

令和 5 年 4 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07849

研究課題名(和文) 新生児遺伝性プロテインC欠乏症のスクリーニング法の開発と血栓性疾患への応用

研究課題名(英文) Development of screening method for neonatal hereditary protein C deficiency and application to thrombotic disease

研究代表者

市山 正子 (Ichiyama, Masako)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：00645989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)： 新生児期の遺伝性血栓症はプロテインC欠乏症が多いが、新生児期に活性値より診断することは難しい。今回、遺伝子検査を施行された新生児期発症プロテインC欠乏症41名(両アレル変異19名、片アレル変異9名、変異なし13名)の臨床像と活性値より、プロテインC活性値とプロテインC/プロテインS活性比を用いた遺伝子変異検出の予測式を作成した。

さらに、新生児血栓症についての全国調査を行い、プロテインC遺伝子変異を認めた9名のうち5名が片アレル変異であり、片アレル変異の遺伝学的効果が認識された。変異の有無にかかわらず75%が日齢3以内(胎児期を含む)に発症しており、早期診断、早期治療の重要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児期の血栓症は増加傾向である。小児期血栓症の20%が遺伝性であり、新生児期はプロテインC欠乏症が多い。本邦では遺伝性プロテインC欠乏症に対して活性型プロテインC製剤が保険認可されているが、新生児期は凝固・抗凝固因子活性が生理的に低く、母体・胎盤因子や周産期合併症の影響も受けるため、活性値から遺伝性を推測することは困難である。

今回過去の症例の集積より、変異検出の予測因子を明らかにし、予測式を作成した。また全国調査より、遺伝性プロテインC欠乏症の遺伝学的効果を認識し、後遺症のリスク因子となることを明らかにした。今後も早期診断および急性期治療の更なる改善が必要である。

研究成果の概要(英文)： Most neonatal hereditary thrombosis is protein C deficiency. However, it is difficult to diagnose from the activity value in the neonatal period. In this study, we accumulated the clinical features and activity levels of 41 neonatal-onset protein C deficiencies with genetic testing (19 biallelic mutations, 9 monoallelic mutations, and 13 no mutations). Moreover, a prediction formula for gene mutation detection was developed using the protein C activity value and the protein C/protein S activity ratio.

In addition, a nationwide survey of neonatal thrombosis was conducted. Five of 9 patients with protein C gene mutations had monoallelic mutations, and the genetic effects of monoallelic mutations were recognized. Seventy-five percent of the patients developed within 3 days of age (including the fetal period) regardless of the presence or absence of the mutation, suggesting the importance of early diagnosis and early treatment.

研究分野：新生児

キーワード：新生児血栓症 プロテインC

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年新生児医療の進歩に伴い、侵襲的な処置が増え、また血栓症の認識も高まり、新生児集中治療室 (NICU) での発症率は 1999 年から 2003 年までの 0.031% から、2005 年から 2009 年は 0.063% と訳 2 倍に増加した [1]。新生児期の血栓症は増加している。新生児期は小児期の中で血栓症のリスクが高く [2]、頭蓋内出血・梗塞や電撃性紫斑病など、重篤な症状を呈する [3]。新生児期における危険因子として中心静脈カテーテル、感染、心疾患、新生児化し、遺伝性血栓性疾患、外科手術があげられる。近年、遺伝性血栓症は小児血栓症の原因として注目されている。

(2) 小児血栓症の 20% は遺伝性であり、うち遺伝性プロテイン C (PC) 欠乏症が 50%、プロテイン S (PS) 欠乏症が 16.7%、アンチトロンピン (AT) 欠乏症が 20.4% と報告されている [4]。とりわけ PC 欠乏症は月齢 2 未満の新生児期に発症することが多い。私達は血栓症を発症した小児例の血栓性素因を解析し、年齢別に PC、PS、AT の活性値の下限を、成人活性基準範囲から設定した [5]。

(3) 国内では、遺伝性 PC 欠乏症に対して活性型 PC 製剤が保険認可されており、早期診断による治療が可能な疾患である。しかしながら、新生児期は、凝固・抗凝固因子活性が生理的に低く、ばらつきも多いため、活性値より遺伝性血栓症を診断することは困難である。また、新生児期に PC 欠乏症により血栓症を発症し遺伝子変異の認めなかった後天性 PC 欠乏症例で、その後の活性上昇が遅延する報告例もあり [6]、その病態は明らかになっていない。

2. 研究の目的

(1) 新生児期に血栓症を発症した PC 欠乏症例を集積し、臨床像や活性値より遺伝性を予測する因子を解析し、効率的なスクリーニング方法を確立することにより、患者の救命と生活の質の向上を目指す。

(2) 新生児血栓症の全国調査を行い、遺伝性 PC 欠乏症の臨床背景と臨床的意義を検証する。

(3) 新生児血栓症のうち後天性 PC 欠乏症例の追跡調査を行い、臨床像およびその後の PC 活性値の推移を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 本邦における新生児期に血栓症を発症した PC 欠乏症例のうち、PC 遺伝子 (*PROC*) 検査を施行された新生児症例を、文献検索および九州大学病院のレジストリより集積し、その臨床像および活性値を検討した。

(2) 対象は 2014 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日に、胎児期を含む日齢 28 以内に血栓症を発症した新生児とした。全国の新生児科、小児科を標榜する病院のうち、新生児集中治療室もしくはそれに準じる病床を有する二次・三次医療施設に調査票を送付した。一次調査は対象症例の実績について調査し、二次調査では対象症例の臨床情報を集積した。

(3) 2001 から 2018 年に、胎児期を含む日齢 28 以内に血栓症を発症し、九州大学病院での遺伝子検査で遺伝子変異を認めなかった後天性 PC 欠乏症例例に対して、調査票を送付し、その臨床像および PC 活性値の推移について検討した。

4. 研究成果

(1) 新生児発症 PC 欠乏症の表現型と遺伝子型、遺伝性 PC 欠乏症のスクリーニング方法

(1)-1

本邦において新生児期に血栓症を発症し、遺伝子解析したのは 41 名であった。うち、九州大学病院で遺伝子解析を施行したのは 23 名、論文および学会報告から集積したのは 18 名であった。41 名のうち、*PROC* 変異群が 28 名 (両アレル変異: 19 名、片アレル変異: 9 名)、遺伝子変異を認めなかった非変異群が 13 名であった。変異群と非変異群を比較すると、変異群の方が在胎週数やアプガースコアが高く、症状については、どの群も頭蓋内病変が最も多いが、電撃性紫斑病は変異群が発症率が有意に高く、また症状の数も変異群の方が多かった (表 1)。C 活性値と PC/PS 活性比を比較すると、変異群が有意に低値であり、両アレル群と非変異群を比較しても同様の結果が得られた。一方片アレル変異と非変異群は片アレル群が日齢 0-6 の新生児期早期に発症が多い以外は有意差を認めず、臨床像よりこの 2 群を比較することは難しいと考えられた。

表1 新生児期発症プロテインC 欠乏症例の遺伝子変異別臨床像

	変異群		非変異群	P値		
	両アレル	片アレル		変異群	両アレル	片アレル
	n=19	n=9	n=13	vs	vs	vs
	no. (%)	no. (%)	no. (%)	非変異	非変異	非変異
性別 男	10 (53)	3 (33)	5 (39)	>1	>1	>1
在胎週数 >36週	17 (89)	9 (100)	8 (61)	0.02	0.08	0.05
出生体重, グラム, 中央値, 範囲	2815, 1854-3640	2901, 2560-3560	2469, 818-3305	0.15	0.4	0.06
アプガースコア5分値, 中央値, 範囲	9, 6-10	9, 9-9	7, 4-9	0.02	0.04	0.43
発症時期						
胎児期	3 (18)†	1 (11)	1 (8)	>1	0.62	>1
日齢0-6	13 (77)†	5 (56)	12 (92)	0.15	>1	0.02
日齢7-28	1 (6)†	3 (33)	0 (0)	0.15	>1	0.02
臨床症状						
頭蓋内梗塞/出血	15 (79)	9 (100)	11 (84)	>1	>1	>1
電撃性紫斑病	14 (74)	2 (22)	1 (8)	<0.01	<0.01	0.54
眼内出血	6 (32)	1 (11)	0 (0)	0.08	0.06	0.41
その他	1 (5)	0 (0)	1 (8)	>1	>1	>1
症状数 >1	13 (68)	2 (22)	1 (8)	<0.01	<0.01	0.54
PC活性値, %, 中央値, 範囲	8, 2-17	17, 10-31	20, 6-45	<0.01	<0.01	0.13
PS活性値, %, 中央値, 範囲	67, 24-140	47, 34-63	47, 36-62	0.76	0.59	0.8
PC/ PS活性比, 中央値, 範囲	0.11, 0.06-0.29	0.40, 0.27-0.50	0.49, 0.11-0.75	<0.01	<0.01	0.91

(1)-2

表1において、変異群と非変異群で有意差を認めた因子について単変量解析を施行した。在胎週数が36週より大きい、アプガースコア5分値が7より大きい、電撃性紫斑病を発症している、症状の数が2つ以上、血漿PC活性値10%未満、血漿PC/PS活性比0.35未満では、遺伝子変異の検出が有意に高いことが判明した(表2)。

表2 PROC 遺伝子変異予測因子の単変量解析

	カットオフ値	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)	AUC (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)	P値
在胎週数	>36週	93	31	76	67	0.67 (0.50-0.80)	9.3 (1.47-58)	0.018
アプガースコア5分値	>7	93	35	82	75	0.72 (0.45-0.89)	14.0 (1.06-185)	0.045
電撃性紫斑病	あり	57	92	94	50	0.74 (0.61-0.85)	16.0 (1.82-140)	0.013
症状数	>1	54	92	94	48	0.73 (0.59-0.83)	13.9 (1.58-121)	0.017
PC活性値	<10%	71	92	95	60	0.82 (0.68-0.91)	30.0 (3.33-270)	<0.01
PC/ PS活性比	<0.35	87	78	87	78	0.82 (0.59-0.93)	22.7 (2.60-198)	<0.01

(1)-3

さらにロジスティック回帰解析より、遺伝子変異検出のための判別式を求めた
 $\{ \text{Logit}(p) = 3.55 - 0.13 \times \text{血漿PC活性値} - 3.51 \times \text{血漿PC/PS活性比} \}$ $P > 0.5$ をカットオフとすると、感度93%、特異度44%であり、高い感度が得られ、遺伝子変異検出のスクリーニングに有用であると考えられた(図3)。

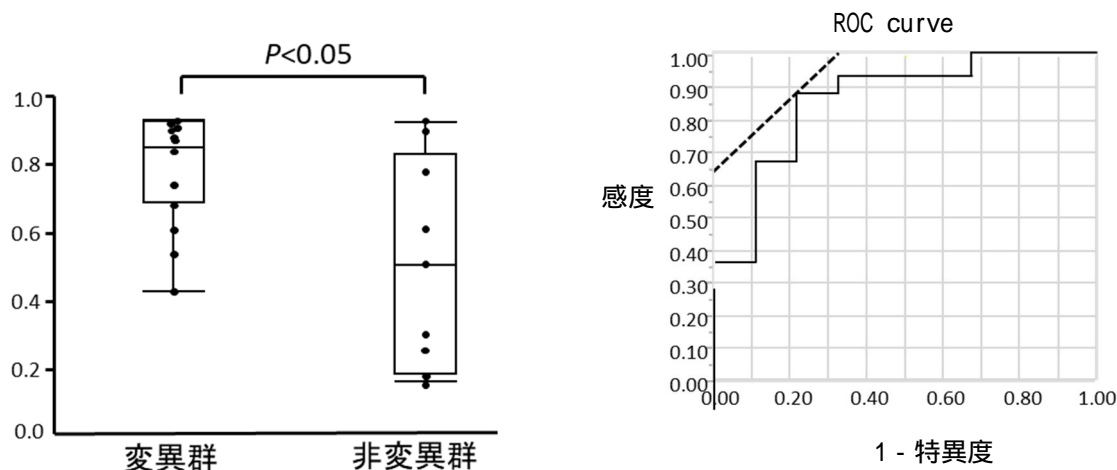


図1 PROC 変異検出の判別式

(2) 新生児血栓症の全国調査

(2)-1

一次調査では、744 医療施設のうち 470 施設 (63.2%) から 120 名の対象患者が報告された。調査期間の人口動態統計より、発症頻度を 10,000 出生あたり 0.39 人、NICU 入院率を 5%

とすると、10,000 入院あたり 7.8 人と推定され、2010 年の調査結果である 10,000 入院あたり 6.3 人と同等であった[1]。

(2)-2

一次調査で報告された 120 名のうち、二次調査で臨床情報を得ることができたのは 77 名であった。そのうち 13 名が遺伝子検査を受けており、PC 遺伝子 (PROC) と PS 遺伝子 (PROS1) 両方の検査を受けたのが 1 名、他 12 名は PC 遺伝子検査のみであった。PROC 変異は 9 名で検出され、両アレル変異 4 名、片アレル変異 5 名であり、新生児血栓症における PROC 片アレル変異の遺伝学的効果が認識された。

新生児血栓症患者 77 名のうち、25 名 (32.5%) が中心静脈カテーテルを挿入していた。また頭蓋内出血性梗塞例は 66 名 (85.7%) であった。PROC 変異症例と、非変異あるいは遺伝子検査が未施行である症例の臨床像を比較すると、変異症例で血栓症の家族歴、眼内出血および電撃性紫斑病が有意に多いことが分かった。これらは四肢切断や視力障害などの重篤な後遺症を合併する可能性がある。また変異の有無にかかわらず、血栓症発症時期は日齢 3 以内 (胎児期を含む) が最も多く、58 名 (75.3%) であった。早期診断し、治療につなげる重要性が示唆された。

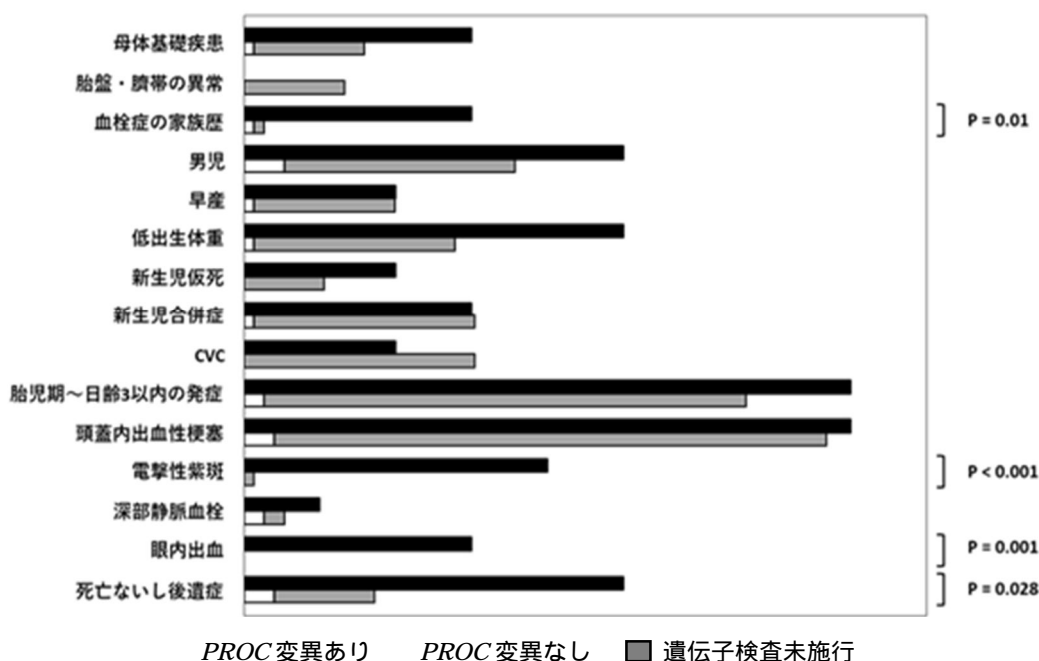


図2 新生児血栓症の臨床像の比較

予後については、PROC 変異の有無は死亡率には影響しなかったが、後遺症を残す頻度が高いことが判明した (表 3)。救命可能であるが、後遺症を残す頻度が高い疾患であることが明らかになった。遺伝性 PC 欠乏症であれば特異的治療として活性化 PC 製剤が保険適応となっており、また新たな治療薬の試験も進んでいる。新生児血栓症は出生直後の急性期に発症することが多く、遺伝性 PC 欠乏症においては胎児期から頭蓋内出血性梗塞や眼内出血を発症することもある [7,8]。早期診断方法や治療方法の確立、および急性期治療の更なる改善が求められる。

表3 ロジスティック回帰分析による予後予測

	死亡			後遺症		
	調整オッズ比	95%信頼区間	P値	調整オッズ比	95%信頼区間	P値
PROC 変異あり	12	0.38-374	0.16	5.74	1.16-28.4	0.03

調整因子として新生児仮死、早産、中心静脈カテーテル使用を用いた

(3)後天性 PC 欠乏症の臨床像の PC 活性値の推移

2001 年から 2018 年に新生児血栓症を発症し、九州大学で PROC 遺伝子検査を施行された PC 欠乏症は 43 名であった。このうち、変異を認めなかったのは 22 名で、追跡調査では 14 名 (60%) の臨床情報が得られた。12 名 (86%) に早産児、低出生体重児、新生児仮死、呼吸障害および感染症などの周産期合併症を認め、これらの因子が血栓症発症および PC 活性値の低下に影響している可能性が考えられた。また 13 名 (92.6%) が頭蓋内出血性梗塞を発症し、6 名 (42.6%)

が神経学的後遺症を合併しており、後天性 PC 欠乏症も重篤な疾患であり、早期治療が望まれる。

PC 活性値の推移については、14 名中 7 名で新生児期以降も経時的に測定されていた。図 3 に 7 名の PC 活性値の推移 (実線) と各年齢の正常下限の基準値 (点線、文献 5 より引用) を示す。7 名とも生後半年までは、活性値は正常下限以下であった。後天性 PC 欠乏症の中に、その後の PC 活性値の上昇が遅延する一群を認めることが示唆された。今回の 7 名の中に、血栓症の再発例は認めなかったが、PROC 変異の認めない症例も、PC 活性値の推移を確認する必要があると考えられる。また、原因や病態、管理方法について今後更なる検討が必要である。

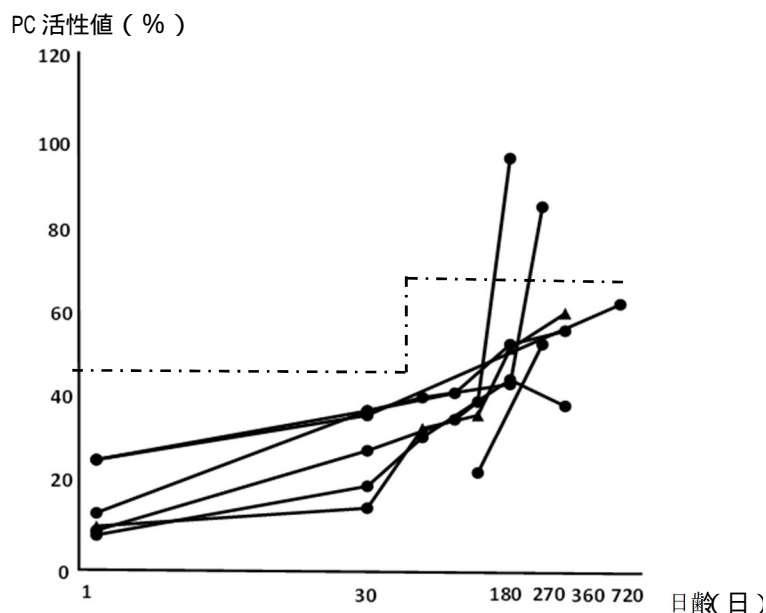


図 3 後天性プロテイン C 欠乏症の PC 活性値の推移

< 引用文献 >

- 1 川口千晴他 . 本邦における新生児血栓症の最近の動向 - 2004 年度全国調査との比較 - . 日産婦新生児血会誌 212 ; 2012 : 450 - 454 .
- 2 Kanet G, et al. Insights into neonatal thrombosis. Thromb Res 2019;181 Supple1: S33-s6.
- 3 Ohga S, et al. Pediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. Haemophilia 2013;19:378-384.
- 4 Ishiguro A, et al. Pediatric thromboembolism: a national survey in Japan. Int J hematology 2017;105:52-58.
- 5 Ichiyama M, et al. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency thromboembolism. Pediatr Res 2015;19:378-384.
- 6 Uehara E, et al. Slow Elevation in Protein C Activity without a PROC Mutation in a Neonate with Intracranial Hemorrhage. AJP Rep 2018;8(2):e68-70.
- 7 Ghassemi F, et al. Ophthalmic manifestations of congenital protein C deficiency. BMC Ophthalmol 2020;20(1):282.
- 8 Ichiyama M, et al. Fetal hydrocephalus and neonatal stroke as the first presentation of protein C deficiency. Brain Dev 2016;38(2):253-256.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ichiyama M, Inoue H, Ochiai M, Ishimura M, Shiraishi A, Fujiyoshi J, Yamashita H, Sato K, Matsumoto S, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S	4. 巻 39(2)
2. 論文標題 Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Perinatol	6. 最初と最後の頁 212-219
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41372-018-0262-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Egami N, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Sonoda M, Ishimura M, Suenobu S, Nishikubo T, Ishiguro A, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S	4. 巻 238
2. 論文標題 Clinical Impact of Heritable Thrombophilia on Neonatal-Onset Thromboembolism: A Nationwide Study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 259 ~ 267.e2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpeds.2021.07.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ohga S, Egami N, Ishimura M, Yamamura K, Ochiai M, Kang D	4. 巻 61(9)
2. 論文標題 Diagnosis and management of early-onset thrombophilia/thrombosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Clinical Hematology	6. 最初と最後の頁 484-490
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.61.1373.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Egami N, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Sonoda M, Ishimura M, Hotta T, Uchiumi T, kang D, Ohga S	4. 巻 32(2)
2. 論文標題 Clinical importance for thrombophilic screening; From the insight of a nationwide study of neonatal onset thromboembolism in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Jpn J.Obset.Gynecol.Neonatal Hematol	6. 最初と最後の頁 51-58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, Neki R, Kojima T, Ohga S, Ochiai M, Adachi T, Miyata T	4. 巻 47
2. 論文標題 Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 3008 ~ 3033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14879	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 H, Matsunaga Y, Sawano T, Fujiyoshi J, Kinjo T, Ochiai M, Nagata K, Matsuura T, Taguchi T, Ohga S	4. 巻 185
2. 論文標題 Survival outcomes of very low birth weight infants with trisomy 18	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 3459 ~ 3465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62466	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 Nakashima T, Inoue H, Sakemi Y, Ochiai M, Yamashita H, Ohga S	4. 巻 230
2. 論文標題 Trends in Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants in Japan, 2003-2016	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 119 ~ 125.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpeds.2020.11.041	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 Ochiai M, Kurata H, Inoue H, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Watabe S, Hiroma T, Nakamura T, Ohga S.	4. 巻 2
2. 論文標題 Transcutaneous blood gas monitoring among neonatal intensive care units in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 169-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14107.	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 Nakashima T, Inoue H, Sakemi Y, Ochiai M, Yamashita H, Ohga S; Neonatal Research Network of Japan	4. 巻 230
2. 論文標題 Trends in Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants in Japan, 2003-2016	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Pediatr	6. 最初と最後の頁 119-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dmcr.14403.	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 Ochiai M, Kurata H, Inoue H, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Watabe S, Hiroma T, Nakamura T, Ohga S	4. 巻 62
2. 論文標題 Transcutaneous Blood Gas Monitoring Among Neonatal Intensive Care Units in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 169-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.1417	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 市山正子、落合正行、石村匡崇、大賀正一	4. 巻 48
2. 論文標題 遺伝性血栓症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 1397-1400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 市山正子
2. 発表標題 左肺動脈血栓症を合併した動脈管瘤の症例
3. 学会等名 第65回日本新生児育成医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 落合正行、市山正子、園田素史、石村匡崇、後藤和人、堀田多恵子、康東天、大賀正一
2. 発表標題 新生児血栓症の全国調査
3. 学会等名 第14回日本血栓学会学術標準化委員会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石村匡崇、落合正行、大賀正一
2. 発表標題 新生児の遺伝性血栓症～疫学と病因、治療選択～
3. 学会等名 第30回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masako Ichiyama, Hirosuke Inoue, Masayuki Ochiai, Masataka Ishimura, Akira Shiraishi, Junko Fujiyoshi, Hironori Yamashita, Kazuo Sato, Shinya Matsumoto, Taeko Hotta, Takeshi Uchiumi, Dongchon Kang, Toshiya Nishikubo, Akira Ishiguro, Shouichi Ohga
2. 発表標題 Diagnostic challenge of heritable protein C deficiency in the newborn infants
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市山正子、井上普介、白石暁、石村匡崇、藤吉順子、山下博徳、佐藤和夫、落合正行、大賀正一
2. 発表標題 遺伝性プロテインC欠乏症新生児を予測するための血漿プロテインC/プロテインS活性比
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市山正子、江上直樹、安岡和昭、澤野徹、井上普介、藤吉順子、落合正行
2. 発表標題 新生児発症遺伝性プロテインC欠乏症の効率的診断法に関する検討
3. 学会等名 第63回日本新生児成育医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白水優光、市山正子、石村匡崇
2. 発表標題 動脈管瘤に左肺動脈血栓を合併した先天性Protein S欠乏症の新生児例
3. 学会等名 日本産婦人科新生児血液学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本産婦人科新生児血液学会
4. 発表年 2022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
研究分担者	藤吉 順子 (Fujiyoshi Jyunko) (20467921)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

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
研究分担者	井上 普介 (Inoue Hirosuke) (90467902)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	落合 正行 (Ochiai Masayuki) (90507782)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	

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