

小児科診療 UP-to-DATE

2018年1月24日放送

新生児と小児の血栓症

九州大学大学院 成長発達医学分野
教授 大賀 正一

1. はじめに

血栓症患者が近年増加しています。欧米より少ないとされてきたわが国の成人でも、高齢化と食生活の変化、そして医療技術の進歩とともに増加しています。欧米人との遺伝的背景の違いも明らかです。一方、日本のこどもたちの遺伝性素因は注目されてきませんでした。小児は止血血栓機構の成熟段階にあり、画像診断も難しく、その診断は容易ではありません。感染症や脱水など一般的な誘因も小児期には多いため、家族集積性がなければ遺伝子診断はほとんど行われません。私たちは患児の遺伝子診断を積極的に進め、日本人小児におけるプロテインC欠損症の重要性を見いだしました。成人では周術期の静脈血栓症対策も一般的となり、新規予防薬も登場して診療の変革期を迎えています。

新生児と小児の血栓症 ～成人との相違～

欧米人と比べ少ないとされてきた日本人の血栓症患者は、高齢化と食生活の欧米化そして医療技術の進歩とともに増加している。成人では周術期の静脈血栓症対策が一般的となり、新規予防薬も登場して、血栓症管理の変革期を迎えている。小児の血栓症は稀だが、新生児医療などの進歩とともに、近年先進国では増加している。最近明らかになったわが国の新生児・小児の血栓症に関する知見について概説する。

1. 多因子病としての血栓症 ⇨ 新生児と小児の特性
2. 日本人の遺伝性血栓素因 ⇨ 臨床像と分子疫学的背景
3. 診断と管理 ⇨ 早期診断, 治療と予防

今回は、小児血栓症の特性、日本人小児の遺伝性血栓症の臨床像と分子疫学、そして診療の課題についてお話しします。

2. 多因子疾患としての血栓症

止血は出血に対する生体防御反応です。凝固線溶系は血管の傷害局所で止血血栓を適切に形成・

退縮させ、凝固制御系が循環血中の不要な血栓の形成を阻止します。血栓症は、素因と誘因が複合的に作用して循環障害をおこす多因子病です。

全年齢では、外傷、外科手術、中心静脈ルート、感染症、脱水などが血栓塞栓症の発症リスクとなります。小児では心不全、ネフローゼ症候群、などが誘因です。新生児では、母体側因子、新生児側因子、そして胎盤因子があります。一方、遺伝病としては、ホモシステインや、葉酸などの代謝異常症、そして自己炎症性疾患もあります。血液凝固因子では、欧米に多く東アジアにはない Factor V Leiden や Prothrombin 多型があります。活性化プロテイン C 抵抗性やアンチトロンビン抵抗性が近年日本で見つかりましたが、3大抗凝固因子であるアンチトロンビン、プロテイン C およびプロテイン S 異常が、血栓症を唯一表現型とする単一遺伝子病です。

血栓塞栓症をおこす素因・病態*

*全身性の血栓症で、脳血栓、冠動脈血栓などの狭義(局所)の血栓症は含まない。

<p>環境</p> <p>↑</p> <p>↓</p> <p>遺伝</p> <p>血栓病 Thrombophilia</p>	<p>全年齢：外傷、手術(とくに人工弁、血管置換、挿管、心臓血管外科手術後TTP、膜型人工肺(ECMO)管理など)、中心静脈ルート、感染症(HUS, SIRS・敗血症、髄膜炎、肺炎球菌、HIV、水痘、風疹など)、脱水、長期臥床、ギプス、過粘稠度症候群、多血症、薬剤(経口避妊薬、L-asparaginase、ハイパス製剤など)</p> <p>成人： 動脈硬化症、高脂血症、エコノミー症候群、妊婦、喫煙、骨髄増殖性疾患(白血球、本態性血小板血症)、悪性疾患、発作性夜間血色素尿症、血管炎、パーチエット病、SLEなど自己免疫疾患、血栓性血小板減少性紫斑病、抗カルジオリピン抗体症候群</p> <p>小児： 川崎病、心不全、糖尿病、ネフローゼ症候群、鎌状赤血球、サラゼミア</p> <p>新生児： 仮死、呼吸窮乏症候群、母体糖尿病、壊死性腸炎、新生児抗リン脂質抗体症候群</p> <p>ホモシステイン血症(cystathionineβ合成酵素欠乏症、methyl-tetra-hydro-folate [MTHF] 脱水素酵素欠乏症、MTHFR C677Tなど葉酸代謝異常)、Marfan症候群、Fabry病、IL-1R欠損など</p> <p>高FⅡ血症、高FⅢ血症、高FⅩIII血症、高TAFI血症、低TFPI血症、高Fibrinogen血症 FⅤLeiden (G1691A, <i>Factor V R504Q</i> - APC resistance), Prothrombin 2多型 (G20210A, <i>Yukuhashi: A1 resistance</i>), APC欠損症、PC欠損症、PS欠損症、ADAMTS13異常症、FXII欠損症、Fibrinogen異常症など</p> <p>TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TFPI: tissue factor pathway inhibitor</p> <p style="text-align: right;">大貫 日本小児新学術雑誌2013; 117: 1538-44より改変</p>
---	---

3. 成人までに発症する血栓症の特徴

小児期の血栓症は、新生児期が最も多く、思春期がその次です。Virchowの3因子である①血管壁、②血流の変化、そして③凝血能が血栓形成に相互に作用します。新生児は血管が若く内皮細胞傷害が蓄積されていません。一方、血流が胎児循環から新生児循環へと移行し、血管腔は狭く、ヘマトクリットが高く、血栓形成の足場となるNETSを産生する好中球数が生理的に多い状態です。凝血能に関して、ビタミンK依存性凝固因子が生後半年まで低いのですが、トロンビン生成を制御する抗凝固因子の濃度も成人より低く、年齢とともに上昇します。線溶系ではプラスミノゲンとα2プラスミンインヒビターが低く、6か月以降に成人域に達します。新生児の血栓形成には凝固制御因子の成熟と線溶活性の低下が関与するとされています。

新生児期

欧米と日本の新生児血栓症を比較します。欧米での新生児血栓症の頻度は出生10万に5.1、NICU入院ベースでみると、海外では千入院に1から3です。日本の頻度は、以前は欧米の1/10程度でしたが、2005年以降は倍増しています。奈良医大新生児科の川口先生と高橋教授らの調査によればそのほとんどは静脈血栓で、下大静脈が多く、中心静脈カテーテルが危険因子でした。遺伝性血栓症が4.3%でしたが、この6名すべてはプロテインC欠損症と臨床的に診断されていました。

新生児血栓症の頻度～欧米と日本～

<p>欧米諸国</p> <p>100,000 出生に5.1 NICU 入院ベースでみると カナダ 0.24%, オランダ 0.15%</p>
<p>日本*</p> <p>欧米諸国より低いが近年倍増している NICU 入院ベースでみると 0.031% (1999-2003) → 0.063% (2005-2009)</p>

1. ほとんどが静脈血栓で、最も頻度の高い部位は下大静脈
2. 最も頻度の高い危険因子は中心静脈カテーテル >60%
3. 遺伝性血栓症は4.3% (2005-2009調査分)で、6名すべての患児はプロテインC欠損症 (1999-2009)

*川口, 高橋ら 日本産婦人科新生児血液学会雑誌2012; 21: 5-13より

三大抗凝固因子欠損症を示します。プロテイン C は肝臓で合成されるビタミン K 依存性因子でトロンボモジュリンに結合したトロンビンにより活性化プロテイン C (APC) となります。APC はプロテイン S を補酵素とし、活性化凝固第 V 第 VIII 因子を選択的に不活化し抗凝固作用を發揮します。プロテイン C 量が減るとそれが消費によるものでも過凝固に傾き、DIC を伴い出血傾向を生じます。また、抗凝固機能の他、抗炎症作用や細胞保護機能もあります。新生児発症例の大部分は抗原量と活性ともに低下する type 1 の両アレル変異とされています。

プロテイン S もビタミン K 依存性因子で肝臓と血管内皮で産生され、血小板顆粒にも存在します。APC の補酵素ですが、単独でも活性化第 V・X 因子を不活化し抗凝固因子として働きます。約 60% は C4 結合蛋白と結合し、40% が遊離活性型です。女性は活性が低く、妊娠、経口避妊薬の服用、などで血中濃度が低下します。日本では徳島多型があり、弱い血栓性素因の一つと考えられています。

アンチトロンビンはトロンビンなどのセリンプロテアーゼに対する阻害因子です。肝で合成され、プロテアーゼで切断された後複合体を形成し、活性化凝固因子を不活化することによって抗凝固作用を發揮します。ヘパリンがこの反応を加速します。アンチトロンビン遺伝子異常の両アレル変異は胎生致死と考えられています。

3 因子の欠損症はいずれも常染色体優性遺伝形式をとります。思春期ごろから自然発症する重症例も稀にありますが、多くは成人になって静脈血栓塞栓症を發症します。新生児電撃性紫斑病は極めて稀です。de novo 発症はほとんどなく診断に家族歴が重要です。活性値からプロテイン C とプロテイン S 異常で 1,000 人にひとりほどです。日本人の遺伝子診断は家族歴のある活性値の低い患者に主に行われ、小児にはほとんど遺伝子解析が行われてきませんでした。

アンチトロンビン、プロテイン C およびプロテイン S 遺伝子は、1982 年以降にクローニング

先天性プロテインC欠損症

- **Protein C** : 肝臓で合成されるVit.K依存性抗凝固因子
TMに結合したトロンビンにより活性化されAPCとなる。APCはPSを補酵素として、凝固第Va・VIII因子を選択的に、不活化し、さらにPAI-1を不活化して抗凝固作用をもたらす。PC欠乏により血栓傾向を、DICから出血傾向を生じる。抗凝固機能の他、抗炎症作用や細胞保護機能も有する。
- 常染色体優性遺伝 : 2q13-q14, **PROC** 9 exons
- 先天性PC欠損症の発症 : 人口5万~15万人に1人 (日本)
- **Type I** : PC抗原量・活性ともに低下
Type II : PC抗原量は正常, 活性のみ低下
新生児発症のPC欠損症は大部分が**type 1のホモ接合体**または**複合ヘテロ接合体**

先天性プロテインS欠損症

- **Protein S** : 肝臓と血管内皮で産生され、血小板顆粒にも存在するVit.K依存性抗凝固因子
APCの補酵素としてのみならず、単独でも第VaとXa因子を不活化し抗凝固因子として働く。約60%は補体C4結合蛋白(C4BP)と結合し、40%が遊離型で補酵素活性を持つ。女性は男性に比べ活性が低く、妊娠、経口避妊薬の服用、ネフローゼ症候群、SLEなどで血中濃度が低下する。
- 常染色体優性遺伝 : 3q11.2, **PROS1** 15 exons
- 先天性PS欠損症の頻度 : 欧米 0.03-0.13%, 日本 1.12%
- **Type I** : PS全抗原量, 遊離型抗原量, 活性ともに低下
Type II * : PS活性のみ低下
Type III : PS遊離抗原量のみ低下
*日本人に多い **PS-Tokushima** (p.Lys196Glu ; 1.8%)

先天性アンチトロンビン欠損症

- **Antithrombin** : トロンビン、第IXa・第Xa・第XIa・第XIIa因子等のセリンプロテアーゼに対する阻害因子で、肝で合成される。これらのプロテアーゼで切断され、複合体を形成し、活性化凝固因子を不活化することにより抗凝固作用をもたらす。ATにヘパリンが結合してこの反応が加速される。AT変異はヘテロ接合体の報告のみだが、PSやPCヘテロ変異よりも、VTE発症リスクが高い。
- 常染色体優性遺伝 : 1q23-25, **SERPINC1** 7 exons
- ATヘテロ変異接合体の頻度 : 0.1-0.3% (VTE罹患率は約3%)
- **Type I** : AT抗原量・活性ともに低下
Type II : AT活性のみ低下
Type II RS : 活性部位(393Arg-394Ser)の異常
Type II HBS : ヘパリン結合部位(helix A, D内)の異常
Type II PE : 両方の異常

され、各異常家系が報告されています。欧米では家系調査などから、小児の血栓塞栓症リスクが解析されてきました。若年成人では深部静脈血栓のほか、静脈洞血栓、肺血栓塞栓症、そして上腸間膜動脈や脳血管閉塞などの動脈血栓にも関与が示唆されています。小児では初回発作なら脳血管閉塞も深部静脈血栓症も、プロテイン C とアンチトロンビン欠損症のリスクが最も高いことが示されていました。

日本の成人では深部静脈血栓症に対する3因子異常の寄与について2つの主な報告があります。2005年に九州大学グループは患者の65%にいずれかの活性低下を見出し、全体の1/3に各変異を同定しました。2009年には宮田先生のグループが全例に遺伝子解析を施行してやはり1/3に変異を同定しています。プロテイン S 遺伝子変異が最も多く、プロテイン C、アンチトロンビンと続き、これは海外とは異なります。

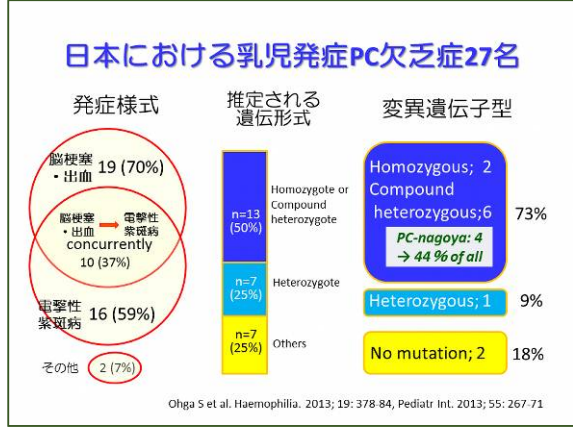
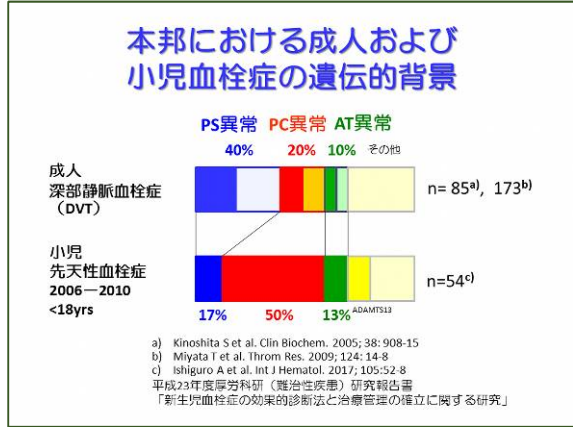
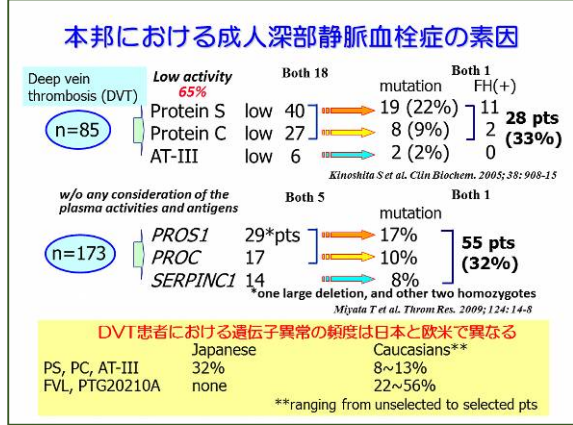
日本人小児の疫学調査は成育医療センターの石黒先生がはじめて今年報告しました。患児の半分はプロテイン C 異常で、プロテイン S とアンチトロンビンが続きます。成人患者の約半分が遺伝子診断を受けていますが、小児では少なく詳細も不明でした。

私たちは小児血栓症の班研究を2011年に開始しました。九州大学病院で過去20年以上行ってきた解析結果と1982年以降の網羅的検索から、乳児期発症プロテイン C 欠乏症の臨床像と遺伝形式を報告しました。患児の70%は脳梗塞・出血などの頭蓋内病変で発症し、約6割に電撃性紫斑病を起こします。両者の合併例はすべて頭蓋内病変が先行していました。家系情報から、半数が両アレル変異、残りの半分が片アレル変異と推定されました。解析例は少ないものの、プロテイン C 名古屋が多いのではないかと考えられました。

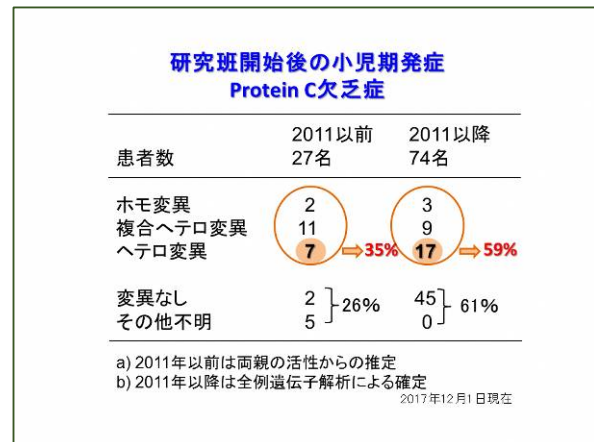
小児の血栓塞栓症発症リスク

遺伝性素因	相対危険度 (Odds比) [95% 信頼区間]		
	脳血管閉塞 初回発作	深部静脈血栓症 (DVT) 初回発作 再発	
Protein C 欠損症	9.3 [4.8-18.0]	7.7 [4.4-13.4]	2.4 [1.2-4.4]
Protein S 欠損症	3.2 [1.2-8.4]	5.8 [3.0-11.0]	3.1 [1.5-6.5]
Antithrombin 欠損症	7.1 [2.4-22.4]	9.4 [3.3-26.7]	3.0 [1.4-6.3]
Factor V G1691A	3.3 [2.6-4.1]	3.6 [3.8-4.8]	1.4 [0.4-1.2]
Factor II G20210A	2.4 [1.7-3.5]	2.6 [1.6-4.4]	2.1 [1.01-3.5]
抗リン脂質抗体症候群	6.6 [3.5-12.4]	4.9 [2.2-10.9]	
3つかそれ以上	11.9 [5.9-23.7]	9.5 [4.9-18.4]	4.5 [4.5-6.9]

Nowak-Göttl U, et al. Thromb Res. 2013; 131 Suppl 1:S39-41より改変

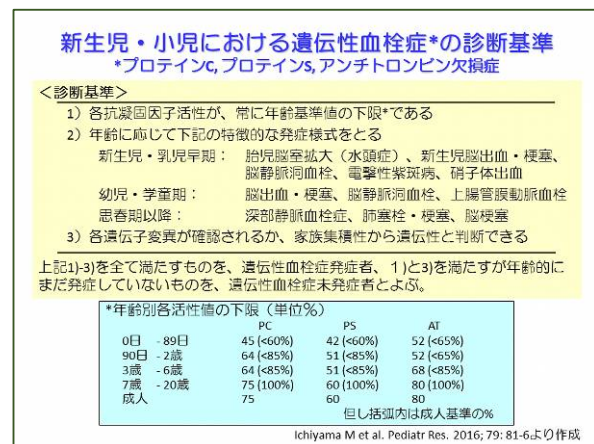


そこで前向きに遺伝子解析から情報を蓄積してきました。2011年以降に集積した患児74名のうち、プロテインC遺伝子異常を4割に見出しました。そのうち両アレル変異は半分以下で約60%がヘテロ変異保有者でした。プロテインC遺伝子変異が確認された小児血栓症患者の35%しかいなかったヘテロ変異者は、症例の蓄積とともに毎年増加し、まもなく60%に達します。このことは、血栓患児におけるプロテインC遺伝子ヘテロ変異の寄与度が従来考えられていたよりも遙かに大きいことを示します。患者の半数は新生児ですが、新生児以外でもヘテロ変異者の割合はほぼ同じです。今後新生児と小児の



それぞれの発症誘因を検討し、予防に関する情報を蓄積したいと考えています。またこの班研究では、新生児患者を契機に分娩産褥期に血栓症をおこした母を2名診断しました。超少子化のわが国で遺伝性プロテインC欠損症診断の重要性を示唆するものかもしれません。

とはいえ、小児の遺伝性血栓症のスクリーニングは海外でも推奨されません。抗凝固因子異常は、血栓発症リスクは高くてもその頻度が理由です。一方、患児には効率的遺伝子診断が必要です。私たちは、成人の特発性血栓症（村田班）に協力して、このような年齢別の各活性下限を設定し新生児・小児診断基準を作成しました。特発性血栓症は本年から指定難病に追加されましたが、新生児と小児の血栓症治療はこれからの課題です。



4. おわりに

私たちは日本人の小児血栓症患者に抗凝固因子異常の寄与、特にプロテインCの関与が大きいことを明らかにして、効率的な遺伝子診断の方法を提案しました。しかし、電撃性紫斑病や頭蓋内病変で発症する新生児の対応が難しいことに変わり有りません。管理と予防が問題です。プロテインCとアンチトロンビンには補充製剤がありますが、プロテインS製剤はありません。小児期のワーファリン管理は容易ではなく、プロテインCとプロテインS異常症では特に困難を極めます。NOAC/DOACの小児適応はこれからです。現在私たちは班研究を継続し、このような課題に挑戦しています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>