

課題番号：29-8

課題名：小児血栓症の早期診断法と長期治療管理法の開発に関する研究

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター
（所属・職名） 教育研修部 部長

（研究成果の要約）

小児血栓症は高度医療機関を中心に増加している。小児血栓症の治療法、長期管理法は、いまだ確立していない。日本の小児血栓症の約 20%が遺伝性であり、そのうちプロテイン C(PC)欠乏症が 45%、プロテイン C(PS)欠乏症が 15%、アンチトロンビン欠乏症が 10%を占め、この比率は PS 欠乏症多い成人とは全く異なっていた。PC 欠乏症は胎児水頭症、頭蓋内出血など成人とは異なった病像を呈し、予後不良な希少難治疾患であることを報告した。PC 活性値に加えて PC/PS 活性比が遺伝子変異の予測に有用であることを示し、PC 活性値と PC/PS 活性比を用いた判別式を作成した。新生児期に脳出血または出血性梗塞を来した症例の中に PC 活性が極めて低かったものの、遺伝子変異を伴わず、乳児期後半までに健常児と同等までに上昇した症例を見だし、論文化した。2018 年 2 月に日本血栓止血学会の SSC シンポジウムにおいて石黒が解説講演を行った。

1. 研究目的

小児血栓症は高度医療機関を中心に増加している。小児血栓症の治療法、長期管理法は、いまだ確立していない。本研究の目的は、小児血栓症の早期診断法と長期治療管理法を開発することである。当センターに知見を集積して、患児の予後と QOL の改善に貢献する。

本研究班では、①小児血栓症について PC, PS および AT の遺伝子解析を実施し、遺伝子型と臨床像および治療予後との関連を明らかにする(大賀)。さらに、早期診断法を開発する(大賀, 石黒)。②病態解明のために免疫学的に解析する(内山)。③新規治療法の発展のために、肝移植による根治療法の確立(笠原, 石黒)、移植関連血栓症の予防法と治療法の開発(加藤)、新規抗凝固薬の小児への適応拡大(小野)を図る。④治療に関する系統的レビュー(小林)と研究で生み出されるエビデンスを集積して、質の高い診療ガイドラインを確立する。

2. 研究組織

国立成育医療研究センター

石黒 精, 小林徹, 内山徹, 小野博
加藤元博, 笠原群生

九州大学大学院 大賀正一

3. 研究成果

本年度の研究では、以下のような成果を挙げた。

1) 小児血栓症の病態解明

血栓症を発症したプロテイン C(PC)欠乏症のうち、遺伝子検査を施行した 21 歳未満の 74 名を集積した。29 名(39%)に遺伝子変異を認めた。そのうちヘテロ変異は 17 名(59%)で、従来考えられていたよりもヘテロ変異において血栓症を発症するリスクが高いことを明らかにした。特に生理的に活性値が低く診断困難な新生児発症 PC 欠乏症について、学会や論文での既報告例も含めた計 50

名を検討したところ、遺伝子変異者は非変異者に比べて電撃性紫斑病あるいは複数の症状を呈する患者が多く、PC 活性値と PC/プロテイン S(PS) 活性比が有意に低いことが判明した。また、PC 活性値に加えて PC/PS 活性比が遺伝子変異の予測に有用であることを示し、PC 活性値と PC/PS 活性比を用いた判別式を作成した。新生児期発症 PC 欠乏症例に対して判別式を用いると、感度 93%、特異度 50%であった。効果的な早期診断法の確立に一歩近づいたと言える。

2) 小児血栓症の病態解明

日本の小児血栓症の約 20%が遺伝性であり、そのうちプロテイン C(PC) 欠乏症が 45%、プロテイン S(PS) 欠乏症が 15%、アンチトロンビン(AT) 欠乏症が 10%を占めた。この比率は成人と全く異なっていた。妊娠中・産褥期の母体血栓症より遺伝性 PC 欠乏症の診断に至った母児例 2 家系、児の胎児期・新生児期の頭蓋内病変より診断に至った母児例 1 家系を経験した。患児の両親は変異を有する未発症者が多く、妊娠は血栓発症の誘因となるため、母体の血栓性疾患のスクリーニングが重要であることが判明した。さらに、新生児期に脳出血または出血性梗塞を来した症例の中に PC 活性が極めて低かったものの、遺伝子変異を伴わず、乳児期後半までに健常児と同等までに上昇した症例を見だし、論文化した。同様の症例を複数集積中であり、「Late riser of PC」という概念を打ち立てることを構想中である。これらの結果に加えて肝移植による根治療法の提言をまとめて、2018 年 2 月に日本血栓止血学会の SSC シンポジウムにおいて石黒が解説講演を行った。

3) 遺伝性血栓性素因患者への新しい治療法の開発

小児の PC 欠乏症については、急性期、慢性期の治療法が確立されていない。PC 欠乏症に対してメープルシロップ尿症の肝移植で摘出された全肝臓を 2 次移植、小児ドナーからの脳死肝移植を成功裏に実施した。移植後から現時点まで、それぞれ 3 年、2 年間経過観察し、経過良好で新たな電撃性紫斑病発作を認めていない。根治治療の選択肢として今後は移植の適応と管理法を検討する必要があると考えられる。生体肝移植

ドナーが術後に深部静脈血栓症を発症し、後にヘテロの AT 欠乏症と診断された事象を経験した。肝移植前にドナーの遺伝性血栓性素因を調べるのが必須であるとの警鐘を鳴らすための論文を執筆中である。また、移植関連血栓症の誘因となる血管内皮障害を生じうるブスルファンを、血中濃度測定を用いて個々の代謝能にあわせて適正化することを目的とした臨床試験を行った。さらなる血栓対策の構築に向けた基盤を構築した。臨床試験の結果の論文を投稿中である。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意について、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針および人を対象とする医学研究に関する倫理指針を遵守して実施している。

5. 結論

PC 欠乏症は胎児水頭症、頭蓋内出血など成人とは異なった病像を呈し、予後不良な希少難治疾患であることを報告した。PC 活性値に加えて PC/PS 活性比が遺伝子変異の予測に有用であることを示し、PC 活性値と PC/PS 活性比を用いた判別式を作成した。日本の小児血栓症の約 20%が遺伝性であり、そのうち PC 欠乏症が 45%、PS 欠乏症が 15%、アンチトロンビン(AT) 欠乏症が 10%を占め、この比率は成人と全く異なっていた。新生児期に脳出血または出血性梗塞を来した症例の中に PC 活性が極めて低かったものの、遺伝子変異を伴わず、乳児期後半までに健常児と同等までに上昇した症例を見だし、論文化した。研究はほぼ計画通り進行している。

6. 研究協力者

国立成育医療研究センター
中舘 尚也、道端 伸明
國島 伸治、上原 絵理香

7. 参考文献

1. Uehara E, Nakao H, Tsumura Y, Nakadate H, Amari S, Fujinaga H, Tsutsumi Y, Kang D, Ohga S, Ishiguro A: Slow elevation in protein C activity without a PROC mutation in a neonate with intracranial

- hemorrhage. *Am J Perinatol Rep* (in press)
2. Nakao H, Ishiguro A, Ikoma N, Nishi K, Su C, Nakadate H, Kubota M, Hayakawa M, Matsumoto M: Acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with intravenous immunoglobulin and glucocorticoid: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(14): e6547.
 3. Ishiguro A, Ezinne CC, Michihata N, Nakadate H, Manabe A, Taki M, Shima M: Pediatric thromboembolism: A national survey in Japan. *Int J Hematol* 2017; 105(1):52-58.
 4. Ichimiya Y, Kunishima S, Tsukamoto K, Kosaki R, Sago H, Ishiguro A, Ito Y: 11q23 deletion syndrome (Jacobsen syndrome) with severe bleeding: a case report. *J Med Case Rep* 2018;12(1):3. doi: 10.1186/s13256-017-1535-5.
 5. Okazaki K, Imadome K, Nakao H, Miyairi I, Ishiguro A: Quantitative PCR assays of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus are valuable for treating hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Indian J Pediatr* 2018 (e-pub ahead of print) <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2596-6>
 6. Noguchi J, Kanno H, Chiba Y, Ito E, Ishiguro A: Discrimination of Diamond-Blackfan anemia from parvovirus B19 infection by RBC glutathione. *Pediatr Int* 2017;59(7):838-840.
 7. Inoue H, Terachi S, Uchiumi T, Sato T, Urata M, Ishimura M, Koga Y, Hotta T, Hara T, Kang D, Ohga S: The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations. *Pediatr Blood Cancer* 2017 Jul;64(7).
 8. Kasahara M, Sakamoto S, Sasaki K, Uchida H, Kitajima T, Shigeta T, Narumoto S, Hirata Y, Fukuda A : Living donor liver transplantation during the first three months of life. *Liver Transpl.* 2017;23:1051-1057
 9. Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A: Pediatric living-donor liver transplantation. *Semin Pediatr Surg.* 2017 Aug 26(4):224-232
 10. Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A: Pediatric living-donor liver transplantation. *Semin Pediatr Surg.* 2017 Aug;26(4):224-232
 11. Watanabe K, Kato M, Ishimaru T, Hiwatari M, Suzuki T, Minosaki Y, Takita J, Fujishiro J, Oka A. Perioperative management of severe congenital protein C deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 28:646-9, 2017