

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 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

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」の策定を分担した。私たちは、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た。EOT レジストリより臨床像の多様性が示された。効率的な迅速診断法の確立、網羅的解析に向けた遺伝子パネルの開発、ならびに診療ガイドを発刊し、個別化医療の実施を目指す。

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、報告数が増加した。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を示した。そこで私たちは、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 (EOT: early - onset thrombosis / thrombophilia) 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した。

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 レジストリ

当院で凝固・抗凝固因子活性や遺伝子検査を行った症例を中心に、1993 年 6 月から 2011 年度までは後方視的に、2012 年度以降は前向きに 20 歳以下の血栓症患者を集積した。2020 年度までの 101 人の患者情報の解析を終了し、英文原著にて投稿中である。2020 年度から特発性血栓症における遺伝子検査の保険収載に伴い、かずさ DNA 研究所への検査依頼が増加した。私たちはかずさ DNA 研究所より、遺伝子検査の報告書作成支援の委託を受けている。診療支援につなげることで、悉皆性が高いレジストリ維持を目指した。

2. 新生児特発性血栓症遺伝子パネル

本邦で報告された新生児期血栓症の遺伝学的背景に基づき、遺伝子解析パネル (Ver. 1) を作成した。これまで 20 名の患者で探索を行い、9 名 (45%) で遺伝子 X のバリエーションが検出された。

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を発信するために、「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」発刊を計画した。希少疾患であるためエビデンスレベルの策定が困難であること、新規医薬品の開発段階でありことより、エキスパートオピニオンとしての診療ガイドの完成を目指している。

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. Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H. Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. *Hum Genome Var.* 2023 Mar 2;10(1):8.
2. Narazaki K, Nagatomo Y, Uike K, Sonoda M, Nagata H, Yamamura K, Ohga S. Vasospastic angina in a boy with hereditary hemorrhagic telangiectasia due to heterogenous large deletion around ENG. *Pediatr Int.* 2023 Feb 10:e15500.
3. Tetsuhara K, Kaku N, Arimura K, Sakai Y, Ohga S. Quantitative indices for an intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage in early childhood: a case report. *BMC Neurol.* 2022 Dec 19;22(1):488.
4. Sakemi Y, Nakashima T, Watanabe K, Ochiai M, Sawano T, Inoue H, Kawakami K, Isomura S, Yamashita H, Ohga S. Changing risk factors for postpartum depression in mothers admitted to a perinatal center. *Pediatr Neonatol.* 2022 Nov 14:S1875-9572(22)00256-X.
5. Kobushi H, Ishimura M, Fukuoka S, Ohga S. Hypoplastic crisis in hereditary spherocytosis associated with Kawasaki disease. *Pediatr Neonatol.* 2022 Nov 15:S1875-9572(22)00249-2.
6. Yada Y, Shiraishi A, Ishimura M, Eguchi K, Motomura Y, Kibe Y, Kamei K, Ohga S. Post-transplant Schizophyllum commune abscess in a pediatric patient with chronic granulomatous disease. *J Infect Chemother.* 2023 Feb;29(2):219-222.
7. Tanaka A, Sakaguchi Y, Inoue H, Egami N, Sonoda Y, Sonoda M, Ishimura M, Ochiai M, Hotta T, Uchiumi T, Sakai Y, Ohga S. Stroke in a protein C-deficient infant after stem cell transplant for CHARGE syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Apr;70(4):e30047.
8. Tocan V, Mushimoto Y, Kojima-Ishii K, Matsuda A, Toda N, Toyomura D, Hirata Y, Sanefuji M, Sawada T, Sakai Y, Nakamura K, Ohga S. The earliest enzyme replacement for infantile-onset Pompe disease in Japan. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15286.
9. Fukuoka S, Yamamura K, Nagata H, Toyomura D, Nagatomo Y, Eguchi Y, Uike K, Hirata Y, Inoue H, Ochiai M, Ohga S. Clinical outcomes of

- pulmonary agenesis: A systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Dec;57(12):3060-3068.
10. Yamamoto S, Nakao S, Inoue H, Koga Y, Kojima-Ishii K, Semba Y, Maeda T, Akashi K, Ohga S. A preterm newborn-onset juvenile myelomonocytic leukemia-like myeloproliferation with PTPN11 mutation. *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Feb;70(2):e29915.
 11. Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M; J-HIS2 study group. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). *Haemophilia.* 2022 Sep;28(5):745-759.
 12. Sawano T, Kondo T, Ebihara G, Nagata K, Inoue H, Fujiyoshi J, Ochiai M, Kido S, Fujita Y, Sakai Y, Kato K, Tajiri T, Ohga S. Lung to thorax transverse area ratio as a predictor of neurodevelopmental outcomes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev.* 2022 Jul;170:105598.
 13. Yamamoto KS, Utshigisawa T, Ogura H, Aoki T, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H. Clinical and genetic diagnosis of thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis. *Hum Genome Var.* 2022 Jan 12;9(1):1.
 14. Lenhartová N, Ochiai M, Sawano T, Yasuoka K, Fujiyoshi J, Inoue H, Ohga S. Serum erythroferrone levels during the first month of life in premature infants. *J Perinatol.* 2022 Jan;42(1):97-102.
- ## 2. 学会発表
1. 落合正行、石村匡崇、江上直樹、園田素史、高橋大二郎、菅秀太郎、西久保敏也、野上恵嗣、大賀正一：効果的な新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症（VKDB）予防のエビデンス構築に向けて。第125回日本小児科学会学術集会 2022. 4. 15-17 福島
 2. 落合正行、高橋大二郎、川口千晴：シンポジウム 新生児出血性疾患の予防と治療 VKDB 国際サーベイランス。第32回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 2022. 6. 3-4 東京
 3. 落合正行、石村匡崇、山村健一郎、内海健、西久保敏也、野上恵

嗣、石黒 精、末延聡一、大賀正
一：シンポジウム「小児血栓止血
の診療 update」（非腫瘍性血液疾患
領域） 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ラ
イン（仮）の策定に向けて. 第 64
回日本小児血液・がん学会学術集
会 2022. 11. 25－27 東京

3. 一般向け講演会

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし