

### (3) 血液・凝固系疾患

## 新生児と小児の遺伝性血栓症（プロテインC欠損症など）(095)

#### 1. 概要

血栓症は遺伝と環境要因による多元病である。プロテインS (PS)、プロテインC (PC) およびアンチトロンビン (AT) 欠損症は、日本人の3大先天性血栓性素因である。いずれも常染色体優性遺伝病で、ヘテロ変異保有者は深部静脈血栓症を、ホモおよび複合ヘテロ接合の重症型は新生児に電撃性紫斑病をおこす。深部静脈血栓症を発症した日本人成人の65%に3因子の活性低下が、さらにその約半数には遺伝子変異が同定される。本症の周産期・小児領域における全貌は明らかではない。

#### 2. 疫学

日本人のヘテロ変異保有者はPS 1.8%、PC 0.16%、およびAT 0.16%と推定されている。この保有者は、各因子活性が低く、成人になって血栓症を起こしやすい。日本ではPS-Tokushimaのヘテロ接合体者が最も多いが、PCとATにはとくに頻度の高い変異は同定されていない。新生児・小児期に発症する血栓症においては、PC異常による影響が大きいと考えられている。

#### 3. 原因

成人では後天性素因（糖尿病、高脂血症、抗リン脂質抗体症候群など）から、ヘテロ変異保有者の発見が難しいことがある。新生児・小児では成熟期にあるため各因子活性が生理的に低く、感染症やビタミンK欠乏など後天的要因も加わるため、遺伝子診断が必須となる。感染性電撃性紫斑病、水頭症、脳炎・脳出血などと診断された新生児や乳児に遺伝性PC欠損症がみついている。活性型PCは抗凝固以外に細胞保護などの生物学的作用があり、病態への関与が示唆される。この3大抗凝固因子異常症のほかにも血栓症発症に関与するいくつかの遺伝病が知られている。

#### 4. 症状

成人では下肢の深部静脈血栓症をおこし、足のむくみ、正座不能、疼痛と赤紫色の腫脹をみる。この血栓の一部が流れて肺血栓塞栓症をおこすと胸痛と呼吸困難などをきたす。女性では習慣性流産をおこす。小児では播種性血管内凝固症候群を、新生児では電撃性紫斑病を発症する。四肢先端の壊死、紫斑、腎不全、ショックなどを呈し、脳梗塞・出血、硝子体出血などをおこす。

#### 5. 合併症

肺血栓塞栓、脳出血梗塞および電撃性紫斑病は、早期に適切な治療が行われなければ致死性である。生存例も神経学的後遺症（とくに小児では精神運動発達障害）を残し、重度では寝たきりとなる。硝子体出血では盲に至る。その他、血栓による各臓器不全（腎、肺など）により長期管理が必要となることがある。電撃性紫斑病では、壊死した四肢の切断に至ることも少なくない。一度血栓症を発症した場合には再発予防が必要である。

#### 6. 治療法

ウロキナーゼ、遺伝子組み替え組織プラスミノゲンアクチベーターなどによる血栓溶解療法や外科的な血栓除去術が行われる。再発予防にはヘパリンやワーファリンなどによる抗凝固療法を行う。経口避妊薬、長期臥床、肥満、感染症など血栓の誘因をさける。ATおよびPC欠損症に対しては、それぞれAT製剤と活性化PC製剤が使用可能であるが、新生児・小児の使用法は確立していない。

#### 7. 研究班

小児新生児期における遺伝性血栓症（プロテインC異常症を含む）の効果的診断と治療予防法の確立に関する研究班