

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15675

研究課題名（和文）小児プロテインC欠乏症の発症時期に関する包括的リスク評価

研究課題名（英文）Comprehensive risk assessment on thrombophilic onset in pediatric protein C deficiency patients

研究代表者

井上 裕文（INOUE, Hirofumi）

山口大学・医学部附属病院・医師（時間給）

研究者番号：70650604

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：未診断の重症プロテインC（PC）欠乏症を見つけるため、重症心身障害児（者）や小児期に血栓症を発症した患児（者）67例を対象に臨床情報および凝固能を解析した。PC欠乏症が疑われた7例は全例で遺伝子変異を認めなかった。重症心身障害児（者）46例を対象にPC活性および深部静脈血栓症と関連する因子を明らかにするため検討した。PC活性低下とバルプロ酸の内服に有意な相関が認められた。またDVTと抗てんかん薬の種類数の間に有意な相関が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

栄養管理や人工呼吸管理などの継続的な医療を要する重症心身障害児（者）が国内に約38,000人おり、一般の疫学調査に比し高率に深部静脈血栓症を合併していることが報告されている。本研究で抗てんかん薬と深部静脈血栓症の関係が明らかとなり、これらの患者の深部静脈血栓症の発症予防につながる基礎データとなりうる。

研究成果の概要（英文）： We investigated to find undiagnosed severe protein C (PC) deficiency from 67 patients with severe motor and intellectual disabilities (SMID) and/or pediatric thromboembolic events by analyzing their clinical features and coagulation tests. Seven patients with thromboembolic events, family history, and/or reduction in PC activity had no mutation of the PC gene. We also analyzed 46 patients with SMID to clarify factors associated with PC activity and deep vein thrombosis (DVT). There was significant correlation between reduction in PC activity and using valproic acid in patients with SMID. The risk for DVT was significantly correlate with number of antiepileptic drugs.

研究分野：小児神経

キーワード：プロテインC欠乏症 深部静脈血栓症 重症心身障害児 抗てんかん薬

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

小児の重症 Protein C (PC) 欠乏症は多くが出生直後に血栓症を発症し重篤な後遺症を残すため、発症前からの診断と予防法の確立が最も重要な課題である。最近 PC 欠乏症は遺伝子変異から血栓症の発症好発時期を推測できる可能性が見出されている。また原因不明の脳性麻痺の患者の中には PC 欠乏症が明らかになった症例も報告されていることから、重症心身障碍児(者)の中に未診断の PC 欠乏症が隠れていることが推測された。遺伝子変異ごとの血栓症発症のリスクを評価するためには、未診断の重症例の遺伝子変異を明らかにし、栄養や内服薬の経歴、感染症による誘発の有無、家族歴を含めた縦・横断的な医療情報の蓄積・解析が必要である。

### 2. 研究の目的

血栓症発症に関わる PC 欠乏症の遺伝子変異を見つけ出し、ライフステージに応じた内的因子(凝固因子の推移など)と生育環境を含めた外的因子を含めた血栓症発症に関連する特徴を見出し、適切な抗凝固薬の導入時期を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 重症心身障碍児(者)、血栓症既往患児(者)の PC 欠乏症の有病率

山口大学医学部附属病院ならびに山口県内の関連病院 12 施設、重症心身障碍児施設の 3 施設に通院もしくは入所している患児(者)のうち、重症心身障碍児(者)を含め、新生児～小児期発症の脳性麻痺、頭蓋内出血や脳梗塞と診断されている患児(者)を対象とする。臨床症状、血栓症の家族歴、血液検査、栄養状態、内服薬、下肢血管エコー検査のスクリーニングを行う。病歴や PC 活性低下、PC/PS 比の低下から PC 欠乏症が疑われた対象について遺伝子解析を行なった。

#### (2) PC 欠乏症の前方視的観察

PC 欠乏症と診断を受けている患児および(1)で新規に診断された PC 欠乏症の患児を対象とし、栄養や内服薬の経歴、既往歴や感染症による血栓症の誘発因子について追跡調査を行った。定期的に血液検査、血管エコーなどの画像検査で血栓症のスクリーニングを行った。また感染時の凝固能の変化についても前方視的に観察を行なった。その他の(1)の対象者についても同様の追跡調査を行い、血栓症発症にかかわるリスク因子を明らかにするため多変量解析を行なった。

### 4. 研究成果

#### (1) 重症心身障碍児(者)の PC 欠乏症の有病率

67 人のスクリーニングを行い、遺伝性血栓症の疑いがありかつ同意が得られた 7 人に遺伝子検査を施行した。7 例のうち 2 例が胎児期・新生児期の脳梗塞、4 例が思春期以降の深部静脈血栓症(DVT)の病歴を認めた。血栓症の既往がない症例も含め 6 例は PC 活性もしくは PS 活性が年齢基準値より低下し、うち 2 例は若年成人期発症の血栓症の家族歴を認めた。PROC 遺伝子の変異は全例で認められなかった。PS 活性低下を認めた例では PROS 遺伝子の解析も追加したが異常は認められなかった。

新規の PC 欠乏症が認められなかったため研究内容を修正し、「重症心身障碍児(者)における PC 活性および DVT の発症に関わる因子」を評価した。大島分類 1-4 に該当する重症心身障碍児(者)で必要な情報を集積できた 46 例(平均 37.6 歳(0-72 歳)、男性 23 例/女性 23 例)において、PC 活性の平均値は 94.1% (44-150)、PC/PS 比は平均 1.14 (0.41-2.48)であった。下肢血管エコーでは 46 例中 18 例で DVT を認め、うち 8 例で D-dimer が上昇していた。重回帰分析で年齢 ( $P=0.003$ )、バルプロ酸(VPA)の内服 ( $P=0.034$ ) が PC 活性と統計学的な関連性を認めた(表 1,2)。

表 1 PC 活性と年齢の関係

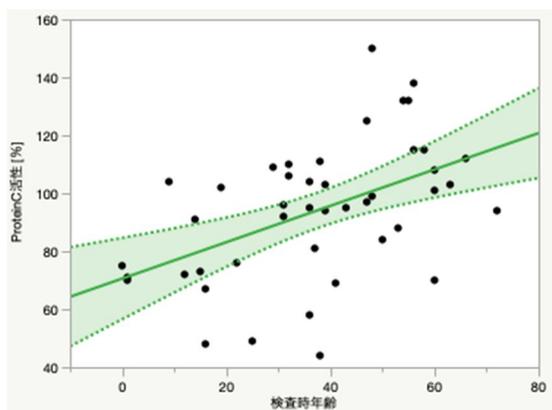
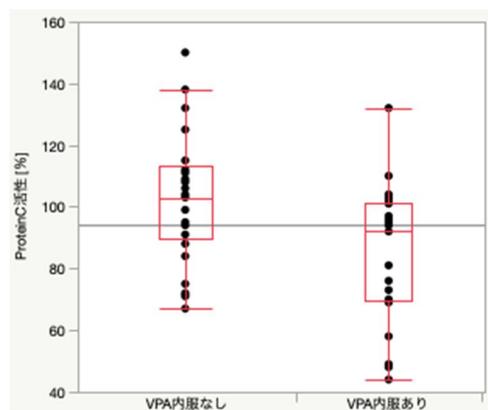
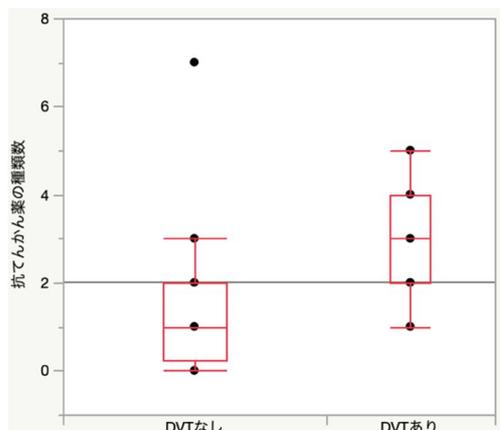


表 2 PC 活性と VPA 内服の関係



重症心身障碍児(者)46例についてDVTの有無で2群に分けて比較検討を行った。DVTあり群はDVTなし群に比し、側彎症の合併( $P=0.004$ )、抗てんかん薬の種類数( $P<0.001$ )、フェノバルビタール( $P=0.036$ )、フェニトイン( $P=0.024$ )、ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬( $P=0.008$ )の内服が有意に多かった。多重ロジスティック解析ではDVTと抗てんかん薬の種類数( $P=0.019$ )との間に有意な関連があることが示された。

表3 抗てんかん薬種類数とDVTの関係



## (2) PC 欠乏症の前方視的観察

PC 欠乏症の患児が観察期間中に研究から脱落したこと、(1)から新規のPC 欠乏症が認められなかったため、研究内容を修正した。重症心身障碍児(者)および新生児～小児期に血栓症(脳出血を含む)を発症した患児について、血栓症発症に関連する内的・外的因子を明らかにするため追跡調査を行なった。小児期に明らかな血栓症の既往のない重症心身障碍児(者)49例、血栓症を胎児期～新生児に発症した10例(脳出血4例・脳梗塞6例)、乳児期～小児期に血栓症を発症した7例(脳梗塞が4例、脳出血1例、深部静脈血栓症1例、脊髄出血1例)を対象とした。初回の検査から1年以上経過後に血液検査もしくはエコー等の画像検査でフォローできたのは、重症心身障碍児(者)で44例、胎児期～新生児発症例で4例、乳児期～小児期発症例で5例であった。重症心身障碍児(者)において3例で経過中に新規の壁在血栓を認めた。胎児期～新生児発症4例、乳児期～小児期発症5例では新規の血栓症は認められなかった。新規の血栓症発症リスクについて多変量解析を行うも統計学的な有意差は認められなかった。

本研究では当初の予定と異なり、重症心身障碍児(者)の中で新規のPC 欠乏症患者を検出することができず、追跡調査についても2020年から拡大した新型コロナウイルス感染症の影響で予定のデータ集積が行えなかった。一方で、本研究で重症心身障碍児(者)において抗てんかん薬がPC 活性およびDVT 発症リスクと関連する可能性が示唆された。これまでにVPAがPC 活性を低下させる報告はあったが、有意差については一定した報告がされていない<sup>1,2)</sup>。今回遺伝子検査をする対象の抽出法として、PC 活性の低下を項目として挙げたが、VPAの影響で見かけ上低下していた可能性が考えられた。重症心身障碍児(者)のDVTは多くの血栓症発症のリスクファクターを有し<sup>3)</sup>、3人に1人がDVTを有すると報告されている<sup>4)</sup>。本研究で多数のリスクファクターの中から抗てんかん薬の種類数がDVTの有意なリスク因子として挙げられた事は、これらの患者においてDVT 発症予防の重要な知見と考えられた。今回の成果報告では抗てんかん薬の累積使用期間や薬剤血中濃度、抗てんかん薬を開始する前の凝固能の検討はできていないため、抗てんかん薬とDVTのリスクを明らかにするためには、より詳細な情報収集が必要と考えられた。

## 引用文献

- 1) Meltem U, et al. Protein C, protein S and other pro- and anticoagulant activities among epileptic children using sodium valproate. *Brain Dev* 2006;28:549-53.
- 2) Ozlem U, et al. Thrombophilic risk factors in epileptic children treated with valproic Acid. *Pediatr Neurol* 2009;40:102-6.
- 3) 伊藤正明, 他. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン(2017年改訂版). [http://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017\\_ito\\_h.pdf](http://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf).
- 4) Ohmori H, et al. Deep vein thrombosis in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Ann Vasc Dis* 2013;6:694-701.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okada Seigo, Ohnishi Yuji, Furuta Takashi, Inoue Hirofumi, Hasegawa Shunji	4. 巻 28
2. 論文標題 Multiple heart beats: A unique presentation of cardiac rhabdomyoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiology Journal	6. 最初と最後の頁 190 ~ 190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5603/CJ.2021.0019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hoshide Madoka, Yasudo Hiroki, Inoue Hirofumi, Matsushige Takeshi, Sakakibara Ayumi, Nawata Yoshiko, Hidaka Ippei, Kobayashi Hikaru, Kohno Fumitaka, Ichiyama Takashi, Hirano Reiji, Hasegawa Shunji	4. 巻 42
2. 論文標題 Efficacy of hypothermia therapy in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 515 ~ 522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.03.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Korenaga Yuno, Wakiguchi Hiroyuki, Matsushige Takeshi, Inoue Hirofumi, Mizutani Makoto, Furuta Takashi, Kawamura Mai, Nakamura Tamaki, Okazaki Fumiko, Yasudo Hiroki, Maki Takashi, Hasegawa Shunji	4. 巻 27
2. 論文標題 Juvenile Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus With Magnetic Resonance Imaging Findings Similar to Acute Necrotizing Encephalopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCR: Journal of Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 S625 ~ S626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RHU.0000000000001698	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inoue Hirofumi, Matsushige Takeshi, Ichiyama Takashi, Okuno Alato, Takikawa Osamu, Tomonaga Shozo, Anlar Banu, Yuksel Deniz, Otsuka Yasushi, Kohno Fumitaka, Hoshide Madoka, Ohga Shouichi, Hasegawa Shunji	4. 巻 339
2. 論文標題 Elevated quinolinic acid levels in cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577088 ~ 577088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2019.577088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamano Hiroki, Matsushige Takeshi, Inoue Hirofumi, Hoshide Madoka, Kobayashi Hikaru, Kohno Fumitaka, Oka Momoko, Ichiyama Takashi, Ohga Shouichi, Ouchi Kazunobu, Hasegawa Shunji	4. 巻 67
2. 論文標題 A case of acute encephalopathy with residual neurological sequelae induced by immunoglobulin A vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 270 ~ 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2019.05.061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamano Hiroki, Matsushige Takeshi, Inoue Hirofumi, Hoshide Madoka, Kobayashi Hikaru, Kohno Fumitaka, Oka Momoko, Ichiyama Takashi, Ohga Shouichi, Ouchi Kazunobu, Hasegawa Shunji	4. 巻 67
2. 論文標題 A case of acute encephalopathy with residual neurological sequelae induced by immunoglobulin A vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 270 ~ 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2019.05.061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Hirofumi Inoue
2. 発表標題 INVOLVEMENT OF KYNURENINE PATHWAY IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF SUBACUTE SCLEROSING PANENCEPHALITIS
3. 学会等名 15th Congress of Asian Sociatey for Pediatric Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上裕文
2. 発表標題 HSV胎内感染に起因するWest症候群の1例
3. 学会等名 第50回中国・四国点頭てんかん研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上裕文, 向野文貴, 星出まどか, 松重武志, 長谷川俊史
2. 発表標題 脱力発作を主体とした非典型West症候群の1例
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日高一平, 向野文貴, 井上裕文, 星出まどか, 岡桃子, 松重武志, 長谷川俊史
2. 発表標題 小児神経救急疾患におけるamplitude integrated EEGの有用性
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上裕文, 日高一平, 向野文貴, 星出まどか, 岡桃子, 松重武志, 長谷川俊史
2. 発表標題 aEEGを用いた神経救急疾患の管理
3. 学会等名 第13回日本てんかん学会中国・四国地方会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大賀 正一  (OHGA Shouichi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	康 東天  (KANG Dongchon)		
研究協力者	大森 啓充  (OHMORI Hiromitsu)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関