have gained attention even in Western countries, because affected children and their family members are at a higher risk of thrombosis than those carrying factor V Leiden or the prothrombin variant. Pediatric thrombosis is difficult to diagnose because of the physiological maturation of the coagulation system and incomplete imaging analyses. Thrombolytic therapy and prophylactic management in pediatric patients have not yet been established, although novel anticoagulants have now been used for adult patients. The diagnosis and management of adult patients cannot be applied to newborn infants. Our intensive genetic study has newly identified pediatric patients with PC deficiency, the number of whom corresponded to that of those registered in annual reports of coagulation disorders in Japan. Here, we review the clinical problems in the diagnosis and management of pediatric patients with heritable thrombophilias on the basis of our cumulative database.

Key words: thrombophilia, thrombotic predisposition, venous thromboembolism, purpura fulminans

要 旨

これまで小児に稀とされてきた血栓症は、小児および周産期医療の進歩とともに近年増加している。血友病と対比して栓

2014年5月29日受付, 2014年5月29日受理

* 別刷請求先: 〒755-8505 宇部市南小串1-1-1

山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 大賀正一

E-mail: ohgas@yamaguchi-u.ac.jp

友病と呼ばれる遺伝性血栓症のうち, 3大抗凝固因子欠損症 (プロテインC, プロテインSおよびアンチトロンビン) は, Factor V Leiden と Prothrombin 多型の多い海外においても, その高い血栓リスクから早期診断が強調されている。一方, 小児期の血栓症診断は, 患児が止血血栓機構の成熟過程にあり, 必要な画像診断も実施しにくいと, 容易ではない。成人領域では血栓溶解療法も進歩し, 新しい抗凝固薬が使用されるようになったが, 小児領域ではその経験も少ない。小児期の血栓症患者は新生児から乳児早期に多く, 成人における診断と治療法をそのまま適用することが難しい。私たちは血栓症を発症した児の遺伝子診断を積極的に進めて, 血液凝固異常症全国調査登録数に相当するPC欠損症の新規家系を短期間に見出した。症例集積から明らかとなった小児期の診断と治療における問題点を概説する。

キーワード: 栓友病, 血栓性素因, 静脈血栓塞栓症, 電撃性紫斑病

I はじめに

止血は出血に対する原始的な生体防御反応であり, 免疫系と深く関わる。凝固系と補体系を構成する蛋白の活性化と制御機構には類似点も多い。好中球による neutrophil extracellular traps (NETs) や感染早期に産生されるフィブリノゲンやサイトカインは, 免疫と凝固を結ぶ主要なメディエーターである。好中球は内因系 (FXII と結合して活性化) および外因系 (TF と NETs) を介して血栓形成の初期反応に必須であり, 血栓止血機構と生体防御機構の機能的な関連が注目されている^{1,2)}。

凝固線溶系は, 出血源となる血管の傷害局所において, 止血血栓を適切に形成し退縮させる。凝固制御系は, 傷害部位以外の循環血中に不適切な血栓が形成されるのを阻止している。血栓症は, 誘因, 素因および基礎疾患が複合的に作用して病的血栓が血管内で形成され, 組織・臓器の血液循環を障害する多元病である。成人では加齢とともにその頻度が増加する。一方, 小児期では新生児と思春期に血栓発症のピークがあり, 凝固線溶系の生理的発達が関与する。新生児医療による中心静脈カテーテル, 心臓外科手術および画像診断法などの進歩に伴い, 近年小児血栓症は増加している^{3,4)}。寝たきり児の過凝固と血栓発症にも注意が必要である⁵⁾。こどもをとりまく環境の変化が, 遺伝性素因を際立たせるようになってきたのかもしれない。

凝固制御系および線溶系カスケードを構成する蛋白の機能異常が血栓性素因をもたらす。抗凝固因子であるプロテインC [PC], プロテインS [PS] およびアンチトロンビン [AT] のそれぞれの遺伝的欠陥が, 高い血栓性素因を有する“いわゆる栓友病”である。とくにプロテインCは感染免疫系との関連が深く (図1)⁶⁾, その欠乏は小児期の血栓性素因として重要である。

II 凝固因子・抗凝固因子異常による血栓性素因

自然抗凝固因子であるPC, PS, ATそして組織因子経路抑制因子 (tissue factor pathway inhibitor: TFPI) が凝固制御系の主要な分子である。TFPI と ATは標的酵素と高分子複合体を形成し, TFPIは血液凝固活性化第VII因子 (FVIIa)

と同X因子 (FXa) の活性を, ATはトロンビン (FIIa) とFXaの活性をそれぞれ阻害する。活性化PC (APC) は補酵素であるPSとともにFVaとFVIIIaを分解し不活性化する。このほかこれらの経路に関わる分子として内皮PC受容体 (endothelial protein C receptor: EPCR)⁷⁾, トロンボモジュリン (thrombomodulin: TM)^{8,9)}, ヘパリンコファクターII (heparin cofactor II: HC II) などがある。それぞれの異常による血栓性素因への関与が示唆されているが, PC, PSおよびAT欠損症が重要である。

これに対して凝固因子側の異常分子により血栓性素因を示す主要なものとして, APC抵抗性を有するFV G1691A (Factor V Leiden: FVL) とFII G20210A (PT variant) がある。この2つは欧米人に最も頻度の高い遺伝性血栓性素因で, FVLヘテロ接合体の頻度はコーカサス人一般集団の5-8%に及ぶ。一方, 日本など東アジア人にはこの2つはみつかからない。最近AT抵抗性を示す血栓症家系PT-Yukuhashiが報告された¹⁰⁾。高FVIII血症も血栓性素因であるがその分子異常はまだ同定されていない。

PC, PSおよびAT欠損症は, 常染色体優性遺伝形式をとる疾患である。日本人にはPS-Tokushimaが多いが, PCとATの血漿活性値から推定したヘテロ変異の保有者率は民族を問わず一般人口の1%未満と稀である。一方, その血栓症発症のリスクは, 小児でもFVLとPT variant保有者に比して有意に高いと考えられている (表1A)¹¹⁾。とくにPCとAT欠損症は, 他の異常と比べて脳血管と深部静脈血栓の初回発症リスクが高い。FVLとPT variantの頻度が高いため, 欧米では一般人の血栓症スクリーニング検査は行われない。しかし, 最近これら遺伝性血栓症の近親者 (第一度および第二度近親者) における血栓塞栓発症率がPC/PS/AT欠損症とFVL/PT variantで大きく異なることが明らかとなった (図2)¹²⁾。これを15歳以上でみるとPC/PS/AT欠損症近縁者における血栓の年間発症率は2.82%から4.89%に増加し, FVL/PT variantより上昇幅も大きい (表1B)。しかし, この解析では新生児血栓症に触れていない。私たちの日本における調査でもPC/PS/AT欠損症には*de novo*発症が稀であることから, 確定診断 (遺伝子診断) を得た欠損家系の情報をえることがまず重要である。

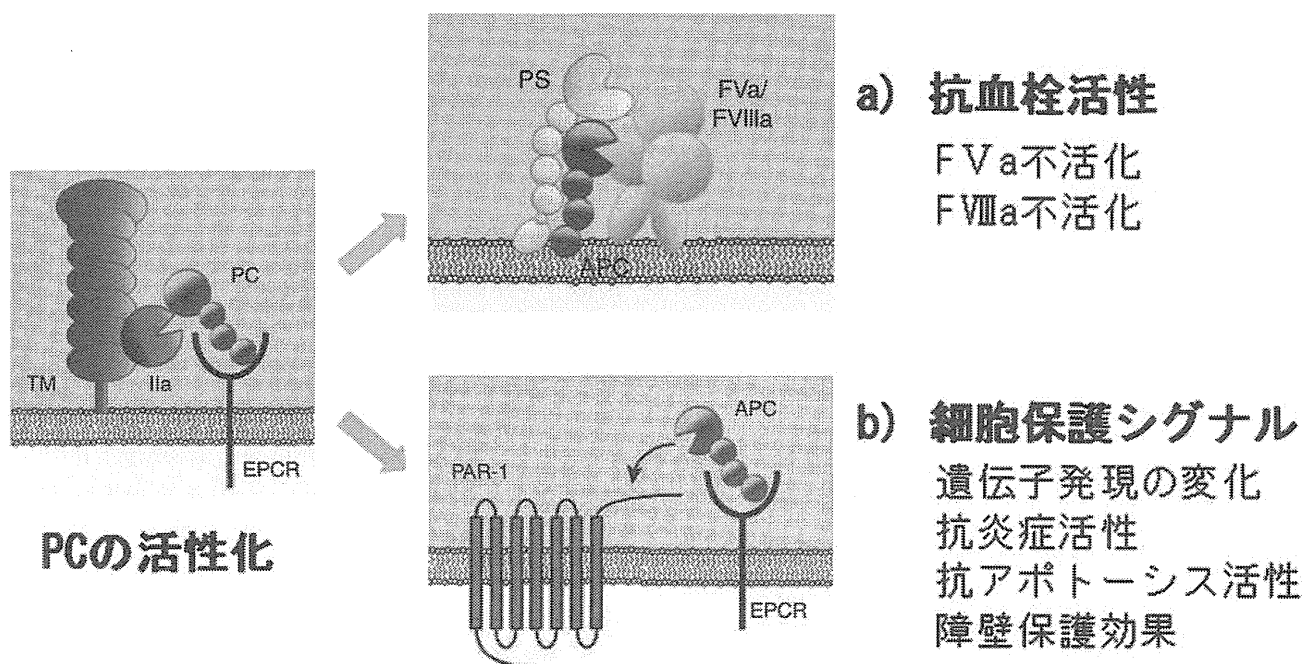


図1 プロテインC経路の構成分子とその反応。プロテインC (PC) は、血管内皮などの膜表面に存在する内皮PC受容体 (endothelial protein C receptor: EPCR) と結合し、活性化トロンビン (IIa)-トロンボモデュリン (TM) 複合体によって、その生理的活性化が促進される (左)。活性化したPC (APC) は、陰性荷電のリン脂質膜上でプロテインS (PS) の補酵素作用を受け、活性化血液凝固第V因子 (Fva) と同第VIII因子 (FVIIIa) を蛋白分解して不活化することにより「抗血栓活性」を発揮する (a)。EPCRと結合したAPCは、プロテアーゼ活性化受容体 (protease-activated receptor 1: PAR1) を開裂することにより、さまざまな細胞保護効果をもたらす。また、標的細胞ごとに異なる受容体を介した直接効果も想定されている。文献6より改変。

III 遺伝性血栓症の早期診断

日本人成人では深部静脈血栓症の成人患者の70%に3因子いずれかの低下があり、PS, PCおよびAT低下の割合は40%, 20%および10%で、それぞれその約半数の患者の片アレルに変異が確認される^{12,13}。小児については、これまでの国内報告例を検討し¹⁴、石黒、瀧らの全国調査、高橋らの新生児の調査と合わせて、PS, PCおよびAT低下の割合は15%, 45%および10%と推定することができた¹⁵。しかし、各因子低下にしめる変異保有者の割合は不明であった。

そこで私たちは、小児血栓症研究班を立ち上げ全国より依頼を受け血栓性素因を疑う児の解析を積極的に進めた¹⁶。過去5年間に小児血栓患者339人 (後天性:先天性4:1) を確認した。新生児は同時期に69人 (NICU入院当たり0.063%) で過去5年から倍増し、先天性の6例は全てPC欠損症であった。さらに2009年からの4年間にPC欠乏症23家系、PS欠乏症11家系およびAT欠乏症4家系の解析を終え、PROC変異11名 (全て発症 ホモ2, 複合ヘテロ5, ヘテロ4)、PROSI変異3名 (発症 ホモ1, ヘテロ2) およびSERPINC1変異4名 (全て未発症ヘテロ) の新規小児患者を同定した。10歳まで未発症、16歳で発症したPCおよびPS複合ヘテロ変異例を各々確認した。同時にPC

活性は低いがPROC変異のない患児を12名同定した。年齢による頻度と臨床像から、小児では新生児の頭蓋内出血/梗塞が先行する電撃性紫斑病が重要であることが明らかとなった。

さらに20歳未満の300名以上にこれまで行った血栓性素因解析の結果から、①血栓症は1歳未満が最も多いこと、②新生時期に頭蓋内病変によるPC異常症が多く、成人と異なる臨床像であること、③小学校高学年からの発症様式は成人型と同様であること、が明らかとなった。各因子活性基準値の下限を年齢群 (~日齢90, ~2歳, ~6歳, 7歳以上) の4群に分けると遺伝性血栓症診断のための3大抗凝固因子欠乏症の効率的なスクリーニングになる可能性を示した¹⁶。

成人の活性低下の半数に遺伝子変異を認めないのは、血栓症診断時の消費の影響があると考えられる。このほか大欠失の見逃し、非翻訳領域あるいは他の調節遺伝子の影響なども否定できない。一方、小児では生理的に3因子とも生後すぐに活性が増加するため¹⁷、活性下限値の設定は成人より困難である。新生児では3因子を同時測定した各因子の基準値がなく、PIVKAのPCとPSに対する影響も勘案しなくてはならない。今後出生早期の各因子活性の基準値を作成する必要がある。PC活性の生理的上昇の遅れる児が存在し¹⁸、これが新生児期の血栓発症に関与してい

表1 遺伝性血栓症患者とその近親者における血栓症発症の危険率

遺伝性血栓症	オッズ比による危険率 (95% CI)	
	脳血管閉塞 (初回)	深部静脈血栓症 (初回, 再発)
PC欠損症	9.3 (4.8-18.0)	7.7 (4.4-13.4), 2.4 (1.2-4.4)
PS欠損症	3.2 (1.2-8.4)	5.8 (3.0-11.0), 3.1 (1.5-6.5)
AT欠損症	7.1 (2.4-22.4)	9.4 (3.3-26.7), 3.0 (1.4-6.3)
Factor V G1691A	3.3 (2.6-4.1)	3.6 (3.8-4.8), 1.4 (0.4-1.2)
Factor II G20210A	2.4 (1.7-3.5)	2.6 (1.6-4.4), 2.1 (1.01-3.5)

B) 遺伝性血栓症患者の第一度および第二度近親者			
遺伝性血栓症	年間発生率 (%) (95% CI)	ハザード比 (95% CI)	p 値
PC/PS/AT欠損症	2.82 (1.63-4.80) *	25.7 (12.2-54.2)	<.001
Factor V G1691A	0.25 (0.12-0.53)	1.7 (0.7-4.4)	.24
Factor II G20210A	0.42 (0.17-1.01)	2.6 (0.9-7.6)	.09
FVL+FII variants	2.33 (1.04-5.19)	19.6 (7.7-49.6)	<.01
なし	0.10 (0.06-0.17) 11		

PC: protein C, PS: protein S, AT: antithrombin, CI: 信頼区間 Aは文献3, Bは文献11より改変。
 *15歳以上では4.89% (95%信頼限界, 2.74-7.56, p<.001) と上昇幅も他群より大きい。

るかどうか, さらに症例の蓄積が必要である。

IV 三大抗凝固因子欠損症の補充療法

初回血栓症を発症した遺伝性PC/PS/AT欠損症の患者には, 抗凝固療法による再発予防を行う。成人では, 発症年齢からワーファリンを生体内服することが多い。深部静脈血栓症などの成人型発症様式をとる思春期の患者には, 成人に準じた治療管理が行われる。一方, 新生児・乳児では

血栓症の進行と再発の危険性が成人より低いため, とくに抗凝固療法の適応決定が難しい。新生児・乳児のPC欠損症におけるワーファリン療法ではとくに奇異性血栓に注意する。最近の小児血栓症の治療管理ガイドラインでも, 新生児領域¹⁹⁾と小児領域²⁰⁾は別扱いだが, いずれも成人に匹敵する高いエビデンスレベルのものではない。

診断がついていない遺伝性PC/PS/AT欠損症患者の血栓発症急性期の補充療法には, 新鮮凍結血漿が用いられる。新鮮凍結血漿による補充療法の必要性はとくに新生児・乳

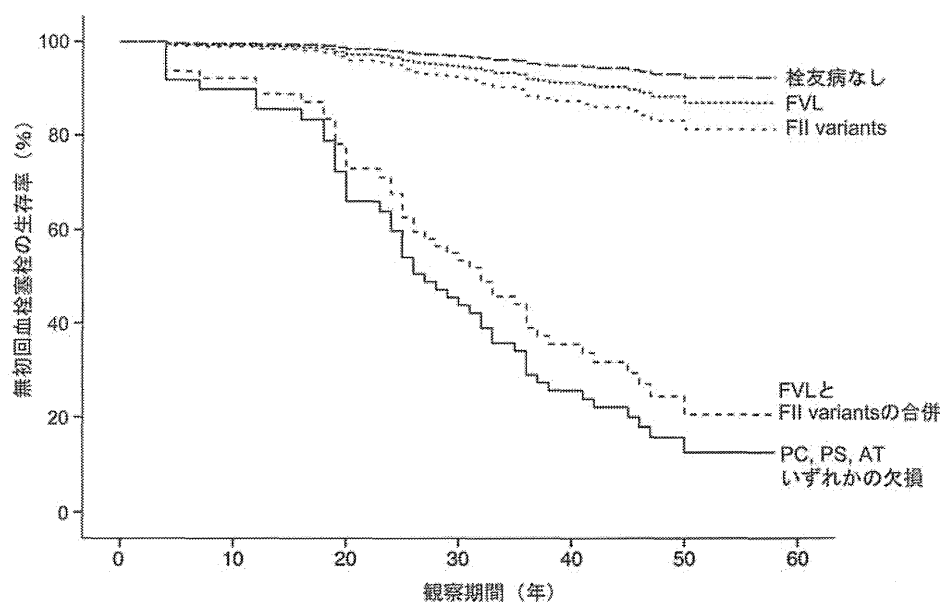


図2 遺伝性血栓症の近親者における血栓塞栓症なしの生存率。文献11より改変。

児では高いと考えられる。国内で使用できる各因子製剤はATとPCのみである。AT製剤の使用経験がある小児血液専門医は多い。一方、国内で唯一使用可能な血漿由来APC (アナクト®C; 化血研/帝人) は、先天性PC欠損症による血栓症に対してのみ保険適用で高価なため使用経験者が少ない。海外で敗血症治療時の有用性が否定された組み換えAPC製剤 (rAPC) とは濃度も異なるが、頭蓋内出血を合併したPC欠損小児への使用には注意が必要である。ワーファリン過剰投与時に用いられるPPSB-HT® (日本製薬) にはPC濃度が極めて高いが、PC欠損症に対する保険適用はない。

新規抗血栓薬および線溶療法に関して新生児・乳児への用法に関する文献はあるがエビデンスが高いものではない。新生児・乳児の血栓症の診断には、小児血液および小児循環器専門医が新生児科医と連携して適切な検査と画像診断を行うことが必要である。

V おわりに

血栓症を発症した児の血漿抗凝固因子活性から、遺伝性血栓症を早期診断することは難しい。両親が保因者であっても血栓症の未発症者であることが少なくないため、3世代にわたる注意深い問診が必要である。新生児のPROC変異保有者は血栓症のハイリスク集団と考え、低PC/PS活性が乖離した乳児新生児にはとくに注意が必要と思われる。遺伝性血栓症は生命を脅かし重篤な長期障害を残すため、家族の血栓性素因を早期に見出すことが大切である。

文 献

- von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al: Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*, 209: 819–835, 2012.
- Darbousset R, Thomas GM, Mezouar S, et al: Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation. *Blood*, 120: 2133–2143, 2012.
- Nowak-Göttl U, Janssen V, Manner D, et al: Venous thromboembolism in neonates and children — update 2013. *Thromb Res*, 131 (Suppl 1): S39–S41, 2013.
- 川口千晴, 高橋幸博: 本邦における新生児血栓症の最近の動向—2004年度全国調査との比較—. *産婦人科新生児血液学会雑誌*, 21: 5–13, 2012.
- Ohmori H, Ochi F, Tanuma N, et al: Deep vein thrombosis in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Ann Vasc Dis*, 6: 694–701, 2013.
- Bouwens EA, Stavenuiter F, Mosnier LO: Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway. *J Thromb Haemost*, 11 (Suppl 1): 242–253, 2013.
- Dennis J, Johnson CY, Adediran AS, et al: The endothelial protein C receptor (PROCR) Ser219Gly variant and risk of common thrombotic disorders: a HuGE review and meta-analysis of evidence from observational studies. *Blood*, 119: 2392–2400, 2012.
- Navarro S, Medina P, Bonet E, et al: Association of the thrombomodulin gene c.1418C>T polymorphism with thrombomodulin levels and with venous thrombosis risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 33: 1435–1440, 2013.
- Tang L, Wang HF, Lu X, et al: Common genetic risk factors for venous thrombosis in the Chinese population. *Am J Hum Genet*, 92: 177–187, 2013.
- Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, et al: Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med*, 366: 2390–2396, 2012.
- Holzhauser S, Goldenberg NA, Junker R, et al: Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study. *Blood*, 120: 1510–1515, 2012.
- Kinoshita S, Iida H, Inoue S, et al: Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. *Clin Biochem*, 38: 908–915, 2005.
- Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, et al: Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res*, 124: 14–18, 2009.
- Ohga S, Kang D, Kinjo T, et al: Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia*, 19: 378–384, 2013.
- Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, et al: Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int*, 55: 267–271, 2013.
- 大賀正一: 小児・新生時期における遺伝性血栓症 (プロテインC異常症を含む) の効果的診断と治療予防法の確立に関する研究。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成24–25年度総合研究報告書 2014年3月。
- Revel-Vilk S: The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012: 450–454, 2012.
- Matsunaga Y, Ohga S, Kinjo T, et al: Neonatal asphyxia and renal failure as the presentation of non-inherited protein C deficiency. *J Perinatol*, 33: 239–241, 2013.
- Saxonhouse MA: Management of neonatal thrombosis. *Clin Perinatol*, 39: 191–208, 2012.
- Chalmers EI, Ganesen V, Liesner R, et al: Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol*, 154: 196–207, 2011.