

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 九州大学病院 小児科 講師
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 大分子とも急性救急疾患学部門医療
研究事業 教授

研究要旨

研究分担者らは、新生児・小児期に発症する遺伝性血栓症のため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。私たちの施設では、新生児から成人までに発症する血栓症のうち遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症（early-onset thrombosis/thrombophilia, EOT）と捉え、前向きに症例を集積し、遺伝子検査ならびに診療支援を行っている。EOT レジストリより臨床像の多様性が示された。そこで効率的な迅速診断法の確立、ならびに網羅的解析に向けた遺伝子パネルを開発し、個別化医療を実施する。

A. 研究目的

新生児期から成人期に向けて発症する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、報告数は増加している。私たちの施設では、全国から問い合わせを受けた小児期に発症した特発性血栓症に対して、遺伝子検査ならびに診療支援を行ってきた。これまでの実績より、日

本人小児患者は成人患者と同様にプロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) ならびにアンチトロンビン (AT) 欠乏症が主因であること、発症時期は新生児期と Adolescents and Young Adults (AYA) 世代に多いこと、新生児～乳児患者は PC 欠乏症が多く、AYA 世代患者は 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患者

とは異なる臨床像を呈することが明らかになった。そこで研究分担者らは、新生児から成人までに発症する血栓症のうち遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症（early-onset thrombosis/thrombophilia, EOT）と捉え、EOT 特有の包括的な診療アルゴリズムの確立を目指すことになった。

B. 研究方法

九州大学病院小児科及び検査部で、全国から問い合わせを受けた血栓性素因の症例を前向きに集積し、遺伝子検査と診療支援を行った。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) EOT 診療支援

新生児に不整脈原性の脳静脈同血栓症を来した症例を経験した（Matsuoka W et al. Pediatr Neonatol 2014）。発症時は神経学的所見に乏しく、D-dimer 上昇が頭部画像検査の契機となった。未分画ヘパリンを開始、遺伝性血栓症を除外し、追加で抗凝固療法を行わず退院となった。現在まで不整脈の再発や神経学的後遺症は確認されていない。今後疾患概念と画像検査の普及により深部静脈血栓症の新生児例は増加すると見込まれる。

動脈管瘤に左肺動脈血栓症を合併した遺伝性 PS 欠乏症（PS-Tokushima）の新生児例を経験した（白水優光ら、第 31 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集

会 2021）。正期産児のチアノーゼ発作を契機に画像診断に至り、外科的摘除術が行われた。術後は未分画ヘパリンとアスピリンで抗凝固療法を行い退院となった。新生児期の PS 活性は 38%、1 歳時も 47%と低値が続くことから遺伝子検査が行われ、PS-Tokushima と診断された。PS-Tokushima ヘテロの新生児血栓症として初めての報告となる。

胃腸炎後の菌血症を契機に門脈血栓症の診断に至った思春期例を経験した。上腸間膜静脈から肝内門脈に至る広範な血栓を認め一部塞栓症を来していた。発症時の PS 活性低下より遺伝性 PS 欠乏症を疑うも遺伝子変異は認めず、経過観察で活性値は回復した。急性期は未分画ヘパリンを投与したが、退院を目指して小児適応の直接経口抗凝固薬（リバロキサバン）に変更した。ワルファリン/ジレンマを危惧してヘパリン併用で D-dimer を確認しながら成人期の静脈血栓塞栓症の治療量で開始し、維持療法へと移行した。乳幼児期での投与経験は少なく、今後レジストリで症例の集積を行う。

2) EOT レジストリ

1993 年 6 月から 2012 年 3 月までは後方視的に、2012 年 4 月以降は前向きに 20 歳以下の血栓症患者を集積し、総計 102 人の EOT 患者が登録されている。成人患者と同様に遺伝性 PC、PS および AT 欠乏症が占め、とりわけこの 10 年で PC 片アリル変異患者が増加した。レジストリより新生児非遺伝性 PC 欠乏症の PC 活性値の追跡調査、ならびに未診断例に対する網羅的遺伝子解析を行い、更なる病態解析を行う。

3) 新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド

“こどもから家族まで血栓症から守る治療管理のアルゴリズム” 発信を目的に、「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド(仮)」(以下 GL) 発刊を計画している。MINDS マニュアル 2020 に準拠して GL 総括委員会を立ち上げ、国内外の GL を参照に Scope、Clinical Question (CQ)、Background Question (BQ) および Future Question (FQ) 案を作成した。今後 CQ、BQ、FQ 案を基にエビデンス収集を行い、推奨と診療 GL 草案を進めていく。

D. 考察

新生児期から成人期に向けて発症する特発性血栓症の患者は、成人患者と同様な血栓性素因を有することが明らかになった。EOT レジストリ登録数は増加しているが、遺伝子検査を受けていない患者、遺伝子検査で確定診断が得られなかった患者が確認された。レジストリの認知と網羅的診断が課題となる。

E. 結論

EOT レジストリより患者特有の臨床像が示され、遺伝性 PC 欠乏症に対する根治治療(肝移植ほか)や新規医療(直接経口抗凝固薬、プロトロンビン複合体濃縮製剤ほか)の有用性も確認された。個別化医療に向けたエビデンス構築が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Egami N, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Sonoda M, Ishimura M, Suenobu S, Nishikubo T, Ishiguro A, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S. Clinical Impact of Heritable Thrombophilia on Neonatal-Onset Thromboembolism: A Nationwide Study in Japan. J Pediatr. 2021 Nov;238:259-267. e2.
- 2) Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, Neki R, Kojima T, Ohga S, Ochiai M, Adachi T, Miyata T. Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia. J Obstet Gynaecol Res. 2021 Sep;47(9):3008-3033.
- 3) Sakamoto A, Ishiguro A, Fukuda A, Sakamoto S, Suenobu SI, Matsumoto T, Nogami K, Ohga S, Kasahara M. Liver transplantation for congenital protein C deficiency with initial poor graft function: a case report with literature review. Int J Hematol. 2021 Jul;114(1):141-145.
- 4) Yuniartha R, Yamaza T, Sonoda S, Yoshimaru K, Matsuura T, Yamaza H, Oda Y, Ohga S, Taguchi T. Cholangiogenic potential of human deciduous pulp stem cell-converted hepatocyte-like cells. Stem Cell Res Ther. 2021 Jan 13;12(1):57.
- 5) Aoki H, Ogiwara K, Hasegawa M,

- Nogami K. Hemostatic rebalance in neonatal intrahepatic cholestasis with citrin deficiency. *Pediatr Int.* 2021 Apr 13;64(1):e14741.
- 6) Sakamoto A, Ogura M, Hattori A, Tada K, Horikawa R, Nakadate H, Matsumoto K, Nogami K, Ieko M, Ishiguro A. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with bilateral adrenal haemorrhage in a child: early diagnosis and intervention. *Thromb J.* 2021 Mar 17;19(1):19.
- 7) Onishi T, Ishihara T, Nogami K. Coagulation and fibrinolysis balance in disseminated intravascular coagulation. *Pediatr Int.* 2021 Nov;63(11):1311-1318.
- 8) Shimonishi N, Ogiwara K, Oda Y, Kawabe T, Okazaki S, Shima M, Nogami K. A Novel Assessment of Factor VIII Activity by Template Matching Utilizing Weighted Average Parameters from Comprehensive Clot Waveform Analysis. *Thromb Haemost.* 2021 Feb;121(2):164-173.
- 9) Nakajima Y, Yada K, Ogiwara K, Furukawa S, Shimonishi N, Shima M, Nogami K. A microchip flow-chamber assay screens congenital primary hemostasis disorders. *Pediatr Int.* 2021 Feb;63(2):160-167.
- 10) Yamashita Y, Hara N, Obana M, Ikeda S, Furuichi M, Ishiguro S, Iwai T, Kobayashi T, Mo M, Yamada N. Clinical Features of Venous Thromboembolism in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan - A Case Series Study. *Circ J.* 2021 Feb 25;85(3):309-313.
- 11) 石村匡崇, 大賀正一. 【小児科医に必要な止血・血栓・凝固・線溶の基礎知識】総論 止血・血栓・凝固・線溶の生理 小児科. 62(13): 1605-1612(2021.12)
- ## 2. 学会発表
- 1) 白水優光、市山正子、石村匡崇、金城唯宗、康 東天、堀田多恵子、後藤 和人、漢 伸彦、倉岡彩子：動脈管瘤に左肺動脈血栓症を合併した遺伝性 protein S 欠乏症 (PS-Tokushima) の新生児例. 第 31 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 2021.6.4-5 (web) / 松本市
- ## H. 知的財産権の出現・登録状況
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし