

## 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  
研究協力者：落合 正行 九州大学環境発達医学研究センター  
石村 匡崇 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学  
園田 素史 九州大学病院小児科  
江上 直樹 九州大学大学院医学研究院成長発達医学  
市山 正子 小倉医療センター小児科  
堀田多恵子 九州大学病院検査部  
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  
石黒 精 国立成育医療研究センター血液内科  
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  
野上 恵嗣 奈良県立医科大学小児科  
末延 聡一 大分大学大分子子ども急性救急疾患学部門  
医療・研究事業

### 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、新生児から成人期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 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、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、日本人小児血栓症患者は、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、新生児から成人期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 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、全国の施設より依頼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。

特発性血栓症における遺伝子検査が2020年度より保険収載された。当グループではかずさ DNA 研究所より委託を受け、当該遺伝子検査の報告書作成支援を行った。

## C. 研究結果

### 1. EOT レジストリ

当院で遺伝子検査を行った症例を中心に、1993年6月から2020年4月までに診断された EOT 患者 101 名を解析し、Pediatric Blood & Cancer に報告した。年齢別抗凝固活性基準値を用いると、EOT を高感度でスクリーニングできた。PC 欠乏症の初発症状は頭蓋内出血/梗塞が全年代で半数を占め、PS または AT 欠乏症では肺動脈/静脈血栓塞栓が優位であった。PC 欠乏症の頭蓋内病変や眼病変は胎児期発症も多い一方、電撃性紫斑の胎児期発症は報告がない。PC と活性化 PC の、脳血管系の発生における特異的な働きの解明が PC 欠乏症の胎児治療につ

ながる可能性がある。

特発性血栓症における遺伝子検査が2020年度より保険収載された。私たちはかずさ DNA 研究所より委託を受け、当該遺伝子検査の報告書作成支援を行っている。

### 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、遺伝子解析パネルを作成している。未診断例での検証を継続し、新規の原因遺伝子もいくつか候補が挙げられている。今後それらの遺伝子を搭載したパネルの作成を検討している。

### 3. 新生児から成人期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、「新生児から成人期までに発症する特発性血栓症の診療ガイド (仮)」を計画した。本研究グループが編集、日本小児血液・がん学会/日本産婦人科・新生児血液学会を編集協力として、出版費用の分担の内諾を頂いている。研究分担者と研究協力者には執筆の分担を頂いた。令和5年度内の発刊を目指して、出版社と準備を進めている。

## 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 Shirozu H, Ichiyama M, Ishimura M, Kuraoka A, Egami N, Dongchon K, Ohga S, Nakano T, Sagawa K: Thrombosed pulmonary artery and ductus arteriosus aneurysm in a heritable protein S-deficient newborn. *AJP Rep.* 2023;13(3):e44-e48. doi: 10.1055/a-2101-7738.
- 2 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. *Pediatric Blood Cancer.* 2023 Apr;70(4):e30047.
- 3 江上直樹, 落合正行, 市山正子, 井上普介, 園田素史, 石村匡崇, 堀田多恵子, 内海健, 康東天, 大賀正一: 血栓性素因スクリーニングの臨床的意義 新生児血栓症の全国調査からの洞察. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 32 巻 2 号 Page51-58, 2023

- 4 落合正行、大賀正一：新生児溶血性貧血. *日本臨床 血液症候群*(第 3 版) I 2023;26:372-375
- 5 江上直樹、落合正行、石村匡崇、大賀正一：【匠から学ぶ 血栓止血検査ガイド】(5 章) 疾患まとめ 小児領域の DIC. *検査と技術* 2023;51(9):1101-1105

### 2. 学会発表

- 1 Egami N, Ishimura M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S: The genotype and phenotype association of early-onset thrombophilia in Japan. The 13th JSH INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2023 in TSUKUBA 2023. 7. 21-22 筑波
- 2 江上直樹：早発型遺伝性血栓症の遺伝学的・臨床学的特徴. 第 65 回日本小児血液・がん学会学術集会. シンポジウム「小児血栓止血診療の課題がどこまで解明され、どのように今後展開されていくのか」2023. 9. 29-10. 1 札幌
- 3 Egami N, Ishimura M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S: Early-onset thrombophilia; Nationwide registry and literature review in Japan. The 18th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR). Best abstract award. 2023. 11. 11 online
- 4 宮内雄太、園田素史、石村匡崇、江口祥美、江口克秀、原田頌隆、

澤野徹、井上普介、落合正行、大賀正一：電撃性紫斑病を契機に診断された新生児先天性プロテインC欠乏症の女児例～眼合併症の課題～(最優秀演題賞・真木賞). 第33回日本産婦人科・新生児血液学会  
2023.6.9 埼玉

### 3. 一般向け講演会

なし

### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他  
該当なし