

新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究

研究分担者：大賀正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授
研究協力者：落合正行 九州大学大学院医学研究院周産期小児医療学 准教授
石村匡崇 九州大学病院総合周産期母子医療センター 助教
園田素史 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 大学院
江上直樹 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 大学院
市山正子 福岡市立こども病院新生児科 医師
堀田多恵子 九州大学病院検査部 部門長
内海 健 九州大学大学院医学研究院保健学部門検査技術科 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
石黒 精 国立成育医療研究センター血液内科 診療部長
西久保敏也 奈良県立医科大学附属病院総合周産期医療センター
病院教授
野上恵嗣 奈良県立医科大学小児科 准教授
末延聡一 大分大学大分子ども急性救急疾患学部門医療研究事業 教授

研究要旨

本研究班において私たちは、新生児・小児血栓症の包括的な診療アルゴリズムの確立を目指し「特発性血栓症（小児領域）診療ガイドの策定」を分担している。分担者らの研究施設では、新生児・小児期における血栓症の症例を前向きに集積し、遺伝子検査と診療を行っている。これまでの症例登録より、臨床像の多様性と後天性因子が明らかになり、遺伝性血栓症の効率的早期診断法の確立や小児血栓症遺伝子パネル解析を進め、個別治療管理を実施し評価している。また、全国の周産期母子医療センターと新生児・小児診療施設を対象に、新生児期血栓症の全国調査を実施し、診療情報、遺伝子型、治療選択および長期予後を検討し、PC 欠乏症の遺伝子解析の有用性を明らかにした。当研究施設で遺伝子変異が検出されなかった後天性プロテインC 欠乏症については、後天性因子と活性値の推移を追跡調査した。今後治療管理案とモニター法を確立、新規治療法の保険的に向けた診療アルゴリズムの作成を目指す。

A. 研究目的

新生児期および小児期発症の特発性血栓症は稀少であるが、集中治療や周術期医療の進歩、および疾患認知の普及に伴い増加傾向にある。私たちはこれまで、小児

遺伝性血栓症の登録システムを構築し、成人までに発症した国内のプロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) ならびにアンチトロンビン (AT) 欠乏症患者の調査を行い、血栓症は新生児期と Adolescents and

Young Adults (AYA) 世代の発症が多いこと、新生児～乳児期発症例はPC 欠乏症が多く、AYA 世代発症例にはPS と AT 欠乏症が多いこと、さらに胎児水頭症、頭蓋内出血、電撃性紫斑病など成人とは異なる発症様式を呈することを報告し、年齢別にPC、PS および AT 活性値の基準範囲を設定した。さらに新生児期のPC と PS 活性値の基準範囲を設定し、PC 活性値と PC /PS 活性比が遺伝子変異の診断に有用であることを示した。本研究班で私たちは、新生児・小児血栓症の包括的な診療アルゴリズムの確立を目指して、「特発性血栓症(小児領域)診療ガイドの策定」を分担する。

B. 研究方法

九州大学病院小児科及び検査部で、血栓性素因の症例を前向きに集積し、遺伝子検査と診療を行った。本研究計画は九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会(448-02)の承認を受けている。

C. 研究結果

1) 新生児血栓症の全国調査

本邦での新生児血栓症の発症と予後に対する遺伝子検査の影響を解析した。全国の周産期母子医療センター(総合周産期57施設、地域周産期75施設)と新生児・小児診療施設(うち大学病院120施設、200床以上の小児科専門医研修施設325施設)を対象とした一次調査では、観察期間5年間で120名の対象患者が報告され、日齢28以内の特発性血栓症の年間患者数は10万出生対3.91名(0.0039%)と推

計された。二次調査では77名より個別の診療経過と高次医療(移植医療、特異的因子補充療法、新規抗凝固療法等)に関する情報が得られた。頭蓋内血栓症もしくは出血は66名(85.7%)、電撃性紫斑病は5名(6.5%)であった。多くの患者は日齢3以内に血栓症を発症した。4名(5.2%)が死亡し、14名(18.2%)が後遺症をもち生存した。12名で遺伝子検査が行われ、9名(75.0%)にPC 遺伝子変異が検出された。両アレル変異が4名、片アレルは5名であった。遺伝性PC 欠乏症と確定された9名とそれ以外の68名で臨床像を比較した。前者で電撃性紫斑病(両アレル例のみ $p < 0.01$)、硝子体出血($p < 0.01$)、家族歴($p = 0.01$) および死亡もしくは後遺症あり生存($p = 0.03$)が後者と比較して多かった。中心静脈カテーテルの留置例は両群に有意差は認めなかった。両アレル変異例2名で活性型PC 製剤が投与された。変異生存例8名はいずれも継続的な補充療法は受けなかった。

2) 新生児血栓症遺伝子解析パネル検査

新生児ではPC、PS および AT の活性値から各因子欠乏による遺伝性血栓症を診断することが困難なため、効率的な遺伝子診断が必要となる。公益財団法人かずさDNA 研究所(小原 収 先生)の協力で、PC (PROC)、PS (PROS1) およびアンチトロンビン(SERPINC1)を含む遺伝子解析パネル作成し、PC (PROC)、PS (PROS1) および AT 遺伝子(SERPINC1)でSanger 法同等の検出精度が得られている。

現在レジストリでパネル検査の同意が得られた検体より解析を進めている。

3) PC 欠乏症の追跡調査

私たちは新生児期に頭蓋内出血や電撃性紫斑病を発症し、PC 活性が遅れて上昇する例を報告し (Uehara E et al. AJP Rep 2018) 新生児期に血栓症を発症した PC 欠乏症のうち、当院で遺伝子析を施行され、変異を認めなかった症例 14 名を対象に、臨床像とその後の PC 活性値の推移を追跡調査した。生後半年内には基準範囲内に上昇したが、多くが活性値の上昇は緩徐であり、年齢の基準下限で推移した。

D. 考察

症例集積から新生児・小児期血栓症発症例のうち、PC 欠乏症では片アレル変異の患者が PC 欠乏症患者の半数をこえるようになった。全国調査でも、PC 遺伝子変異例 9 名のうち 5 名が片アレル変異であった。PC 遺伝子片アレル変異例は両アレル例と同等に新生児特発性血栓症の発症に関与することが明らかになった。アジア人種の PC 欠乏症に対する個別化医療を目指すために、新生児遺伝子パネルが必要と考えられた。

新生児期に血栓症を発症した後天性 PC 欠乏症の多くが、PC 活性値の上昇は緩徐なため、活性値上昇の確認が必要である。

E. 結論

本邦からの報告を集積し、小児期発症遺伝性血栓症の臨床像、遺伝子型、治療法および治療予後の検討を行って、個別化医療に向けたエビデンスの集積を進めている。また、遺伝性 PC 欠乏症に対する肝移植

例、DOAC やプロトロンビン複合体濃縮製剤など新規薬剤の使用例には、長期経過観察が必要である。これらの情報をもとに、EBM 普及推進事業 (Minds) に基づいた診療ガイドラインの策定を進めている。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Int J Hematol*. 2020 Jan;111(1):131-136.
- 2) Ochiai M, Kurata H, Inoue H, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Watabe S, Hiroma T, Nakamura T, Ohga S. Transcutaneous blood gas monitoring among neonatal intensive care units in Japan. *Pediatr Int*. 2020 Feb; 62(2):169-174.
- 3) Ohga S, Ishimura M, Eguchi K, Hasegawa I, Ogura H, Utsugisawa T, Kanno H. Diagnosis and management of early-onset thrombophilia/thrombosis: a review. *Rinsho Ketsueki*. 2020;61(5):484-490.
- 4) Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, Ohga S, Ishii E, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S,

- Tsunematsu Y, Endo M, Shimada A, Koga Y, Hashii Y, Noguchi M, Inoue M, Tabuchi K, Morimoto A; Histiocytosis study group of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):137-148.
- 5) Nagata H, Sakamoto I, Fukuoka S, Ishikita A, Uike K, Nagatomo Y, Hirata Y, Yamamura K, Ohga S. Portosystemic venous shunt in the patients with Fontan circulation. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):137-148.
- 6) Imai T, Shiraishi A, Nishiyama K, Ishimura M, Ohga S. Lipopolysaccharide-induced monocyte death in a novel ZnF7 domain mutation of TNFAIP3. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jun;8(6):2071-2074.
- 7) Ochiai M, Kurata H, Inoue H, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Watabe S, Hiroma T, Nakamura T, Ohga S. Transcutaneous blood gas monitoring among neonatal intensive care units in Japan. *Pediatr Int.* 2020 Feb; 62(2):169-174.
- 8) Motomura C, Matsuzaki H, Odajima H, Oki T, Yasunari Y, Kawano T, Iwata M, Okabe K, Wakatsuki M, Murakami Y, Taba N, Honjo S, Ohga S. Effect of age on exercise-induced bronchoconstriction in children and adolescents with asthma. *J Asthma.* 2020 Dec;7:1-14.
- 9) Nakashima T, Inoue H, Sakemi Y, Ochiai M, Yamashita H, Ohga S. Neonatal Research Network of Japan. Trends in Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants in Japan, 2003-2016. *J Pediatr.* 2021 Mar;230:119-125.
- 10) Imai T, Nishiyama K, Ueki K, Tanaka T, Kaku Y, Hara T, Ohga S. Involvement of activated cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Transl Immunology.* 2020 Nov 24;9(11):e1212.
- 11) Egami N, Muta R, Anami A, Koga H. Impact of clinical practice guidelines for vacuum-assisted delivery on maternal and neonatal outcomes in Japan: A single-center observational study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Jan;47(1):167-173.
- 12) Egami N, Muta R, Korematsu T, Koga H. Mild neonatal complications following guideline-compliant vacuum-assisted delivery in Japan: improvements still needed. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020

Sep 13;1-7.

- 13) Matsuoka R, Furuno K, Nanishi E, Onoyama S, Nagata H, Yamamura K, Sugitani Y, Kuraoka A, Mizuno Y, Sagawa K, Honjo S, Hara T, Ohga S. Delayed Development of Coronary Artery Aneurysm in Patients with Kawasaki Disease Who Were Clinically Responsive to Immunoglobulin. J Pediatr. 2020 Dec;227:224-230.

2. 学会発表

- 1) 落合正行、市山正子、園田素史、石村匡崇、後藤和人、堀田多恵子、康東天、大賀正一. 新生児血栓症の全国調査第14回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム 2020年2月22日 東京都
- 2) 落合正行. 総合シンポジウム 小児の診療ガイドライン—Up To Date—新生児に対する鉄剤投与のガイドライン 2017—新生児領域のガイドラインの展望— 第123回日本小児科学会 2020年8月21~23日 Web開催/神戸市
- 3) 石村匡崇、落合正行、大賀正一. 新生児の遺伝性血栓症～疫学と病因、治療選択～. 第30回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 2020年12月21-26日 Web開催/福岡市
- 4) 大賀正一、落合正行、石村匡崇、園田素史、江上直樹、市山正子、堀田多恵子、内海健、康東天、小原收、石黒精、西久保敏也、嶋緑倫、末延聡一:特発性血栓症・先天性血栓性素因領域 新

生児・乳児特発性血栓症における進捗報告 令和2年度第1回「血液凝固異常症等に関する研究」森下班会議 2020年8月28日 Web会議

- 5) 落合正行、石村匡崇、園田素史、江上直樹、市山正子、大賀正一、堀田多恵子、内海健、康東天、小原收: 令和2年度進捗報告 令和2年度第1回 難治性疾患等政策研究事業「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療アルゴリズムの確立」大賀班会議 2020年10月2日 Web開催/福岡市
- 6) 大賀正一、落合正行、石村匡崇、園田素史、江上直樹、市山正子、堀田多恵子、内海健、康東天、小原收、石黒精、西久保敏也、嶋緑倫、末延聡一:特発性血栓症・先天性血栓性素因領域 新生児・乳児特発性血栓症における進捗報告 令和2年度第2回「血液凝固異常症等に関する研究」森下班会議 2021年1月29日 Web会議
- 7) 落合正行、石村匡崇、園田素史、江上直樹、市山正子、大賀正一、堀田多恵子、内海健、康東天、小原收: 令和2年度進捗報告 令和2年度第2回 難治性疾患等政策研究事業「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療アルゴリズムの確立」大賀班会議 2021年3月5日 Web開催/福岡市
- 8) 落合正行、倉田浩昭、井上普介、市山正子、藤吉順子、渡部晋一、廣間武彦、中村友彦、大賀正一、ならびに新生児医療連絡会. 本邦NICUにおける経皮ガスモニタリングの使用状況 第22

回新生児呼吸療法モニタリングフォーラム 2020年2月13-15日 大町市

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得

なし