

日本周産期・新生児医学会
会員 各位

日本医療研究開発機構 難治性疾患等政策研究事業
「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療アルゴリズムの確立」研究班

「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド（案）」に対する

パブリックコメント募集のお知らせ

陽春の候 会員の皆様におかれましてはご健勝のこととお慶び申し上げます。

日本医療研究開発機構 難治性疾患等政策研究事業「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療アルゴリズムの確立」研究班では、
子どもと家族を血栓症から守る治療管理を、医療従事者に提供することを目的に、
「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド（案）」を策定致しました。

貴学会にも関わる要件として、ぜひ貴学会会員ならびに関係の皆様よりご意見をお寄せ頂きますようお願い申し上げます。

「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド（案）」（別添）

パブリックコメント募集締め切り 2023年5月8日（月曜日）

募集方法 E-mail ochiai.masayuki.855@m.kyushu-u.ac.jp

までご意見をお送りください。

新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド（2023年X月初版）

日本医療研究開発機構 難治性疾患等政策研究事業

「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療アルゴリズムの確立」研究班

落合正行^{1,9} 石村匡崇¹ 康東天² 内海健³ 野上恵嗣⁴ 西久保敏也⁵
山座孝義⁶ 末延聡一⁷ 石黒精⁸ 大賀正一^{1,9}

- 1 九州大学大学院医学研究院・成長発達医学
- 2 九州大学大学院医学研究院・臨床検査医学
- 3 九州大学大学院医学研究院・保健学部門検査技術科学
- 4 奈良県立医科大学医学部・小児科学
- 5 奈良県立医科大学・総合周産期母子医療センター
- 6 九州大学大学院歯学研究院・口腔常態制御学
- 7 大分大学医学部小児科学・大分こども急性救急疾患学部門医療・研究事業
- 8 国立成育医療研究センター・教育研修センター
- 9 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業・血液凝固異常症に関する研究班・特発性血栓症グループ

執筆分担者

足立俊一¹、江上直樹¹、江口克秀¹、木下恵志郎¹、園田素史¹、原田頌隆¹、安岡和昭¹、
矢田裕太郎¹、渡部貴秀¹、堀田多恵子²、松本信也³、古川晶子⁴、荻原健一⁴、武山雅博⁴
角田治美 千葉県こども病院・血液腫瘍科
康勝好、本田護 埼玉県立小児医療センター・血液腫瘍科
日野もえ子 千葉大学医学部附属病院・小児科
池田勇八、多賀崇 滋賀医科大学医学部附属病院・小児科
大森司 自治医科大学医学部・生化学講座病態生化学部門
横田奈津子、加藤聖子 九州大学大学院医学研究院・生殖病態生理学分野
山村健一郎、福岡市立こども病院・循環器集中治療科
市山正子 国立病院機構小倉医療センター・小児科
木村緑 九州大学病院・臨床遺伝医療部
横山健次⁹ 東海大学医学部付属八王子病院・血液腫瘍内科
根木玲子⁹ 国立循環器病研究センター・ゲノム医療支援部
森下英理子⁹ 金沢大学医学系研究科保健学専攻・病態検査学
小林隆夫⁹ 浜松医療センター

Scope

小児期の塞栓症と血栓症（ET：embolism and thrombosis）は稀な疾患と考えられてきたが、医療技術の進歩と疾患認識の拡がりから近年増加傾向にある。アジアでは食生活や遺伝的背景の違いから欧米ほど注目されなかったが、長寿化社会にゲノム医療が実装されて成人 ET の予防と治療、素因解析は急速に進んだ。一方、ET を発症した児の遺伝子解析は家族歴がなければ通常行われず、診療指針に関するエビデンス集積も進んでこなかった。

私たちは新生児・小児期 ET 研究班を立ち上げ、日本人小児の臨床疫学と遺伝性素因を調査した。小児の遺伝性血栓症は、新生児期に発症するプロテイン C（PC：protein C）欠乏症と、思春期に発症する PC、プロテイン S（PS：protein S）、および アンチトロンビン（AT：antithrombin）欠乏症が大半であった(1)。新生児・小児と成人では発症様式と遺伝性素因が異なることを明らかにした(2)。とくに乳幼児は止血血栓機構の成熟過程にあり、これら抗凝固因子の血漿活性値のみでは遺伝性血栓症（thrombophilia, 栓友病）の確定診断は困難である。そこで活性値の年齢別基準範囲(3)と判別式(4)を設定し、遺伝子検査のスクリーニング法と診断基準を作成した。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症に関する研究班」における成人の診断基準を共有することで、小児の診断基準を確立して特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る）を指定難病に追加することができた。しかしながら、新生児期・小児期発症 ET における血栓溶解、特異的補充、ならびに抗凝固療法等の、治療管理のエビデンスはまだ存在しない。

新生児期・小児期発症の遺伝性血栓症は重篤で治療管理の難しい予後不良疾患である。新生児に発症する遺伝性 PC 欠乏症の多くは、電撃性紫斑（PF：purpura fulminans）と頭蓋内血栓症（ICT：intracranial thrombosis）から始まる。生存者の神経学的予後は厳しく、四肢切断や視覚障害に至る。繰り返す PF に対して、児に抗凝固療法を長期間行う必要があるが、有効な予防・治療管理法は確立していない。遺伝性血栓症を発症した患者家系には、未発症バリエーション保有者が存在する可能性が高い。妊娠と出産は母子の血栓症の誘因となる。しかしながら、未発症バリエーション保有者への治療管理のエビデンスは存在しない。

日本医療研究開発機構 難治性疾患等政策研究事業「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療アルゴリズムの確立」研究班では、新生児から成人までに発症する血栓症のうち、遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症（EOT：early-onset thrombosis/thrombophilia）と捉えて、その診療指針を発信する。国内外の文献や診療ガイドライン等を参考に、子どもと家族を血栓症から守る治療管理を医療従事者に提供することを目的に、バックグラウンドクエスチョン（BQ：background question）を設定した。それぞれの BQ に回答する形で「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」を作成した。今後、研究がさらに発展して、新しい知見が得られれば改訂版を発刊する予定である。なお、この診療ガイドは個々の状況に応じて柔軟に参考にすべきものであり、医師の裁量権を規制するものではない。

BQ 一覧

- BQ1 新生児から成人までの止血血栓機構の特徴とその生理学的な変化は？
- 1) 胎児期～新生児期の特徴と変化
 - 2) 乳幼児期～思春期～成人期の特徴と変化
- BQ2 新生児から成人までの ET に関連する遺伝性素因と環境要因は？
- 1) 胎児～新生児期の素因
 - 2) 乳幼児期～思春期～成人期の素因
 - 3) 循環器疾患をもつ新生児から成人にかけての ET リスク
 - 4) 若年女性の ET リスク
- BQ3 EOT の特徴的な症状は？
- 1) 胎児期～新生児期の特徴的な症状
 - 2) 乳幼児期～思春期～成人期の特徴的な症状
 - 3) 循環器疾患合併例における特徴的な症状
 - 4) 若年女性の特徴的な症状
- BQ3-1 EOT それぞれの頻度と発症時期は？
- 1) 胎児期～新生児期の頻度と発症時期
 - 2) 乳幼児期～思春期～成人期の頻度と発症時期
 - 3) 循環器疾患合併例における頻度と発症時期
 - 4) 若年女性の頻度と発症時期
- BQ3-2 EOT それぞれの合併症と予後は？
- 1) 胎児期～新生児期の合併症と予後
 - 2) 乳幼児期～思春期～成人期の合併症と予後
 - 3) 循環器疾患合併例の合併症と予後
 - 4) 若年女性の合併症と予後
 - 5) 遺伝性血栓症の合併症と予後
- BQ4 ET を疑ったときに必要な臨床検査は？
- 1) 新生児期以前に行う画像検査
 - 2) 新生児期以降に行う画像検査
 - 3) 心臓超音波検査
 - 4) 血液凝固機能検査一般
 - 5) 新生児期以前に行う血液検査
 - 6) 新生児期以降に行う血液検査
- BQ5 遺伝子検査の適応とその時期は？
- 1) 胎児期～新生児期の適応
 - 2) 乳幼児期～思春期～成人期の適応
 - 3) 遺伝子パネル検査

- BQ6 新生児から成人までのETの治療戦略は？
- 1) 胎児～新生児期の急性期・回復期、遺伝性と非遺伝性に分けて
 - 2) 乳児期～小児期の急性期・回復期、遺伝性と非遺伝性に分けて
 - 3) 思春期～成人期の急性期・回復期、遺伝性と非遺伝性に分けて
- * 1：乳児期～小児期の予防
 - * 2：思春期～成人期の予防
 - * 3：特異的因子補充療法
 - * 4：DOAC
 - * 5：肝移植、細胞療法
 - * 6：遺伝子治療
- BQ7 遺伝性血栓症発端者の望ましい血液凝固モニタリングは？
- 1) 胎児期～新生児期のモニタリング
 - 2) 乳幼児期～思春期～成人期のモニタリング
- * 1：一般検査
 - * 2：心臓超音波検査
- BQ8 遺伝性血栓症発端者の日常生活での注意点は？
- BQ9 遺伝性血栓症の未発症バリエーション保有者の日常生活での注意点は？
- BQ10 遺伝カウンセリングで共有すべき情報は？
- 1) バリエーションのアノテーション
 - 2) 機能解析
 - 3) 遺伝カウンセリング

略語一覽

AAV	adeno-associated virus
aCL	anticardiolipin antibody
aCL- β_2 GBI	anticardiolipin- β_2 glycoprotein I antibody
ADAMTS13	a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13
AT	antithrombin
APC	activated plasma-derived protein C concentrate
α_2 PI	α_2 plasmin inhibitor
aPL	antiphospholipid antibody
APS	antiphospholipid syndrome
APTT	activated partial thromboplastin time
BT	Blalock-Taussig
BQ	background question
CT	computed tomography
CVC	central venous catheter
CVST	cerebral venous sinus thrombosis
DOAC	direct oral anticoagulants
DIC	disseminated intravascular coagulation
DVT	deep vein thrombosis
EOT	early-onset thrombosis/thrombophilia
ET	embolism and thrombosis
F	factor
F ₁₊₂	prothrombin fragment F ₁₊₂
FDP	fibrin/fibrinogen degradation products
FFP	fresh frozen plasma
ICT	intracranial thrombosis
LAC	lupus anticoagulant
L-Asp	L-asparaginase
LMWH	low molecular weight heparin
Lp(a)	lipoprotein (a)
MRA	magnetic resonance angiography
MRI	magnetic resonance imaging
MRV	magnetic resonance venography
NGS	next-generation sequencer

PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1
PC	protein C
PCC	prothrombin complex concentrate
PE	pulmonary embolism
PF	purpura fulminans
PIC	plasmin- α 2 plasmin inhibit or complex
PIVKA-II	protein induced by vitamin K absence or antagonist-II
PS	protein S
PT	prothrombin time
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio
SF	soluble fibrin
SFMC	soluble fibrin monomer complex
SWI	susceptibility-weighted imaging
TAT	thrombin-antithrombin complex
t-PA	tissue plasminogen activator
UFH	unfractionated heparin
VK	vitamin K
VTE	venous thromboembolism
VWF	von Willebrand factor

用語の取り扱い

米国国立医学図書館（NLM：United States National Library of Medicine）が作成した用語集（MeSH：Medical Subject Headings）では、塞栓症と血栓症（ET：embolism and thrombosis）を、“A collective term for pathological conditions which are caused by the formation of a blood clot (THROMBUS) in a blood vessel, or by blocking of a blood vessel with an EMBOLUS, undissolved materials in the blood stream”、「血管内に血栓（THROMBUS）が形成されたり、血流中に溶解していない物質である塞栓（EMBOLUS）によって血管が閉塞したりすることによって引き起こされる病的状態の総称」と定義されている。診療ガイドで用いる用語を以下に分類する（表）。

表 MeSH で分類されている塞栓ならびに血栓に関わる用語

塞栓症ならびに血栓症（ET：embolism and thrombosis）			
			塞栓症（embolism）
			肺塞栓症（PE：pulmonary embolism）
血栓塞栓症（thromboembolism）			
			頭蓋内塞栓症ならびに血栓症（intracranial embolism and thrombosis）
			頭蓋内塞栓症（intracranial embolism）
			頭蓋内血栓症（ICT：intracranial thrombosis）
			血栓症、頭蓋内（sinus thrombosis, intracranial）
			脳静脈洞血栓症（CVST：cerebral venous sinus thrombosis）
静脈血栓塞栓症（VTE：venous thromboembolism）			
血栓症（thrombosis）			
			静脈血栓症（venous thrombosis）
			深部静脈血栓症（DVT：deep vein thrombosis）

BQ1 新生児から成人までの止血血栓機構の特徴とその生理学的な変化は？

1) 胎児期～新生児期の特徴と変化

回答

凝固線溶因子は胎生 5-10 週より産生される。ビタミン K (VK: vitamin K) 依存性因子は胎生中期には低値であり、正期産児は成人値の 20-40%に留まる。一方で第 V 因子 (FV: factor V)、FVIIIならびに FXIIIは正期産には成人値に達している。

解説

凝固線溶因子は胎生 5-10 週より産生される(5)。これらの因子は胎生 34 週より血中濃度が上昇する。胎生 20 週の VK 依存性因子 (FII、FVII、FIX ならびに FX) は成人値の 20%程度であり、胎生 37 週以降も 30-50%に留まる(6, 7)。一方で FV、FVIIIおよび FX IIIは胎生 20 週には成人値の 30%程度であるが、正期産に成人値まで達する(6, 7)。AT は胎生 20 週では成人値の 20%程度であり、正期産には 60%程度に至る。VK 依存性である PC と PS は胎生 20 週には成人値の 10-20%であり、正期産も 20-40%に留まる(6)。早産児は月齢 3 までに正期産児の基準値までに至る(8, 9)。

2) 乳幼児期～思春期～成人期の特徴と変化

回答

乳児期以降の止血血栓機構は年齢に応じて変化する。止血機構は乳児期までに成熟する。

解説

小児期の止血血栓機構は成人期とは異なる(10)。新生児期の凝固因子の多くは血中濃度が成人値の半分程度であり、乳児期から幼児期にかけて成人値まで上昇する。FVならびに FVIIは思春期以降に成人値に達する。抗凝固因子の多くは乳児期前半には成人値に到達する(11)。血小板数は新生児期には成人値と同等かそれ以上であり、以降も一過性に増加し、幼児期までに成人値に収束する(12)。フォンウィルブランド因子 (VWF: von Willebrand factor) は新生児期に上昇しており、幼児期までに成人値まで減少する。VWF 濃度は ABO 血液型の影響を受ける(13)。

BQ2 新生児から成人までの ET に関連する遺伝性素因と環境要因は？

1) 胎児～新生児期の素因

回答

遺伝性素因は PC 欠乏症、環境要因は動静脈カテーテル等の血管内異物の影響が大きい。その他の素因には、止血血栓機構の未熟性、VK 欠乏症、多血症、感染症、外科的侵襲、肝疾患に伴う合成障害や、播種性血管内凝固 (DIC: disseminated intravascular coagulation) に伴う後天性 PC 欠乏、ならびに抗リン脂質抗体症候群 (APS: antiphospholipid syndrome)、妊娠糖尿病あるいは絨毛膜羊膜炎等の母体要因も含まれる。

解説

日本人の遺伝性血栓性素因は PC、PS および AT 欠乏症が主因であり、新生児期は PC 欠乏症が多い。いずれも常染色体顕性遺伝形式であり、遺伝性 PC 欠乏症のホモおよび複合ヘテロ変異は、胎児期から新生児早期にかけて ICT ならびに PF を発症する。日本人家系から Factor V Leiden (*F5c.1691G>A*) や Prothrombin 多型 (*F2c.20210G>A*) は同定されていない。胎児-新生児期における遺伝性素因の寄与度は十分明らかにされておらず、かつ止血血栓機構の成熟段階にあるため、遺伝子検査の結果の判断を困難にしている(14, 15)。

中心静脈カテーテル (CVC: central venous catheter)、または動脈カテーテルは ET リスクである。留置例の 10-20% に ET を合併し、多くは無症候である。ET リスクはカテーテル先端や留置期間が影響する。多血症例は ET リスクとなる(16-18)。早産児ほど止血血栓機構が成熟過程にあるため、敗血症や新生児仮死に伴う DIC、肝疾患に伴う凝固因子の合成障害等の周産期因子や、血管内カテーテルや外科的侵襲等の医原性因子により、ET リスクが上昇する(19-21)。APS 母体児では ET の徴候に注意する(22)。

2) 乳幼児期～思春期～成人期の素因

回答

主たる遺伝性素因は PC、PS および AT 欠乏症である。乳児期は感染症、ステロイド使用、長期臥床等が非遺伝的な要因となる。

解説

遺伝性素因には、凝固・抗凝固・線溶因子の遺伝性異常(欠乏)症と、先天性代謝異常症等による症候性に大別される。遺伝性欠乏症の主要は PC、PS および AT 欠乏症であり、その他 ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) 異常症、FXII 欠乏症、フィブリノゲン異常症、高 FVIII 血症、高 FIX 血症、高 FXI 血症、抗 TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) 血症、低 TFPI (tissue factor pathway inhibitor) 血症、高フィブリン血症、活性化 PC 抵抗性 FV 変異、AT 抵抗性 Prothrombin 変異等が挙げられる。小児期に血栓性微小血管障害症 (TMA: thrombotic

microangiopathy) を呈する補体制御因子異常等の単一遺伝性疾患も、ADAMTS13 異常症と同様に微小血栓と溶血をきたす広義の遺伝性素因である(23)。症候性にはホモシステイン血症、Marfan 症候群、Fabry 病等が含まれる。クリオピリン関連周期熱症候群

(CAPS : cryopyrin-associated periodic syndrome)、Crohn 病、Behçet 病等の自己炎症性疾患は、ET リスクとなる(24)。PC、PS ならびに AT 欠乏症は若年性の動脈性 ET をきたす(25)。乳幼児期の川崎病、若年性特発性関節炎、ならびにもやもや病、思春期の全身性エリテマトーデス、発作性夜間血色素尿症、サラセミアの脾摘後等も ET リスクが高い。PC、PS ならびに AT の病的バリエーションのヘテロ接合性保有乳幼児では感染症、ステロイド、長期臥床等を誘因に血栓症を発症する。PS と PC の病的バリエーションのヘテロ接合性保有小児では、RS (respiratory syncytial) ウイルス感染症、細菌性髄膜炎、感染性心内膜炎、EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症 (EBV-HLH : Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis) 等の重症感染症を契機に、重篤な ET をきたす。急性リンパ性白血病やリンパ芽球性リンパ腫に用いられる L-アスパラギナーゼ (L-Asp : L-asparaginase) は ET リスクとなる。思春期発症例では特定の誘因は指摘されていない。水痘、髄膜炎菌性髄膜炎、劇症型溶連菌感染症では過凝固をきたす。近年では重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) による ET リスクが示唆された(26)。周術期の輸血療法は ET の誘因となる(27)。外傷は誘因となり、ET に加え虐待の可能性にも留意する。

3) 循環器疾患をもつ新生児から成人にかけての ET リスク

回答

先天性・後天性心疾患ともに血栓症に留意する。心臓手術や心臓カテーテル検査はリスクとなる。遺伝性 PC 欠乏症の病的バリエーションのヘテロ接合性保有例が報告された。

解説

先天性心疾患では ET に留意する(28)。低拍出や心拡大により血流が停滞する。右-左シャントは奇異性脳梗塞の病因となる。人工血管、機械弁、ステント、ペースメーカーリード等は血管内異物となる。血流の拍動が減少する Glenn や Fontan 術後は過凝固傾向となる(29)。BT (Blalock-Taussig) シャント術等の姑息術、心内修復術いずれにおいても、周術期は ET リスクが高い。心臓カテーテル検査や治療では、穿刺部より ET を来す。心疾患特有の血行動態、心機能低下や不整脈、および多血症は間接的な ET リスクとなる。川崎病後冠動脈瘤や拡張型心筋症等の後天性心疾患は血流が停滞しやすい。これらの疾患では感染症や脱水に留意する(30)。遺伝性素因の関与も報告されている。欧米では血栓症を生じた先天性心疾患の 6-38% に、Factor V Leiden (*F5c.1691G>A*) や Prothrombin 多型 (*F2c.20210G>A*) が報告された(31)。本邦では疫学調査は行われていない。BT シャント不全から診断に至った、遺伝性 PC 欠乏症の病的バリエーションのヘテロ接合性保有例が報告された(32)。

4) 若年女性の ET リスク

回答

妊娠出産、経口避妊薬や、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬等の女性ホルモン剤が ET リスクとなる。

解説

若年女性では、妊娠出産、エストロゲンを含むホルモン剤、APS、がん生殖における卵巢刺激等の要因に留意する。妊娠後期から産褥期にかけて、非妊娠時と比較して、VTE の罹患率が上昇する(33)。本邦では、経口避妊薬である、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬が、月経困難症で保険適用であり、使用例が増加している。この配合薬はエチニルエストラジオールを含有するが、 $50\mu\text{g}$ を越える高用量薬は VTE リスクのために使用は推奨されず、本邦では市販されていない。現在の配合薬に含まれるエチニルエストラジオールは $50\mu\text{g}$ 未満であり、 $20\mu\text{g}$ の超低用量薬も販売されている。アメリカ食品医薬品局 (FDA : Food and Drug Administration) によれば、経口避妊薬の未使用女性の VTE は、年間 10,000 人あたり 1-5 人であるが、使用者は 3-5 人に上昇する。日本人女性による 2 回の調査研究では、すべての経口避妊薬、およびプロゲスチン単剤を合算した場合には、VTE は年間 10,000 人あたり 1.11 人(34)、1.17 人(35)と欧米女性より頻度が少ないものの、重大な副作用と認識されている。なお、VTE リスクは 40 歳以上や肥満女性で増加する。APS は動静脈性 ET、ならびに習慣流産が主要な徴候である。約半数は全身性エリテマトーデス等に合併した二次性 APS であり、残りは原発性である。本邦の患者数は原発性、二次性ともに 5,000-10,000 人と推定され、いずれも女性が大半を占める(36)。産科的 APS、とりわけ不育症を症候とする APS は年間 600 例と推測されている。小児・AYA (adolescent and young adult) 世代がん患者に対する、妊孕性温存に係る経済的支援が開始された。卵巢機能低下が予想される治療前に、卵子凍結を行う。卵子凍結ではゴナドトロピン等による卵巢刺激を行うが、その副作用が卵巢過剰刺激症候群となる。本症候群の合併症が血栓症であり、動脈性 ET や頭頸部、ならびに上肢の VTE を来す(37)。

BQ3 EOT の特徴的な症状は？

1) 胎児期～新生児期の特徴的な症状

回答

遺伝性 PC 欠乏症のホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性保有例変異では、新生児早期の PF が特徴である。無呼吸発作、けいれん、活気低下、哺乳不良等の非特異的な症状も存在する。

解説

遺伝性 PC 欠乏症のホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性保有例は、出生直後より皮膚の虚血性壊死で発症する PF が特徴である(38)。出生後数時間で発症し、とりわけ生後 3 日以内が多い(39)。発症初期は小さな皮下出血による発赤のみであるが、急速に拡大して境界明瞭な暗紫色～黒色壊死へ進行する。病的バリエーションのヘテロ接合性保有例では胎児水頭症や CSVT、出血性梗塞を呈する。無呼吸発作やけいれん、活気低下、哺乳不良等を契機に診断され、退院前検査で偶発的に診断に至る例もある(39, 40)。本邦の新生児期 ET を対象とした全国調査では、血栓症の家族歴、初発症状が PF もしくは眼内出血、死亡ないし後遺症が、遺伝性 PC 欠乏症に多くを占めた(39)。遺伝性 AT 欠乏症による新生児 ET では、CSVT とそれに伴う出血性梗塞が報告された(41)。

2) 乳幼児期～思春期～成人期の特徴的な症状

回答

ET の病変部位（中枢神経、肺、深部静脈ほか）に伴った症状を呈し、若年者ほど非特異的となる。成人期に近い年齢では、DVT と PE の合併に注意する。

解説

症状は ET 病変部近位側のうっ血と出血、遠位側の虚血に起因し、病変部位により臓器特有の症状を呈する。好発病変は中枢神経血管、肺動脈および深部静脈である。頭蓋内病変では CSVT と出血性梗塞が特徴的である。乳幼児から思春期に発症した CSVT を対象とした国際調査では、初発症状は頭痛が 76% と多く、意識変容 (55%)、局所神経障害 (43%)、およびけいれん (26%) が続いた(42)。PE は突然の呼吸促迫、胸痛、咯血、咳嗽、欠伸発作等を来す。DVT は局所の腫脹・圧痛と遠位側の循環障害を来し、側副表在静脈が拡張する(43)。PE 患者の約 70% は DVT を併発しており、その 4 分の 1 は症候性 DVT であった。一方 DVT の 3 分の 1 は無症候性 PE を合併していた(44)。

3) 循環器疾患合併例における特徴的な症状

回答

BT シヤント不全を機に、遺伝性 PC 欠乏症の病的バリエーションのヘテロ接合性保有例と診断された乳児が報告された。シヤント不全では突然の重度チアノーゼを呈し、速やかな再

開通が得られなければ致命的となる。その他 ET 病変部位により多様な症状を生じる。

解説

循環器疾患合併例における、本邦の EOT の疫学は明らかではない。BT シヤント術後にシヤント不全を来した、遺伝性 PC 欠乏症の病的バリエーションのヘテロ接合性をもつ乳児例が報告された(32)。シヤント不全は突然の重度チアノーゼを生じる。肺循環をシヤント血流に依存する患者では、早期に再開通が得られなければ致命的となる。心臓カテーテル検査・治療後、動脈血圧ラインや、CVC 留置後の動静脈性 ET も重要な合併症である。とりわけ幼少児の大腿動脈 ET は、歩行障害や下肢伸長障害に至る。大腿静脈閉塞では下肢の浮腫や痛みを生じる。上大静脈閉塞では上大静脈症候群を生じる。いずれも将来的なカテーテルアクセスを失うことになる(45)。小児 ICT の約 20%は、先天性心疾患の合併症である。心臓血管手術は ICT リスクとなる。ICT、あるいは CSVT を発症し、意識障害、麻痺、けいれん等を呈する(46)。PE では胸痛、息切れあるいは咯血を呈する。広範な PE では低血圧やショックから死亡に至る。一方微小 PE では、無症状例も存在する(47)。川崎病性冠動脈瘤、とりわけ巨大瘤では急性心筋梗塞のリスクとなる。側副血行路による無症候例も報告されている(48)。

4) 若年女性の特徴的な症状

回答

再発性の VTE が特徴的である。DVT や PE を発症し、時に致命的となる。非典型的な病変や習慣流産（不育症）も特徴である。

解説

若年発症の EOT では AT、PC、または PS 欠乏症ヘテロ変異が多く、再発性の血栓症や、非典型的な病変および習慣流産（不育症）が特徴である。ヘテロ保有者は長期臥床、外傷、手術、感染症、脱水、妊娠・出産、女性ホルモン剤等を誘因に ET を発症する。AT、ならびに PS 欠乏症では DVT が主な症状であり、PE や CSVT、腸間膜静脈や上肢の VTE 等の非典型的な病変も特徴である(49-51)。PC 欠乏症では CSVT が多い(3, 52)。

BQ3-1 EOT それぞれの頻度と発症時期は？

1) 胎児期～新生児期の頻度と発症時期

回答

遺伝性 PC 欠乏症のホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性保有例は 100 万出生あたり 2.0 人、ヘテロ接合性保有例は 2.5 人と推計される。発症時期は胎児期も含めて日齢 3 までが多い。

解説

日本人の遺伝性 PC 欠乏症のヘテロ接合性保有例は 0.13–0.16%と推定され(53)、発症時期は新生児期と思春期以降である(54)。本邦の全国調査では、遺伝性 PC 欠乏症のホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性保有例は 100 万出生あたり 2.0 人、ヘテロ接合性保有例は 2.5 人と推計された。ET の多くは日齢 3 までに発症した(39)。PF や ICT 等を新生児早期に発症するため、迅速な遺伝子診断と治療を要する。遺伝性 PS 欠乏症による新生児期 ET は、本邦からは 1 例のみに留まる(55)。日本人では PS 活性のみ低下するバリエーション (*PROS1* c.586A>G) が比較的高頻度 (1.08%) であるが、新生児期 ET への寄与は不明である(56)。遺伝性 AT 欠乏症による新生児 ET は少ない。

2) 乳幼児期～思春期～成人期の頻度と発症時期

回答

新生児では遺伝性 PC 欠乏症が多い。乳幼児期以降は年齢が上昇するにつれて PS および AT 欠乏症が増加する。成人では PS 欠乏症が多い。

解説

遺伝性素因は年齢で頻度が異なる。本邦の 20 歳以下の ET では、PC 欠乏症が 50%、PS が 16.7%、および AT が 13.0%を占めていた(1)。一方成人の DVT では、PS 欠乏症が 40%、PC 欠乏症が 20%、および AT 欠乏症が 10%であった(57)。小児期 ET の全国調査では、PC 欠乏症の多くが新生児期もしくは乳児期早期に発症する一方で、PS 欠乏症は中央値 8 歳、AT 欠乏症および他の遺伝性素因による血栓症はそれぞれ 7 歳であった(1)。妊娠、出産、感染症や脱水、長時間フライト等を契機に下肢 DVT や PE 等の VTE や、若年性心筋梗塞や脳梗塞を発症する(50)。

3) 循環器疾患合併例における頻度と発症時期

回答

循環器疾患合併例における EOT の疫学は不明である。カテーテル留置やカテーテル検査に伴う血栓症、心臓血管手術の周術期血栓症、弁置換術後の血栓症が報告されている。

解説

本邦の循環器疾患合併例における、EOT の疫学は不明である。米国からの報告では、心臓

血管手術を控えた小児 200 人のうち 9 人(4.5%)で Factor V Leiden (*F5c.1691G>A*)が検出されたが、血栓症に至らなかった(58)。循環器疾患合併例の 20%以上が、動脈圧ラインや CVC 留置に伴う ET を経験した(59)。小児心臓手術 1,542 例を後方視的に検討したカナダの報告では、171 例(11%)に ET を認め、うち 60%が症候性であった(60)。2004–12 年に米国で心臓血管手術を受けた 91,909 人を対象とした調査では、術後 1 年以内に 2.9%が ET を合併した(61)。心臓カテーテル検査に伴う穿刺部位の ET は 0–32%であった(45)。BT シヤント等の体肺循環シヤントにおける ET は 8–12%であり、次期手術までに 4%がシヤント閉塞により死亡した(62)。小児患者の機械弁による血栓弁は、大動脈弁と僧帽弁では 0.5–6%、三尖弁は 20%で検出された(63)。

4) 若年女性の頻度と発症時期

回答

若年女性の EOT の疫学は、成人期と同等と推測される。学童期以降は PS と AT 欠乏症が増加する。

解説

若年女性における EOT の正確な疫学は報告されていない。20 歳以下の ET 患者 306 人のうち、遺伝性 PC、PS、あるいは AT 欠乏症と診断された 18 人の発症時期は、PC 欠乏症が 0–2 歳、PS および AT 欠乏症は学童期以降が占めた(3)。日本人 0–18 歳の症候性 ET を対象とした調査では、PC 欠乏症の発症時期の中央値が 1.5 か月、AT 欠乏症は 7 歳、PS 欠乏症は 8 歳であり、かつ女兒に多い傾向を認めた(1)。日本人の健常女性 231 人を対象とした調査では、遺伝性 PS 欠乏症ヘテロが 5 人 (2.2%)、ならびに遺伝性 PC 欠乏症ヘテロが 4 人 (1.7%) で検出された(56)。日本人の AT 欠乏症は 650 人に 1 人 (0.15%)、PC 欠乏症は 750 人あたり 1 人 (0.13%) と推定され、欧米と同程度である。PS 欠乏症は 1,000 人あたり 10–20 人と欧米の約 10 倍となる(49, 53, 64, 65)。若年女性における EOT の疫学は、成人期と同程度と推測される。

BQ3-2 EOT それぞれの合併症と予後は？

1) 胎児期～新生児期の合併症と予後

回答

遺伝性 PC 欠乏症は、非遺伝性と比較して脳性麻痺や四肢切断、視覚障害が多い。遺伝性 PS 欠乏症と遺伝性 AT 欠乏症の合併症と予後は不明である。

解説

新生児期 ET の全国調査では、遺伝性 PC 欠乏症は非遺伝性と比較して脳性麻痺や四肢切断、視覚障害が多かったが、死亡率に有意差は認められなかった(39)。ホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性保有患者は PF 等の重篤例が多く(38)、ヘテロ接合性保有例と比較して合併症や予後が不良と推測される。遺伝性 PS ならびに AT 欠乏症の合併症と予後は不明である。

2) 乳幼児期～思春期～成人期の合併症と予後

回答

乳幼児期は新生児期と同様に、ICT のリスクが高く、重篤な後遺症に至る。思春期～成人期の多くは DVT として発症し、再発と後遺症リスクは幼少期より低い。

解説

新生児期～小児期発症 ET の約 40%で重篤な合併症を遺す(1)。乳幼児期は新生児期と同様に重症 PC 欠乏症例が多く、ICT と PF の合併が多い(66)。20 歳未満の ET 症例では、EOT の半数で再発した。動脈性(44.6%)と静脈性(58.3%)は同程度であり、病変部位は脳血管が 37.9%と多く、下肢血管 (19.6%)、大静脈 (17.1%)、シャントもしくはカテーテル内腔 (9.3%)、および肺動脈 (8.9%) が続いた。重篤な後遺症は、EOT (61.0%) は非保有者 (37.2%) より多い。成人期に近い EOT の多くは DVT として発症する。本邦の成人 DVT の 16%が再発し、13%で ET の家族歴が報告された(50)。

3) 循環器疾患合併例の合併症と予後

回答

循環器疾患を合併した重症 PE 患者ではの 14%に遺伝性素因を有しており、重症 PE 全体の死亡率は 8%であった。EOT の影響は不明であるが、周術期に ET を合併した患者の死亡率は 10%以上であった。カテーテル挿入に伴う大腿動脈性 ET の遠隔期合併症は、歩行障害と下肢の伸長差がそれぞれ 1%であった。

解説

循環器疾患合併例における EOT の、合併症や予後に関する報告は少ない。北米の疫学調査で以下が示された。小児重症 PE 例の 33%が循環器疾患を合併しており、うち 14%が遺伝性素因を有していた。また発症後 30 日の死亡率は 8%であった(67)。心臓血管術後 1 年

以内に 2.9%で ET を合併し、死亡率は 12.3%であった(61)。術後 21 日に 2.7%で病変が検知され、うち 40.7%が完全消失、11.1%で部分消失した。また、発症後 2 年に 1.4%が死亡した(68)。術後 11%で症候性 ET を合併し、2.1%が死亡した。経過観察例の 62%で病変が消失した。BT シヤント等術後患者で、心内修復術までに 4%がシヤント不全により死亡した(62)。新生児・乳児の動脈圧ライン、あるいは心臓カテーテル検査後の大腿動脈性 ET 例では、23.5 ヶ月の経過観察で完全再開通は 67%、部分開通が 8%、完全閉塞は 24%であった。部分開通や完全閉塞の児では両下肢血圧に左右差が認められた。歩行障害ならびに左右差 15mm 以上の下肢伸長障害がそれぞれ 1%であった(69)。

4) 若年女性の合併症と予後

回答

繰り返す ET に伴う PE や病変部位が予後に影響する。妊娠時は母体 ET に加え、習慣流産（不育症）や胎児発育不全等の産科合併症に留意する。

解説

繰り返す血栓症が合併症と予後に影響する。AT 欠乏症は再発率が高く、生涯にわたる治療が必要となる。PE を繰り返すことにより肺高血圧症に至る例や、頭蓋内血栓症による神経学的後遺症が報告されている(3)。妊娠時は母体の血栓症に加え(70)、習慣流産（不育症）や胎児発育不全等の産科合併症が多い。

5) 遺伝性血栓症の合併症と予後

回答

遺伝性 PC 欠乏症のホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性保有例の合併症は、精神運動発達遅滞やけいれん性疾患等である。長期予後に関する情報は乏しい。ヘテロ接合性保有例はホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性保有例より軽微と推測されるが、ET リスクに留意する。

解説

遺伝性 PC 欠乏症のホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性保有患者は、新生児期、または乳児期早期に ICT、CSV T 等の中枢神経病変を来し、意識障害や痙攣、嘔吐、麻痺等を呈する。眼硝子体出血による視力障害、PF による皮膚の出血壊死、四肢の DVT により四肢離断に至る(39)。ヘテロ変異は、ホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性保有例と比較して血栓症の発症時期は遅く、かつ軽微であるが、感染症や脱水、外傷、手術等による長期臥床、肥満等の複合的な要因が加わり、DVT や PE 等の重篤な血栓症を来す(66, 71)。遺伝性 PS 欠乏症の多くはヘテロ変異であり、動静脈性 ET を呈する。発症時期は小児期以降が多く、感染症や長期臥床等を機に発症する。遺伝性 AT 欠乏症のホモ変異は胎生致死であり、ヘテロ変異は下肢の DVT が多い。感染症や長期臥床は誘因となり、再発性の VTE を来す。新生児または乳児期早期に中枢神経病変を来した患者では、精神運動発達遅滞や

けいれん性疾患が報告されているが、長期予後に関する情報が乏しい。視力および麻痺等も含めた医療的支援が必要である。

BQ4 ETを疑ったときに必要な臨床検査は？

1) 新生児期以前に行う画像検査

回答

超音波検査は低侵襲で簡便に行える反面、精度が課題となる。造影 CT (computed tomography)、MRI (magnetic resonance imaging)、MRA (magnetic resonance angiography)、ならびに血管造影を併用する。

解説

ET が疑われれば、画像診断が検討される。診断精度が高い頭頸部、心臓や四肢では超音波検査が選択される(72)。B モードで臓器と脈管の血栓性病変を走査する。血管や閉塞病変の描出には、カラードプラ法を併用する(72, 73)。新生児は体表が浅いため、高周波プローブを用いるとよい。無症候性 ET の検査感度は 21- 42%に留まる(74)。超音波で病変が描出できない例では、造影 CT や MRI、血管造影を併用する(72, 74, 75)。造影 CT では、ヨード性造影剤を用いて、血管構造と ET 病変を確認する。新生児では非イオン性造影剤を使用する(76)。体重 3 kg 以下の小児にインジェクタを使用する際には、注入器内に造影剤を残さぬよう希釈する。CT は MRI と比較して短時間で撮影できるが、診断精度が劣る。MRA を併用することで診断精度が上昇する(77)。磁化率強調画像 (SWI : susceptibility-weighted imaging) は、磁化率効果を強調するために位相処理を行うシーケンスであり、デオキシヘモグロビンを鋭敏に捉えることで、血栓、出血、および静脈像の描出が可能となる。

2) 新生児期以降に行う画像検査

回答

超音波検査、CT ならびに MRI を検討する。病変部位に応じて MRA、MRV (magnetic resonance venography)、血管造影、肺換気血流シンチ等を追加する。

解説

ET が疑われれば、病変部位と原因を検索する。中枢神経では CSVT、および ICT の頻度が高く、頭部 CT、MRI、血管造影検査が有用となる(1)。MRI では動脈性、および静脈性 ET の評価のために、MRA、および MRV を行う。SWI は CSVT の診断に有用である(78)。経頭蓋超音波カラードプラ法は非侵襲的であり、かつ経時的な脳血流の変化をベッドサイドで評価できる。しかしながら診断精度は、検者の習熟度に依存する(79)。心原性脳梗塞や奇異性脳梗塞が疑われる例では、超音波検査にて心内血栓や心内シャントを評価し、十二誘導心電図やホルター心電図にて不整脈を鑑別する。肺内シャントの検出には、コントラストエコーや肺換気血流シンチが有用である(80)。DVT では超音波検査、造影

CT、MRV、および静脈造影検査にて病変部位を検索する。超音波検査では、プローブ圧迫法を用いたパルスドップラー、あるいはカラードップラーが有用である。鎖骨下静脈より中枢側の上部深部静脈では、静脈造影検査を組み合わせることで診断率が向上する。PE 疑い例では、肺動脈造影 CT、および肺換気血流シンチが有用である。肺換気血流シンチは緊急検査が困難であるため、造影 CT を優先する。さらに DVT の全身精査を行う (81)。

3) 心臓超音波検査

回答

放射線被曝のリスクがなく、ET 病変と血流障害や心機能を評価できる心臓超音波検査は、血栓症を疑った例に検討される画像検査である。PE、上室性不整脈の電氣的除細動前、ならびに心原性脳梗塞の評価に有用である。

解説

血流うっ滞部に血栓が発生しやすく、超音波検査にてもやもやエコー (smoke like echo) として描出される。心房細動等の上室性不整脈に伴う血栓性病変は、左房、とりわけ左心耳に多く、拡張型心筋症では左室心尖部に多い(82)。超音波検査の空間分解能は CT や MRI に劣るが、血流障害や心機能の評価を併せて行えるのが利点となる。放射線被曝のリスクもないため、ET を疑った例ではまず検討される(83)。PE、とりわけ重症例では経胸壁ドプラ法等で推定右室圧の上昇、右室拡大、ならびに右室心尖部以外の右室自由壁の壁運動低下 (McConnell 徴候) を評価する。陰性的中率は 40-50% であるが、重症度や予後の判定、ショック例での除外に有用である。経食道エコーは右心負荷の評価、ならびに肺動脈主管部から右主肺動脈にかけての血栓描出に有用である(84)。大血管転位症に対する Senning、あるいは Mustard 術後、および単心室の Fontan 術後等は、心房細動や粗動等の上室性不整脈を合併しやすい。電氣的除細動前に心房内、特に左心耳の血栓性病変を経食道エコーにて評価する(85)。脳梗塞例では経食道エコーにて、心内血栓や卵円孔開存等の心房間シャントを評価する。卵円孔開存の評価には、バルサルバ手技を併用したコントラストエコーが有用である(80)。

4) 血液凝固機能検査一般

回答

EOT 特有の血液凝固機能検査は存在しない。遺伝性素因のスクリーニングには AT、PS、ならびに PC 活性を用いる。施設ごとに年齢別の基準範囲を定めておく。抗凝固薬や遺伝型は測定値に影響する。

解説

AT、PS、ならびに PC 活性値は年齢による変動が大きいため、活性値のみで EOT は診断できない(2)。測定試薬や機器により活性値は変動する。国際血栓止血学会の学術・標準化

委員会小委員会では、各施設で年齢別の基準範囲を定めることを推奨している(86)。活性値の測定は、抗凝固療法前に実施されることが望ましい。ワルファリンはPCとPS活性を低下させ、直接作用型経口抗凝固薬(DOAC: direct oral anticoagulant)にはAT、PC、PS活性が偽高値となる薬剤がある。リバロキサバン等のFXa阻害薬投与例ではのトロンビン法でAT活性を測定することが望ましい。ダビガトラン等のトロンビン阻害薬は、Xa法が測定値の影響を受けにくい。PC欠乏症のGlaドメイン等の変異例では、凝固時間法のみPC活性が低下し、合成基質法では異常を検出できない可能性がある(87)。

5) 新生児期以前に行う血液検査

回答

通常血算と生化学検査に加え、PCとPSの活性と抗原量、ならびにAT活性を測定する。VK欠乏症の鑑別にPIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II)を測定する。新生児期血栓症はDICを合併しやすいため、PT-INR (prothrombin time-international normalized ratio)、APTT (activated partial thromboplastin time)、Dダイマー、FDP (fibrin/fibrinogen degradation products)等を測定する。APS母体児では抗リン脂質抗体を測定する。

解説

PCとPSはVK依存性であり、新生児期は生理的に低値となる。そこでPCとPSの活性と抗原量に加え、PIVKA-IIとPC/PS比を評価する(8)。新生児PC欠乏症ではPC活性は6%以下となる(88)。PC欠乏症の両親は31-40%に低下している例があり、両親の測定値も参考となる(88, 89)。PC、ならびにPS欠乏症では、血管内凝固の促進に加え、VTEに伴う組織壊死から放出される組織因子(TF: tissue factor)より、DICが惹起される。新生児DICでは、血小板減少、PT-INRやAPTTの延長、FDPやDダイマーが上昇する。

6) 新生児期以降に行う血液検査

回答

血算と生化学検査に加えて、フィブリノゲン、FDP、Dダイマー、TAT (thrombin-antithrombin complex)、プロトロンビンフラグメント (F_{1+2} : prothrombin fragment F_{1+2})、可溶性フィブリン (SF: soluble fibrin)、可溶性フィブリンモノマー複合体 (SFMC: soluble fibrin monomer complex)、 α_2 プラスミンインヒビター (α_2 PI: α_2 plasmin inhibitor)、PIC (plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex)、プラスミノゲン、トータルPAI-1 (t-PA・PAI-1複合体)にて凝固線溶機能を評価する。遺伝性素因の検索にはAT、PS、PC、FVならびにプロトロンビンの活性値と抗原を測定する。APSの鑑別には抗リン脂質抗体(aPL: antiphospholipid antibody)に含まれる、抗カルジオリピン抗体(aCL: anticardiolipin antibody)、抗カルジオリピン β_2 グリコプロテインI抗体(aCL- β_2 GPI: anticardiolipin- β_2 glycoprotein I antibody)、ならびにループスアンチコア

グラント（LAC：lupus anticoagulant）を測定する。加えて、ホモシステイン、ならびにリポプロテイン a(Lp(a)：lipoprotein (a)) を評価する。

解説

ET の評価では、血小板低下、フィブリノゲンならびに AT の消費性低下、FDP や D ダイマー上昇、TAT、F₁₊₂、および SF や SFMC の上昇を確認する。また線溶亢進は、 α_2 PI、PIC、トータル PAI-1 (t-PA・PAI-1 複合体) の上昇を評価する。遺伝性素因の検索には、AT、PS、および PC の活性値と抗原量を評価する(90)。活性化 PC 抵抗性 FV 変異の鑑別には FV 活性値と抗原量に加えて活性化 PC 抵抗性を(91)、AT 抵抗性 Prothrombin 変異ではプロトロンビン活性値と抗原量に加えて AT 抵抗性を評価する必要があるが(92)、いずれも研究室レベルでの検査となる。遺伝性フィブリノゲン欠乏症ではフィブリノゲン(93)、APS では aPL、aCL、aCL- β_2 GBI、LAC を評価する。ホモシステイン尿症や高 Lp (a) 血症も鑑別する。血算にて真性赤血球増加症や本態性血小板血症等の骨髓増殖性腫瘍、また汎血球減少や溶血性貧血に加えてヘモグロビン尿があれば発作性夜間ヘモグロビン尿症を疑う。白血病等の悪性疾患例もあり総合的な評価が求められる。

BQ5 遺伝子検査の適応とその時期は？

1) 胎児期～新生児期の適応

回答

新生児期の PF、反復する ET、および ET の家族歴を有する患者は、遺伝性素因を疑う。日本人では PC 欠乏症が多く、胎児水頭症、ICT、PF 等を呈する。臨床症状に加え、PC 活性や PC/PS 活性比を指標に、遺伝子検査を検討する。

解説

日本人新生児の遺伝性血栓症は PC 欠乏症が多く、胎児水頭症や ICT、PF を発症する(2, 39)。遺伝性素因が疑われる患者では、これらの活性値を測定する。PC と PS は VK 依存性であるため、PIVKA-II、ならびに VK 依存性かつ半減期の短い FVII活性を同時に測定する。新生児期は活性値のみで、遺伝性血栓性素因の診断は難しい(4)。日齢 90 未満の基準範囲下限 (PC 活性：45%、PS 活性：42%、AT 活性：52%) をスクリーニングに用いる(3)。遺伝性 PC 欠乏症は、PC 活性値 10%未満、PC/PS 活性比 0.35 未満、PF、2 か所以上の症状、在胎 37 週以上、ならびに Apgar スコア 5 分値 8 点以上が特徴である(4)。加えて、 $3.55-0.13 \times \text{PC 活性値}-3.51 \times \text{PC/PS 活性比} > 0.5$ は遺伝子検査の適応の指標となる(4)。しかしながら、未解明の遺伝性素因が存在するため(94)、関連遺伝子を網羅的に検索できる遺伝子パネルの開発が待たれる。

2) 乳幼児期～思春期～成人期の適応

回答

若年性の発端者や再発例、家族歴がある例では遺伝子検査が考慮される。

解説

若年発症例、再発例や家族歴がある患者では、EOT を疑う。遺伝子検査前に凝固制御因子抗原・活性測定等を行い、生理的低値や消費性低下を鑑別する。年齢基準値より低下している例や、測定値が乖離している例では、遺伝子検査が考慮される。一回の測定では評価が困難な例では、緩解期に繰り返し評価する。PC、PS、ならびに AT 欠乏症では家族歴が重要となる(95)。2020 年度より、これらの遺伝子検査が保険収載された。小児期に限らず、成人期に至るまで、未診断の EOT が存在する。本邦の 18 歳以下 ET 患者のうち、遺伝性血栓症の年齢中央値は 1.0 歳であった(1)。VTE を発症した日本人成人では、PS、PC あるいは AT の活性低下がそれぞれ 40%、20%、および 10%に認められ、低下群の半数以上で遺伝性欠乏症と診断された(50, 57)。

3) 遺伝子パネル検査

回答

遺伝子パネル検査により、保険適用である遺伝性 PC、PS、ならびに AT 欠乏症だけでなく、EOT に関連する遺伝子を網羅的に解析することができる。検査費用、次世代シーケンサー (NGS: next-generation sequencer) の検出限界、エキスパートパネル等が課題となる。

解説

遺伝子パネル検査は NGS を用いた網羅的な解析法である。本邦の EOT の主要は、PC、PS、ならびに AT 欠乏症であるが(2)、プラスミノゲン異常症、トロンボモジュリン異常症、活性化 PC 抵抗性、ホモシステイン尿症、フィブリノゲン異常症等も含まれる(1)。東アジアを祖先としない日本人 PE 患者より、Factor V Leiden (*F5c.1691G>A*) が検出された(96)。国内外の EOT の関連遺伝子を搭載した遺伝子パネルを作成することで、これらの遺伝性素因を検索することが可能となる(97)。全ゲノム関連解析 (GWAS: genome-wide association study) により、新たな疾患遺伝子を見出すことも可能となる(98)。遺伝子パネル検査は臨床研究の段階である。NGS は繰り返し配列を含む遺伝子領域の判読が困難なため、long-range PCR 産物を解析に加える等の工夫が必要である。検出されたバリエーションの臨床的評価には、日本人の遺伝情報に関するデータベースや症例報告、生物学的手法やコンピュータープログラムを用いた機能解析、ならび EOT 診療経験がある臨床医、血栓止血学を専門とする認定医、認定遺伝カウンセラー等で構成されるエキスパートパネルの構築が求められる。

BQ6 新生児から成人までの特発性 ET の治療戦略は？

1) 胎児～新生児期の急性期・回復期、遺伝性と非遺伝性に分けて

回答

急性期は未分画ヘパリン(UFH：unfractionated heparin)、あるいは低分子ヘパリン(LMWH：low molecular weight heparin)による抗凝固療法(LMWHは保険適用外)と、新鮮凍結血漿(FFP：fresh frozen plasma)による抗凝固因子の補充が主体となる。遺伝性PC欠乏症では、乾燥濃縮人活性化PC製剤が保険適用となる。乾燥人血液FIX複合体(PCC：prothrombin complex concentrate)は、PF等の重症例で検討される(保険適用外)。遺伝性PS欠乏症に特異的な補充療法はない。遺伝性AT欠乏症ではAT製剤を使用する。回復期の抗凝固療法にはワルファリンが使用されている。近年DOACが小児保険適用となり、使用例が増加している。

解説

新生児期ETの急性期治療の基本は、遺伝性、非遺伝性にかかわらず抗凝固療法と抗凝固因子の補充療法となる。抗凝固療法はUFHあるいはLMWH(保険適用外)を用いる。フィブリノゲン値を参考にFFPを補充する。遺伝性PC欠乏症では乾燥濃縮人活性化PC製剤(APC：activated plasma-derived protein C concentrate)が保険適用となる。重症例に対するPCC使用例が報告されたが(99)、適応外であることに留意する。現時点での根治療法は肝移植となる(100)。遺伝性PS欠乏症には特異的な補充療法は存在しない。AT欠乏症ではAT製剤を補充する。

非遺伝性ETは、環境因子が除去されれば再発リスクは低い。遺伝性PC欠乏症では長期管理が必要となる例もある。ワルファリンはVK依存性因子であるPCとPS活性を同時に抑制するため、PF等の血栓症の再燃(ワルファリンジレンマ)に注意する。ヘパリン併用しながら少量より開始し、PT-INRを評価しながら増量する。成人患者ではDOAC使用例が増えている(101)。本邦でも小児例に対する保険適用が認められ、使用経験が増えてきた(102)。

2) 乳児期～小児期の急性期・回復期、遺伝性と非遺伝性に分けて

回答

急性期は抗凝固療法、あるいは血栓溶解療法、回復期は抗凝固薬内服へ移行する。遺伝性、非遺伝性ともに二次予防が重要である。それぞれの患者特有のリスクと有益性を考慮して治療法を選択する。

解説

遺伝性血栓症の急性期治療は、抗凝固療法と血栓溶解療法が基本である。抗凝固療法ではUFH、LMWH(保険適用外)やXa阻害薬が選択される。急性期を過ぎればワルファリン等の抗凝固薬内服へ移行する(103)。ワルファリンジレンマに注意して少量から漸増する。

抗凝固療法の早期中止は再発率が高い(104)。年齢、基礎疾患、血栓症の重症度や出血リスク等を個別に検討し、半永久的な継続も考慮する。小児期の DOAC に関するエビデンスが望まれる(101)。PF を繰り返す PC 欠乏症では、APC が使用される。AT 欠乏症には AT 製剤が選択される。PCC は重症 PC 欠乏症患者の PF や周術期管理に有効である。非活性化ヒト血漿由来 PC 濃縮製剤の国内治験が進行中である。根治療法として肝移植の有効性が示唆されている。APS 関連 ET の急性期管理も、抗凝固療法と血栓溶解療法となる。急性期を過ぎれば抗凝固薬内服へ移行するが、DOAC による血栓症または出血性イベントに注意する(105)。ヘパリンおよびワルファリンは骨密度や骨代謝に悪影響を及ぼすため、長期服用例では適切なモニタリングが望まれる(106)。

3) 思春期～成人期の急性期・回復期、遺伝性と非遺伝性に分けて

回答

思春期以降の急性期 PE・DVT では、遺伝性・非遺伝性にかかわらず抗凝固療法が主要である。広範囲に及ぶ VTE では、血栓溶解療法、カテーテル治療、あるいは血栓摘除術が選択される。PE や重症例では、集中治療管理に加えて上記すべてが選択される。それぞれ適応症に注意する。近年 EOT 患者における DOAC の有効性が示された。

解説

急性期 VTE 治療の主要は抗凝固療法あるいは血栓溶解療法である。本邦では UFH とワルファリンの併用、欧米では LMWH が標準治療である。本邦では 2011 年に間接的合成 Xa 阻害薬の皮下注製剤であるフォンダパリヌクス、2014 年には経口直接作用型 Xa 阻害薬であるエドキサバン、リバロキサバン、ならびにアピキサバンが承認を受けた。UFH からワルファリンへの移行では、APTT を対照値の 1.5–2.5 倍で安定するまで UFH を継続する。DOAC への移行では、UFH 持続静注であれば中止直後より内服開始、皮下注であれば次回投与時のタイミングで内服を開始する。LMWH (保険適用外) であるエノキサパリンとフォンダパリヌクスは、UFH と比較して個人間で作用差が少なく、1 日 1–2 回の皮下投与でモニタリングは不要である。間接的 Xa 阻害薬であるフォンダパリヌクスは AT との親和性が高く、AT と結合して抗 Xa 因子活性を増強する。ワルファリンは VK 依存凝固因子の合成抑制により、抗凝固作用を呈する。投与開始から治療域で安定するまで 4–5 日程度要する。開始時にはワルファリンジレンマに注意する。DOAC の抗凝固作用は早いいため、UFH やフォンダパリヌクスから直ちに切り替える。血液検査による用量調節は必要ない。本邦では 2014 年より、エドキサバン、リバロキサバン、ならびにアピキサバンが VTE 治療の保険適用を受けている。

血栓溶解療法は血行動態が不安定な急性 PE に対して試みられる。本邦では遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA : tissue plasminogen activator) であるモンテプララーゼが急性 PE の保険適用を受けている。あるいはウロキナーゼが DVT の保険適用となる。血栓溶解療法は重篤な出血性合併症が多いため、重篤化と出血のリスクを見極めて適

応を迅速に判断する。カテーテルによる血栓破碎吸引療法は、症状寛解と血栓後症候群の予防に効果がある。その他の観血的治療法として、外科的血栓摘除術や、下大静脈フィルター留置術が挙げられる。急性PE発症後も血栓が残存する抗凝固療法禁忌例には、抜去可能な経皮的な下大静脈フィルター留置が選択される。

思春期から成人期にかけての遺伝性 PC 欠乏症の治療戦略は、乳児期から小児期にかけての戦略と相違ない。急性期は FFP、あるいは APC が投与される。PC 製剤は DVT、PE、ならびに PF に有効であるが、薬価が高額、半減期が短いため長期補充療法には不適等が難点となる。PCC (PPSB®-HT : Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka, Japan) には PC が約 22.5 U/mL 含まれている。小児重症患者の周術期管理において、本邦より PCC の有用性が示された (保険適用外) (107)。海外では遺伝性 PC 欠乏症では非活性化ヒト血漿由来 PC 濃縮製剤 (Ceprotin®: Baxter Bioscience, Glendale, CA, U.S.A. あるいは Protexel®: LFB, Lille, France) が使用されている (38, 108, 109)。本邦でも遺伝性 PC 欠乏症に対する Ceprotin® の治験が進行中である。米国各学会でのガイドライン (110-112) では、急性期は上記製剤の補充療法、回復期はワルファリンが推奨されている。ワルファリンジレンマを防ぐため、ワルファリンは少量から開始し、UFH もしくは LMWH (保険適用外) との併用が推奨されている (109)。また PC 欠乏症に対する DOAC の有効性が示された (113, 114)。

遺伝性 AT 欠乏症の急性期の治療戦略は、循環不全に対する全身管理と抗凝固療法である。ヘパリンの抗凝固効果は AT に依存するため、血漿由来濃縮製剤 (Neuart®: Japan Blood Products Organization, Tokyo, Japan、KENKETSU NONTHRON®: Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka, Japan) を 20-60 IU/kg/日、あるいは遺伝子組み換え型 AT 製剤 (ACOALAN®: Japan Blood Products Organization, Tokyo, Japan) を 24-72 IU/kg/日を補充する (115)。また AT 欠乏症では、UFH によるヘパリン抵抗性に留意する。LMWH (保険適用外) では抵抗性は報告されていない (116)。回復期にはワルファリンが選択されているが、DOAC の有効性も報告されている (117)。遺伝性 PS 欠乏症の急性期は、UFH、あるいは LMWH (保険適用外) の持続投与を行い (118)、PS 補充目的に FFP を本邦の輸血関連のガイドラインに準じて投与する。回復期はワルファリンジレンマに注意しながら、ワルファリンへ移行する。

髄膜炎菌、肺炎球菌、他の敗血症等に伴う電撃性紫斑には PC 製剤が有効である (109, 119)。AT の抗炎症効果を期待した投与方法も選択されうる (120)。L-Asp 投与例では、LMWH (保険適用外) と AT 製剤の補充が推奨されている (121)。

***トピックス：乳児期～小児期の予防**

回答

抗凝固療法のエビデンスは確立されていない。遺伝性血栓性の保有者、ET リスクが遷延する例では一次予防として抗凝固療法を検討する。抗凝固療法はワルファリン、思春期以

降は DOAC が選択肢となる。

解説

乳児期から小児期における EOT の予防戦略は、抗血小板薬や抗凝固療法による薬物療法と、患者・家族への教育・生活指導となる。VTE の既往がある遺伝性 PC・PS 欠乏症では、薬物療法を検討する。ホモや複合ヘテロ等の重症遺伝型では、既往なくとも外傷、手術、感染症等の誘因が存在する期間は抗凝固療法を検討する。抗凝固療法は UFH や LMWH（保険適用外）、ワルファリン、DOAC（リバロキサバンのみが小児保険適用 2023 年 4 月 1 日現在）が候補となる。海外では非活性化ヒト血漿由来 PC 濃縮製剤が、遺伝性 PC 欠乏症による PF 予防に用いられている。PCC は重症先天性 PC 欠乏症の周術期管理に有効である（保険適用外）(107)。遺伝性 AT 欠乏症は VTE 再発率が高いため、既往に関係なく誘因が存在する期間は、抗凝固療法を検討する(122)。L-Asp 投与例では、AT 活性の評価、ならびにヘパリンと AT 製剤の併用を検討する(123)。アメリカ血液学会のガイドラインでは、CVC 関連 VTE において、必要あるいは使用可能である限り、抜去は推奨していない(112)。CVC 関連 VTE 小児例を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（EINSTEIN-Jr CVC-VTE）では、リバロキサバンは UFH や LMWH（保険適用外）による標準治療と同等の再発予防効果を示した(124)。CVC や感染症等による初回 VTE 小児例を対象としたランダム化比較試験（Kids-DOTT trial）では、6 週間と 3 か月間の抗凝固療法における、1 年以内の VTE 再発率と出血イベント発生率の非劣性が示された(125)。症候性の血栓症では、基礎疾患や患者背景を基に薬物療法を判断する。患者や養育者に対する疾患教育や生活指導も重要である。長期安静や脱水等の VTE リスクを高める行動様式や、肥満につながる生活習慣を避ける、抗凝固療法と相互作用のある食事や薬剤を理解する。遺伝性 PC 欠乏症では ET 発症の兆候があれば早期受診を促す。

*トピックス：思春期～成人期の予防

回答

ET の既往がない例では、機械的な予防法が選択される。DVT を発症した EOT 患者は、生涯にわたる抗凝固療法が推奨される。ワルファリンや DOAC が選択される。

解説

ET の既往のない例において、長期臥床、CVC、整形外科・心臓外科手術、妊娠、肥満、L-Asp、炎症性腸疾患、ネフローゼ、遺伝性血栓性素因等の血栓リスク状態では、早期離床やフットポンプ等の機械的な予防法が考慮される(112, 126)。在宅中心静脈栄養や血液透析での CVC 留置例では、ワルファリンが有効である。ET の既往のある例では、血栓リスク状態では抗凝固療法が推奨される。遺伝性素因かつ DVT 発症例では、生涯にわたる抗凝固療法が推奨される(127, 128)。ワルファリンは長期投与の第一選択となる。小児 VTE の再発予防にリバロキサバンが保険適用となった(129)。

***トピックス：特異的因子補充療法**

回答

遺伝性 PC 欠乏症では、急性期に FFP や APC を補充する。AT 欠乏症では、ET リスクが高い状況で AT 製剤を補充する。

解説

遺伝性 PC 欠乏症のホモ、あるいは複合ヘテロ変異例では、新生児期より ICT や PF を繰り返し、多臓器不全により致死的な経過に至る(52)。ET 兆候があれば、速やかに FFP や APC を補充する(130)。APC は血中半減期が短く、持続投与が必要であるが、強力な抗凝固作用が期待できる。PCC も選択肢となるが、PC の正確な含有量が不明であり、過凝固に留意する(131)。また本邦では保険適用外である。ET の既往がある遺伝性 AT 欠乏症では、生涯にわたる抗凝固療法が望ましい(132)。AT 製剤の予防的補充の必要はないが、外傷、手術、妊娠分娩等の ET ハイリスク期は、AT 製剤の補充を検討する。ヘパリンの抗凝固作用は AT 活性に依存するため、ヘパリンによる抗凝固療法では AT 活性の測定と AT 製剤の補充を検討する(133)。

***トピックス：DOAC**

回答

回復期、および二次予防として、DOAC はワルファリンの代替となる。基礎疾患、血栓症の重症度、および服薬アドヒアランス等を評価し、個別に適応を検討する。

解説

成人期の循環器疾患を主体に DOAC が普及してきた。DOAC はトロンビン阻害薬と Xa 因子阻害薬に大別される。ワルファリンと比較して、血液モニタリング不要、食事制限不要、効果発現が速やか等の利点があり、小児領域でも普及が期待される(134)。一方で適切なモニタリングが困難、および怠薬により効果が減弱する等は欠点となる。成人 DVT に対して、DOAC はワルファリンと同等の再発予防効果が示されているが、EOT 患者や小児例におけるエビデンスは確立されていない(135)。高リスク EOT 患者の二次予防において、DOAC とワルファリンによる VTE 再発頻度と副反応は同等であった(136)。EOT 小児における DOAC の有効性を示唆する報告も散見される。ワルファリンによる皮膚壊死と多発血栓を発症した遺伝性 PC 欠乏症の 13 歳小児が、リバロキサバンにて 3 年間未発症で経過した(137)。抗リン脂質抗体の多重検出や動脈性 ET 既往等の高リスク APS では、DOAC はワルファリンと比較して、出血性または血栓性イベントが増加した(138)。基礎疾患や血栓症の重症度に加え、服薬アドヒアランス等の患者背景を評価し、個別に適応を検討する。

***トピックス：遺伝子治療**

回答

遺伝子治療やゲノム編集治療が、EOT 患者に対する画期的治療法となる可能性がある。

解説

血友病では、アデノ随伴ウイルス (AAV: adeno-associated virus) ベクターを用いた遺伝子治療が開発されている。生理的な産生臓器である肝臓に AAV ベクターを感染させ、遺伝子を発現させる(139)。FIX が欠乏する血友病 B で安定した治療効果が得られており、1 回の治療で数年以上効果が持続している。PC、PS、ならびに AT も肝臓で産生される。血中濃度は PC 4 µg/mL、PS 20 µg/mL ならびに AT 150–270 µg/mL である(140, 141)。PC の血中濃度が最も低く、FIX と同程度である。FIX 遺伝子を PC 遺伝子に置き換えることで、PC 欠乏症への遺伝子治療が期待できる。血友病 B の遺伝子治療では高活性変異体 (Padua 変異) を用いており、実際の血中濃度は数% (—10%) の増加に留まる。PC 欠乏症等の EOT の遺伝子治療には、血友病 B より高発現を目指す必要がある。AAV ベクターは細胞分裂によって希釈するため、肝細胞が増殖期にある新生児では効果が減弱する。複合型ヘテロやホモ変異例では、肝臓を標的としたゲノム編集治療が選択肢になる可能性がある。CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR associated proteins) を用いたゲノム編集ツールを内包した脂質ナノ粒子と、AAV ベクターを組み合わせた、肝臓を標的としたゲノム編集治療が血友病で計画されている(142)。EOT 重症例では、遺伝子治療やゲノム編集によって治療効果が長期もしくは永続的に認められる可能性があり、今後の開発を期待したい。

*トピックス：肝移植、細胞療法

回答

肝移植は重症 PC 欠乏症に有効であり、根治療法となりうる。肝細胞治療が胎児期および新生児期の治療選択肢となる可能性がある。

解説

重症 PC 欠乏症では、胎児期から新生児期早期より重篤な ET を発症する(1)。現行の治療だけでは長期管理は困難であり、肝移植が選択肢となる(143)。肝移植にて、重症患者の血中 PC 活性は正常化した(144, 145)。移植後 6 年以上の長期観察でも基準範囲を維持しており、抗凝固療法を行わずとも PF は再燃していない。加えてけいれん発作が減少し、歩行可能となる等の生活の質が著しく向上した(146)。現時点では体重 6 kg 以上が肝移植の適応となる。肝細胞の門脈内注入が、胎児期や新生児期、乳児期早期の出血性梗塞を防ぐ可能性があり、肝移植への橋渡しとして基礎的検討を進めている(147)。

BQ7 遺伝性血栓症発端者の望ましい血液凝固モニタリングは？

1) 胎児期～新生児期のモニタリング

回答

PF等の急性期は、APCにてPC活性100%を維持する。治療効果にはDダイマーを測定する。UFHやワルファリンは、FFPやAPCを併行しながら、PT-INR 2.5–4.5で調整する。全血凝固時間を用いたモニタリングは確立していない。

解説

血漿PC濃度が10 IU/dL未満となれば血栓傾向となる(148)。PC活性が2%未満となれば出生直後よりPFを発症する(130)。ホモもしくは複合ヘテロ変異のPC欠乏症の70%以上は出生後早期に発症する(126)。PFを疑えば、血液凝固検査用の血漿と血清を採取し、直ちにFFPを投与する。FFP 10–20ml/kg投与後30分のPC活性は15–32%まで上昇するが、12時間後には4–10%まで低下する(149)。PS活性は2時間後に23%まで上昇し、24時間後に14%まで低下する。PS活性の半減期は約36時間である(150, 151)。PFの急性期はPC活性を100%維持できるようにAPCを投与する(130)。同製剤60 U/kgにてPC濃度が最大0.60 U/mlまで上昇する(149)。同製剤120 IU/kgボラス後のPC活性は165% (101–268%)まで上昇する(130)。PCの血中半減期は6–16時間である(152)。UFHやワルファリン開始初期は、FFPやAPCを併用しながら、PT-INRを2.5–4.5で調整する(126)。PT-INRが延長すれば出血のリスクが高くなり、短縮すれば血栓リスクが上昇する。APCの治療効果の評価には、Dダイマーが有用である(130)。治療が適切であれば、Dダイマーは24時間以内に減少傾向を示し、平均3.6日(1–10日)で基準範囲に至る(130)。TATの有用性は示されていない(130)。通常の凝固線溶能の評価に加えて、血餅強度も評価可能な全血凝固時間が、新生児で測定可能となった(153)。代表的機器としてThromboelastography (TEG®)とThromboelastometry (ROTEM®)が挙げられる。EOTにおけるTEG®やROTEM®の有効性の評価が待たれる。

2) 乳幼児期～思春期～成人期のモニタリング

回答

血栓再発の評価にDダイマーは有用であるが、小児では偽陰性に留意する。ワルファリンモニタリングにPT-INRを用いるが、遺伝性血栓症患者における至適範囲は確立していない。

解説

Dダイマーは成人のDVTやPEの早期診断に有用である。欧米(154)や本邦(155)のガイドラインでは、Dダイマーと臨床所見(Wellsスコア等)を組み合わせたモニタリングが推奨されている。小児PEではDダイマーが上昇しない例が15%程度存在するが(156)、小児DVTの再発予測にも有用である(157)。ワルファリンのモニタリングにはPT-INRが

用いられる。欧米では成人の至適治療域は 2.0–3.0 であるが、本邦では出血リスクを考慮して 1.5–2.5 が推奨されている(155)。米国では小児の至適治療域は 2.5 (2.0–3.0) が推奨されている。新生児 PF における至適 INR は確立しておらず、経験的に 2.5–4.5 と考えられている(126)。FV-Nara 変異では、ワルファリン開始前の PT-INR 2.0 程度から至適量到達時に 4.0–5.0 まで延長する。トロンボテスト (TT : thrombotest) は FV 活性の影響を受けないため、この時 TT-INR は 2.0–2.5 と測定され、本症例で有用な検査指標と考えられる(92)。EOT 小児患者への DOAC の至適投与法は確立しておらず、重症 PC 欠乏症の ET 予防には、1 日 4 回の内服を要した(102)。重症 PC 欠乏症に PCC を周術期に用いた例(107)や、PCC とワルファリンの併用で長期的 PF 予防が維持された例(99)が報告された。このような例では PC と PS 経路を評価可能な包括的検査が望まれる(99)。

***トピックス：一般検査**

回答

ワルファリン投与時は PT-INR を定期的に測定する。重症例では PT-INR 2.5 以上を目標とする。

解説

ワルファリンは薬剤や VK 含有量の多い食材等の相互作用があり、年齢や性別、体重、肝機能、腎機能、遺伝的素因、服薬アドヒアランス等が薬効に影響する。治療域が狭いため厳密なモニタリングが必要である。治療域を維持するための指標には FII、FV、FVII、FX とフィブリノゲンの影響を受ける PT が使用される。試薬よるばらつきを防止するため、PT-INR が有用となる(158)。DOAC ではモニタリング不要と考えられている。しかし EOT 小児患者の投与量に関するコンセンサスが得られていないため、必要に応じて血液凝固機能を評価する(137)。血栓症に対するワルファリンの PT-INR 目標値は 2.0–3.0 である(159)。重症 PC 欠乏症では 2.5 以上が推奨されている(160)。

***トピックス：心臓超音波検査**

回答

EOT における心臓超音波検査によるモニタリングの有用性は明らかではない。拡張型心筋症、Fontan 術後、弁置換術後、BT シヤント術後等の ET リスクが高い疾患では、定期的な心臓超音波検査に併せて ET 病変を走査する。

解説

EOT モニタリングとしての、心臓超音波検査の有用性は明らかではない。小児の心臓超音波検査にて検知された心内血栓の基礎疾患は、拡張型心筋症が 37.5%、Fontan 術後が 27.5%、心臓移植後や総肺静脈還流欠乏症術後等が 35%であった(161)。血流の停滞を来す拡張型心筋症(162)や Fontan 術後(163)では、心臓超音波検査による定期的な ET 病変の評価が有用である。Fontan 術後では、回路や肺動脈盲端に注意する。経胸壁心臓超音波検

査で ET が疑われた際は、経食道心臓超音波検査や CT、MRI 等で確定する。弁置換術後は、血栓弁を、弁尖の開放や血流速度にて評価する。血栓弁が疑われた時は、CT や弁透視等で精査する(164)。BT シヤント等の体肺短絡手術後のシヤント閉塞は致命的になるので、術後早期よりからシヤント血管の開存をカラードプラ法で評価する(165)。手術当日は狭いエコーウィンドウや高い肺血管抵抗のため血流を描出しにくいですが、通常翌日には良好に描出することができる。その後の定期観察時もシヤント血流を確認する。

BQ8 遺伝性血栓症発端者の日常生活での注意点は？

回答

Sick day や周術期の長期臥床は DVT のリスクとなる。他のリスクも考慮して適切な ET 予防策を行う。

解説

長期臥床、妊娠や経口避妊薬の使用は、DVT リスクとなる。EOT 患者では、周術期等のハイリスク期の DVT リスクは、非保有者と比較して 2-3 倍に上昇する(166-168)。ハイリスク期の水分補給や早期離床が予防となる。弾性ストッキング等は周術期 DVT 予防に有用である(169)。小児期のエビデンスは示されていないが、体格とコンプライアンスを考慮して検討する(169)。経口避妊薬も DVT リスクを上昇させるため、思春期女性では注意する。外傷、手術、中心静脈カテーテル留置や経口避妊薬等のリスクに応じて、抗凝固療法を含めた血栓予防策を検討する(168-170)。

BQ9 遺伝性血栓の未発症バリエーション保有者の日常生活での注意点は？

回答

適度な水分補給と理学療法、患者教育にて血栓症を予防する。抗凝固療法は手術や妊娠等のハイリスク期のみ検討する。

解説

EOT 保有のみでの ET リスクは低く、移動等に伴う長時間座位や肥満、脱水、長期臥床、感染症、経口避妊薬・性ホルモン補充製剤、妊娠、手術等の併存が多い(171)。未発症の Factor V Leiden (*F5c.1691G>A*)や Prothrombin 多型 (*F2c.20210G>A*) 集団の VTE リスクは年間 0.19-0.49%であり、一般集団の 0.05-0.1%と比較して高いが、抗凝固療法による年間出血リスクの 3%より低い(172)。未発症バリエーション保有者全例への抗凝固療法は適切ではなく、個々のリスクに応じて検討する。リスクの理解と回避等の患者教育が重要となる(173, 174)。妊娠や手術等のハイリスク期には抗凝固療法を検討するが、漫然と継続しない(174)。

BQ10 遺伝カウンセリングで共有すべき情報は？

1) バリエーションのアノテーション (注釈付け)

回答

遺伝子検査でコール (検出) されたバリエーションは、すべてアノテーション (注釈付け) を行う。患者背景等に応じて過不足なく共有するよう努める。

解説

コールされたすべてのバリエーションに対して、遺伝情報データベース、機能解析ソフト、または文献等を基にアノテーションを行う。人種や民族も考慮し、情報が乏しい場合はエキスパートオピニオンも参照する。遺伝型と表現型との関連は必ずしも明確であるとは限らず、トリオ解析では家系への影響もあるため、解析結果はクライアントの要望を再確認した上で、過不足なく共有するよう努める。アノテーションに用いた情報は随時更新されるため、変更・追加される可能性にも留意する(175)。

2) 機能解析

回答

新規バリエーションが検出されれば機能解析が検討されることが望ましい。解析が可能な施設は限られており、in silico での予測解析に留まることが多い。

解説

バリエーションのアノテーションには、polyphen-2 (176)や SIFT (177)等の変異の有害度を予測するソフトウェアが使用されるが、補助診断に留まる。バリエーションの検証には機能解析が必要であるが、解析が可能な施設は限られる。非同義置換の機能解析では野生型と変異型タンパクを細胞に発現させ、細胞内・培養上清中のタンパク発現量や培養上清の凝固制御因子活性を解析する。この解析で異常タンパクが細胞内分解を受けているか、分泌に異常がないか、分泌はされているが活性を有しないか、あるいは変異型が発現や活性に影響しないか等を推測することができる。また患者の検査結果を照合することで、量的異常 (I型) か質的異常 (II型) か判別することが可能となる。エクソン-イントロン境界部位やイントロン変異によるスプライシング異常ではトランスクリプト解析が必要となる。AT や PC はほぼ肝臓のみでしか発現していないため、末梢血から採取した mRNA では解析が困難である。Human Splicing finder(178) や in vitro splicing assay(179)等の in silico での予測解析が用いられる。

3) 遺伝カウンセリング

回答

遺伝カウンセリングでは十分な情報に基づいた自律的意思決定を支援する。遺伝型とその頻度、浸透率や表限度、誘因等の説明が必要である。未発症バリエント保有者の遺伝学的検査では倫理的配慮を要する。

解説

クライアントが遺伝カウンセリングに来談する理由は多様である。カウンセリングは来談理由、懸念事項、予備知識、理解度等で変化するため、まずはクライアントの話を聴くことが重要である(180, 181)。遺伝学的検査によってEOTと診断された場合は、疾患概要、関連遺伝子、認められたバリエントとクライアントの人種における頻度、遺伝形式、発症要因等を説明する(182)。加えてEOTでは浸透率が低く表現型が多様であることも説明する(182)。子どもに病的バリエントが認められた場合は、新生突然変異(de novo)を除き、両親のどちらかが同一バリエントを保有している確率は50% (1/2) である。家系内のETリスク評価のために、遺伝性素因に関する家族歴の聴取は重要な手がかりとなる(181, 183)。一方で未発症バリエント保有者(特に未成年者)への遺伝学的検査には倫理的配慮を要する(181, 182, 184)。発症予防の困難さ(182)、臨床的有用性(185)、さらには精神的負担を考慮する(186)。遺伝学的検査にて生活習慣を見直す契機になることや、発症時に迅速な受診につながる可能性もある(187, 188)。遺伝カウンセリングでは十分な情報に基づいた自律的意思決定を支援することが重要である。

文献

1. Ishiguro A, Ezinne CC, Michihata N, Nakadate H, Manabe A, Taki M, et al. Pediatric thromboembolism: a national survey in Japan. *Int J Hematol*. 2017;105(1):52-8.
2. Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int*. 2013;55(3):267-71.
3. Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Tanaka K, Matsunaga Y, Kusuda T, et al. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism. *Pediatr Res*. 2016;79(1-1):81-6.
4. Ichiyama M, Inoue H, Ochiai M, Ishimura M, Shiraishi A, Fujiyoshi J, et al. Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency. *J Perinatol*. 2019;39(2):212-9.
5. Hassan HJ, Leonardi A, Chelucci C, Mattia G, Macioce G, Guerriero R, et al. Blood coagulation factors in human embryonic-fetal development: preferential expression of the FVII/tissue factor pathway. *Blood*. 1990;76(6):1158-64.
6. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood*. 1996;88(3):900-6.
7. Uszyński M, Uszyński W, Szymański M. Procoagulants and anticoagulants in fetal blood. A literature survey. *Folia Histochem Cytobiol*. 2009;47(4):545-50.
8. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990;12(1):95-104.
9. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost*. 2006;95(2):362-72.
10. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(8):816-20.
11. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol*. 2016;38 Suppl 1:66-77.
12. Strauss T, Sidlik-Muskatel R, Kenet G. Developmental hemostasis: primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(6):301-4.
13. Klarmann D, Eggert C, Geisen C, Becker S, Seifried E, Klingebiel T, et al. Association of ABO(H) and I blood group system development with von Willebrand factor and Factor VIII plasma levels in children and adolescents. *Transfusion*. 2010;50(7):1571-80.
14. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2008;118(13):1373-82.

15. Kenet G, Limperger V, Shneyder M, Nowak-Gottl U. Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents - What did we learn within the last 20years? *Blood Cells Mol Dis.* 2017;67:18-22.
16. Narang S, Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk factors for umbilical venous catheter-associated thrombosis in very low birth weight infants. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(1):75-9.
17. Haddad H, Lee KS, Higgins A, McMillan D, Price V, El-Naggar W. Routine surveillance ultrasound for the management of central venous catheters in neonates. *J Pediatr.* 2014;164(1):118-22.
18. Rizzi M, Goldenberg N, Bonduel M, Revel-Vilk S, Amankwah E, Albisetti M. Catheter-Related Arterial Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review. *Thromb Haemost.* 2018;118(6):1058-66.
19. Bhat R, Kumar R, Kwon S, Murthy K, Liem RI. Risk Factors for Neonatal Venous and Arterial Thromboembolism in the Neonatal Intensive Care Unit-A Case Control Study. *J Pediatr.* 2018;195:28-32.
20. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood.* 1988;72(5):1651-7.
21. Salonvaara M, Riikonen P, Kekomäki R, Vahtera E, Mahlamäki E, Halonen P, et al. Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(4):F319-23.
22. Saxonhouse MA, Burchfield DJ. The evaluation and management of postnatal thromboses. *J Perinatol.* 2009;29(7):467-78.
23. Itami H, Hara S, Matsumoto M, Imamura S, Kanai R, Nishiyama K, et al. Complement activation associated with ADAMTS13 deficiency may contribute to the characteristic glomerular manifestations in Upshaw-Schulman syndrome. *Thromb Res.* 2018;170:148-55.
24. Yamamura K, Takada H, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, et al. Early progression of atherosclerosis in children with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(10):1783-7.
25. Aborkhees G, Mitchell LG. Predicting risk for recurrence of arterial ischemic stroke in children: thrombophilia as another piece of the puzzle. *Haematologica.* 2019;104(8):1513-4.
26. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-40.
27. Goel R, Josephson CD, Patel EU, Petersen MR, Makhani S, Frank SM, et al. Perioperative Transfusions and Venous Thromboembolism. *Pediatrics.* 2020;145(4).
28. Jaffray J, Branchford B, Goldenberg N, Malvar J, Croteau SE, Silvey M, et al.

- Development of a Risk Model for Pediatric Hospital-Acquired Thrombosis: A Report from the Children's Hospital-Acquired Thrombosis Consortium. *J Pediatr.* 2021;228:252-9.e1.
29. Takeuchi D, Inai K, Shinohara T, Nakanishi T, Park IS. Blood coagulation abnormalities and the usefulness of D-dimer level for detecting intracardiac thrombosis in adult Fontan patients. *Int J Cardiol.* 2016;224:139-44.
 30. Abdelghani E, Cua CL, Giver J, Rodriguez V. Thrombosis Prevention and Anticoagulation Management in the Pediatric Patient with Congenital Heart Disease. *Cardiol Ther.* 2021;10(2):325-48.
 31. Oren H, Devecioğlu O, Ertem M, Vergin C, Kavakli K, Meral A, et al. Analysis of pediatric thrombotic patients in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21(7):573-83.
 32. Watanabe M, Aoki M, Fujiwara T. Thrombotic occlusion of Blalock-Taussig shunt in a patient with unnoticed protein C deficiency. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56(11):544-6.
 33. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):632-7.
 34. Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. *Thromb Res.* 2015;136(6):1110-5.
 35. Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan: Results of a national survey. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(1):198-207.
 36. 平成 27 年度日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「抗リソ脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班. 抗リソ脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン: 南山堂; 2016. ix, 76p p.
 37. 日本生殖医学会. 生殖医療の必修知識: 日本生殖医学会; 2020. 626p p.
 38. Dinarvand P, Moser KA. Protein C Deficiency. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(10):1281-5.
 39. Egami N, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Sonoda M, Ishimura M, et al. Clinical Impact of Heritable Thrombophilia on Neonatal-Onset Thromboembolism: A Nationwide Study in Japan. *J Pediatr.* 2021;238:259-67.e2.
 40. Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Fukushima K, Ishimura M, Torio M, et al. Fetal hydrocephalus and neonatal stroke as the first presentation of protein C deficiency. *Brain Dev.* 2016;38(2):253-6.
 41. Chaireti R, Trönnhagen I, Bremme K, Ranta S. Management and outcomes of newborns at risk for inherited antithrombin deficiency. *J Thromb Haemost.* 2020.
 42. Ichord RN, Benedict SL, Chan AK, Kirkham FJ, Nowak-Göttl U. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. *Arch Dis Child.*

2015;100(2):174-9.

43. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388(10063):3060-73.
44. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-74.
45. Brotschi B, Hug MI, Kretschmar O, Rizzi M, Albisetti M. Incidence and predictors of cardiac catheterisation-related arterial thrombosis in children. *Heart*. 2015;101(12):948-53.
46. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39(9):2644-91.
47. Streif W, Andrew ME. Venous thromboembolic events in pediatric patients. Diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12(6):1283-312, vii.
48. Akagawa D, Motoki N, Hachiya A, Akazawa Y. Transient Q-waves in an infant with asymptomatic myocardial infarction due to Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2019;29(2):231-4.
49. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008;14(6):1229-39.
50. Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, Okada H, Takeshita S, Sakata T, et al. Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 2009;124(1):14-8.
51. Liu W, Yin T, Okuda H, Harada KH, Li Y, Xu B, et al. Protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism, is limited to Japanese. *Thromb Res*. 2013;132(2):314-5.
52. 山本 晃. プロテイン C (PC) 欠乏症. *日本血栓止血学会誌 = The Journal of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis*. 2001;12(2):149-53.
53. Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost*. 2004;2(3):528-30.
54. 石村 匡, 市山 正, 落合 正, 堀田 多, 康 東, 大賀 正. 小児の血栓症 わが国における小児遺伝性血栓症の診断と治療. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2019;55(5):371-5.
55. 白水 優, 市山 正, 石村 匡, 金城 唯, 康 東, 堀田 多, et al. 動脈管瘤に左肺動脈血栓を合併した遺伝性 protein S 欠乏症(PS-Tokushima)の新生児例. *日本産婦人科・新生児血液学会誌*. 2021;31(1):S-39-S-40.
56. Noguchi K, Nakazono E, Tsuda T, Jin X, Sata S, Miya M, et al. Plasma phenotypes of protein S Lys196Glu and protein C Lys193del variants prevalent among young Japanese women. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30(8):393-400.

57. Kinoshita S, Iida H, Inoue S, Watanabe K, Kurihara M, Wada Y, et al. Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. *Clin Biochem.* 2005;38(10):908-15.
58. Ong BC, Zimmerman AA, Zappulla DC, Neufeld EJ, Burrows FA. Prevalence of factor V Leiden in a population of patients with congenital heart disease. *Can J Anaesth.* 1998;45(12):1176-80.
59. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr.* 1998;133(6):770-6.
60. Manlhiot C, Menjak IB, Brandão LR, Gruenwald CE, Schwartz SM, Sivarajan VB, et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation.* 2011;124(14):1511-9.
61. Silvey M, Hall M, Bilynsky E, Carpenter SL. Increasing rates of thrombosis in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Thromb Res.* 2018;162:15-21.
62. Li JS, Yow E, Berezny KY, Rhodes JF, Bokesch PM, Charpie JR, et al. Clinical outcomes of palliative surgery including a systemic-to-pulmonary artery shunt in infants with cyanotic congenital heart disease: does aspirin make a difference? *Circulation.* 2007;116(3):293-7.
63. Cáceres-Lóriga FM, Pérez-López H, Santos-Gracia J, Morlans-Hernandez K. Prosthetic heart valve thrombosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Cardiol.* 2006;110(1):1-6.
64. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):154-64.
65. Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: the Suita Study. *J Thromb Haemost.* 2004;2(6):1012-3.
66. Ohga S, Kang D, Kinjo T, Ochiai M, Doi T, Ishimura M, et al. Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia.* 2013;19(3):378-84.
67. Pelland-Marcotte MC, Tucker C, Klaassen A, Avila ML, Amid A, Amiri N, et al. Outcomes and risk factors of massive and submassive pulmonary embolism in children: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2019;6(3):e144-e53.
68. Giglia T, Bulas D, Sell J, Chamberlain R, Quivers E, Pearson G, et al., editors. Thrombotic complications in a pediatric cardiovascular surgery population: a nine-year experience. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*; 2001: ELSEVIER SCIENCE INC 655 AVENUE OF THE AMERICAS, NEW YORK, NY 10010 USA.

69. Rizzi M, Kroiss S, Kretschmar O, Forster I, Brotschi B, Albisetti M. Long-Term Outcome of Catheter-Related Arterial Thrombosis in Infants with Congenital Heart Disease. *J Pediatr*. 2016;170:181-7.e1.
70. Neki R, Fujita T, Kokame K, Nakanishi I, Waguri M, Imayoshi Y, et al. Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol*. 2011;94(2):150-5.
71. Sekiguchi K, Akiyoshi K, Okazaki N, Yamada H, Suzuki M, Maeda T, et al. PLEDs in an infant with congenital protein C deficiency: a case report. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(5):800-1.
72. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e351S-e418S.
73. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, Gloviczki P, Lohr JM, Lurie F, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg*. 2007;46 Suppl S:4s-24s.
74. Roy M, Turner-Gomes S, Gill G, Way C, Mernagh J, Schmidt B. Accuracy of Doppler echocardiography for the diagnosis of thrombosis associated with umbilical venous catheters. *J Pediatr*. 2002;140(1):131-4.
75. Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH, Spritzer CE, Newman GE, Paine SS, et al. 1992 ARRS Executive Council Award. Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imaging with contrast venography. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161(1):131-9.
76. Callahan MJ, Servaes S, Lee EY, Towbin AJ, Westra SJ, Frush DP. Practice patterns for the use of iodinated i.v. contrast media for pediatric CT studies: a survey of the Society for Pediatric Radiology. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(4):872-9.
77. Hedlund GL. Cerebral sinovenous thrombosis in pediatric practice. *Pediatr Radiol*. 2013;43(2):173-88.
78. Tong KA, Ashwal S, Obenaus A, Nickerson JP, Kido D, Haacke EM. Susceptibility-weighted MR imaging: a review of clinical applications in children. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(1):9-17.
79. D'Andrea A, Conte M, Cavallaro M, Scarafilo R, Riegler L, Cocchia R, et al. Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications. *World J Cardiol*. 2016;8(7):383-400.
80. Khan R, Chan AK, Mondal TK, Paes BA. Patent foramen ovale and stroke in childhood: A systematic review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(4):500-11.
81. Nowak-Gottl U, Janssen V, Manner D, Kenet G. Venous thromboembolism in neonates and children--update 2013. *Thromb Res*. 2013;131 Suppl 1:S39-41.

82. Saranteas T, Alevizou A, Tzoufi M, Panou F, Kostopanagiotou G. Transthoracic echocardiography for the diagnosis of left ventricular thrombosis in the postoperative care unit. *Crit Care*. 2011;15(1):R54.
83. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(1):1-42.
84. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3).
85. Puchalski MD, Lui GK, Miller-Hance WC, Brook MM, Young LT, Bhat A, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination in Children and All Patients with Congenital Heart Disease: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(2):173-215.
86. Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P. Developmental hemostasis: recommendations for laboratories reporting pediatric samples. *J Thromb Haemost*. 2012;10(2):298-300.
87. 門平靖子, 森下英理子. DOAC 療法が先天性血栓性素因に及ぼす影響. *日本血栓止血学会誌*. 2018;29(1):20-7.
88. Branson HE, Katz J, Marble R, Griffin JH. Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet*. 1983;2(8360):1165-8.
89. de Kort EH, Vrancken SL, van Heijst AF, Binkhorst M, Cuppen MP, Brons PP. Long-term subcutaneous protein C replacement in neonatal severe protein C deficiency. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1338-42.
90. Miyata T, Maruyama K, Banno F, Neki R. Thrombophilia in East Asian countries: are there any genetic differences in these countries? *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):25.
91. Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, Murata M, et al. Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med*. 2012;366(25):2390-6.
92. Nogami K, Shinozawa K, Ogiwara K, Matsumoto T, Amano K, Fukutake K, et al. Novel FV mutation (W1920R, FVNara) associated with serious deep vein thrombosis and more potent APC resistance relative to FVLeiden. *Blood*. 2014;123(15):2420-8.
93. Simurda T, Brunclikova M, Asselta R, Caccia S, Zolkova J, Kolkova Z, et al. Genetic Variants in the FGB and FGG Genes Mapping in the Beta and Gamma Nodules of the Fibrinogen Molecule in Congenital Quantitative Fibrinogen Disorders Associated with a

Thrombotic Phenotype. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13).

94. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, et al. Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr.* 2016;171:60-6 e1.
95. Ohga S, Egami N, Ishimura M, Yamamura K, Ochiai M, Kang D. [Diagnosis and management of early-onset thrombophilia/thrombosis: a review]. *Rinsho Ketsueki.* 2020;61(9):1373-81.
96. Sueta D, Ito M, Uchiba M, Sakamoto K, Yamamoto E, Izumiya Y, et al. A case of pulmonary thromboembolism due to coagulation factor V Leiden in Japan ~ usefulness of next generation sequencing~. *Thromb J.* 2017;15:8.
97. Lee EJ, Dykas DJ, Leavitt AD, Camire RM, Ebberink E, García de Frutos P, et al. Whole-exome sequencing in evaluation of patients with venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2017;1(16):1224-37.
98. Desch KC, Ozel AB, Halvorsen M, Jacobi PM, Golden K, Underwood M, et al. Whole-exome sequencing identifies rare variants in STAB2 associated with venous thromboembolic disease. *Blood.* 2020;136(5):533-41.
99. Ogiwara K, Nogami K, Mizumachi K, Nakagawa T, Noda N, Ohga S, et al. Hemostatic assessment of combined anticoagulant therapy using warfarin and prothrombin complex concentrates in a case of severe protein C deficiency. *Int J Hematol.* 2019;109(6):650-6.
100. Matsunami M, Fukuda A, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Hirata Y, et al. Living donor domino liver transplantation using a maple syrup urine disease donor: A case series of three children - The first report from Japan. *Pediatr Transplant.* 2016;20(5):633-9.
101. Alameddine R, Nassabein R, Le Gal G, Sié P, Mullier F, Blais N. Diagnosis and management of congenital thrombophilia in the era of direct oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2020;185:72-7.
102. Watanabe K, Arakawa Y, Yanagi M, Isobe K, Mori M, Koh K. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban: A case report. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(6):e27686.
103. Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(3).
104. Albertsen IE, Nielsen PB, Sogaard M, Goldhaber SZ, Overvad TF, Rasmussen LH, et al. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: A Danish Nationwide Cohort Study. *Am J Med.* 2018;131(9):1067-74.e4.
105. Islabão AG, Trindade VC, da Mota LMH, Andrade DCO, Silva CA. Managing Antiphospholipid Syndrome in Children and Adolescents: Current and Future Prospects. *Paediatr Drugs.* 2022;24(1):13-27.
106. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and

Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21).

107. Inoue K, Arakawa Y, Noguchi J, Irikura T, Watakabe M, Hiraki T, et al. Successful perioperative management using prothrombin complex concentrates in patients with severe congenital protein C deficiency. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(1):e29380.
108. Kroiss S, Albisetti M. Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency. *Biologics: targets & therapy.* 2010;4:51.
109. Knoebel PN. Severe congenital protein C deficiency: the use of protein C concentrates (human) as replacement therapy for life-threatening blood-clotting complications. *Biologics: targets & therapy.* 2008;2(2):285.
110. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schünemann HJ, Gutterman DD, Lewis SZ. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):48s-52s.
111. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018;2(22):3198-225.
112. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3292-316.
113. 大賀正一, 江上直樹, 石村匡崇, 山村健一郎, 落合正行, 康東天. 早発型血栓症の遺伝性素因—診断と治療管理の課題—. *臨床血液.* 2020;61(9):1373-81.
114. Bertolotti L, Benhamou Y, Béjot Y, Marechaux S, Cheggour S, Aleil B, et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev.* 2018;32(4):272-9.
115. 朝倉 英. 臨床に直結する血栓止血学. 改訂 2 版 ed: 中外医学社; 2018. v, 687p p.
116. Pabinger I, Thaler J. How I treat patients with hereditary antithrombin deficiency. *Blood.* 2019;134(26):2346-53.
117. Bhoelan BS, Mulder R, Lukens MV, Meijer K. Direct Oral Anticoagulants in Antithrombin Deficiency: Initial Experience in a Single Center. *Thromb Haemost.* 2021;121(2):242-5.
118. ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia.* 2008;14(6):1222-8.
119. Schellongowski P, Bauer E, Holzinger U, Staudinger T, Frass M, Laczika K, et al. Treatment of adult patients with sepsis-induced coagulopathy and purpura fulminans using a plasma-derived protein C concentrate (Ceprotin). *Vox Sang.* 2006;90(4):294-301.

120. White B, Perry D. Acquired antithrombin deficiency in sepsis. *Br J Haematol.* 2001;112(1):26-31.
121. Zwicker JI, Wang TF, DeAngelo DJ, Lauw MN, Connors JM, Falanga A, et al. The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: Guidance from the SSC on Hemostasis and Malignancy of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):278-84.
122. Di Minno MN, Ambrosino P, Ageno W, Rosendaal F, Di Minno G, Dentali F. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res.* 2015;135(5):923-32.
123. Greiner J, Schrappe M, Claviez A, Zimmermann M, Niemeyer C, Kolb R, et al. THROMBOTECT - a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Haematologica.* 2019;104(4):756-65.
124. Thom K, Lensing AWA, Nurmeev I, Bajolle F, Bonnet D, Kenet G, et al. Safety and efficacy of anticoagulant therapy in pediatric catheter-related venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVC-VTE). *Blood Adv.* 2020;4(19):4632-9.
125. Goldenberg NA, Kittelson JM, Abshire TC, Bonaca M, Casella JF, Dale RA, et al. Effect of Anticoagulant Therapy for 6 Weeks vs 3 Months on Recurrence and Bleeding Events in Patients Younger Than 21 Years of Age With Provoked Venous Thromboembolism: The Kids-DOTT Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2022;327(2):129-37.
126. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
127. Newall F, Barnes C, Savoia H, Campbell J, Monagle P. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics.* 2003;112(5):e386.
128. Clark HH, Ballester L, Whitworth H, Raffini L, Witmer C. Prevention of recurrent thrombotic events in children with central venous catheter-associated venous thrombosis. *Blood.* 2022;139(3):452-60.
129. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(1):e18-e27.
130. Manco-Johnson MJ, Bomgaars L, Palascak J, Shapiro A, Geil J, Fritsch S, et al. Efficacy and safety of protein C concentrate to treat purpura fulminans and thromboembolic events in severe congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost.* 2016;116(1):58-68.
131. 吉田正司, 康勝好, 渡邊健太郎, 川上領太, 柳将人, 板橋寿和, et al. 重症先天性プロテ

- イン C 欠損症患者への PPSB®-HT の有用性. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2018;55(2):204-7.
132. van Boven HH, Vandenbroucke JP, Westendorp RG, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost.* 1997;77(3):452-5.
133. 辻肇. 先天性アンチトロンビン III (AT III) 欠損症. 日本血栓止血学会誌. 2001;12(1):74-7.
134. Newall F, Branchford B, Male C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):196-208.
135. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2019;17(4):645-56.
136. Undas A, Goralczyk T. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with severe inherited thrombophilia: a series of 33 patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(6):438-42.
137. Menon N, Sarode R, Zia A. Rivaroxaban dose adjustment using thrombin generation in severe congenital protein C deficiency and warfarin-induced skin necrosis. *Blood Adv.* 2018;2(2):142-5.
138. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:715878.
139. Ohmori T. Advances in gene therapy for hemophilia: basis, current status, and future perspectives. *Int J Hematol.* 2020;111(1):31-41.
140. 宮田敏行, 水口純, 鈴木敦夫, 小嶋哲人. プロテイン C/プロテイン S の基礎. 日本血栓止血学会誌. 2014;25(1):40-7.
141. 秋田展幸, 鈴木宏治, 林辰弥. アンチトロンビンの構造と機能. 日本血栓止血学会誌. 2014;25(1):23-32.
142. Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, Kaczmarek R. A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia. *Mol Ther.* 2020;28(4):997-1015.
143. 石黒 精, 坂本 淳, 阪本 靖, 福田 晃, 末延 聡, 笠原 群. 遺伝性プロテイン C 欠乏症における肝移植の展望. 日本産婦人科・新生児血液学会誌. 2022;31(2):41-6.
144. Matsunami M, Ishiguro A, Fukuda A, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, et al. Successful living domino liver transplantation in a child with protein C deficiency. *Pediatr Transplant.* 2015;19(3):E70-4.
145. Sakamoto A, Ishiguro A, Fukuda A, Sakamoto S, Suenobu SI, Matsumoto T, et al. Liver transplantation for congenital protein C deficiency with initial poor graft function: a case report with literature review. *Int J Hematol.* 2021;114(1):141-5.

146. Kasai M, Matsunami M, Terashima H, Fukuda A, Kasahara M, Kubota M. Improvement of Symptomatic West Syndrome in a Child with Protein C Deficiency following Liver Transplantation. *Journal of the International Child Neurology Association*. 2018.
147. Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, et al. Hepatocyte transplantation using a living donor reduced graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. *Liver Transpl*. 2014;20(3):391-3.
148. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Jacobson LJ, Marlar RA. Severe neonatal protein C deficiency: prevalence and thrombotic risk. *J Pediatr*. 1991;119(5):793-8.
149. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Report on the diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the ICTH-Subcommittee on Protein C and Protein S. *Thromb Haemost*. 1989;61(3):529-31.
150. Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumrit A, Marlar RA, Manco-Johnson MJ, Jacobson LJ, et al. Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J Pediatr*. 1990;117(5):750-3.
151. Mahasandana C, Suvatte V, Marlar RA, Manco-Johnson MJ, Jacobson LJ, Hathaway WE. Neonatal purpura fulminans associated with homozygous protein S deficiency. *Lancet*. 1990;335(8680):61-2.
152. Vigano D'Angelo S, Comp PC, Esmon CT, D'Angelo A. Relationship between protein C antigen and anticoagulant activity during oral anticoagulation and in selected disease states. *J Clin Invest*. 1986;77(2):416-25.
153. Cannata G, Mariotti Zani E, Argentiero A, Caminiti C, Perrone S, Esposito S. TEG[®] and ROTEM[®] Traces: Clinical Applications of Viscoelastic Coagulation Monitoring in Neonatal Intensive Care Unit. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9).
154. Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, Tang LV. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing: observations on NICE guideline [NG158]. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(08):1143-6.
155. 伊藤正明, 池田正孝, 石橋宏之. 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). or.jp/guideline/pdf/(2020 年 2 月 26 日検索). 2018.
156. Biss TT, Brandão LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical probability score and D-dimer estimation lack utility in the diagnosis of childhood pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1633-8.
157. Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1081-8.

158. Kumano O, Akatsuchi K, Amiral J. Updates on Anticoagulation and Laboratory Tools for Therapy Monitoring of Heparin, Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants. *Biomedicines*. 2021;9(3).
159. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349(7):631-9.
160. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the Subcommittee on Protein C and Protein S, International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *J Pediatr*. 1989;114(4 Pt 1):528-34.
161. John JB, Cron SG, Kung GC, Mott AR. Intracardiac thrombi in pediatric patients: presentation profiles and clinical outcomes. *Pediatr Cardiol*. 2007;28(3):213-20.
162. Choi SH, Jeong SI, Yang JH, Kang IS, Jun TG, Lee HJ, et al. A single-center experience with intracardiac thrombosis in children with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(2):264-9.
163. Firdouse M, Agarwal A, Chan AK, Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients: a literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(5):484-92.
164. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):589-90.
165. Chittithavorn V, Duangpakdee P, Rergkliang C, Pruekprasert N. Risk factors for in-hospital shunt thrombosis and mortality in patients weighing less than 3 kg with functionally univentricular heart undergoing a modified Blalock-Taussig shunt. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;25(3):407-13.
166. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1193-200.
167. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost*. 1999;81(2):198-202.
168. Tormene D, Campello E, Simion C, Turatti G, Marobin M, Radu CM, et al. Incidence of VTE in asymptomatic children with deficiencies of antithrombin, protein C, and protein S: a

- prospective cohort study. *Blood Adv.* 2020;4(21):5442-8.
169. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol.* 2011;154(2):196-207.
170. Sanson BJ, Simioni P, Tormene D, Moia M, Friederich PW, Huisman MV, et al. The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C, or protein S: a prospective cohort study. *Blood.* 1999;94(11):3702-6.
171. Langlois NJ, Wells PS. Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. *Thromb Haemost.* 2003;90(1):17-26.
172. Hellmann EA, Leslie ND, Moll S. Knowledge and educational needs of individuals with the factor V Leiden mutation. *J Thromb Haemost.* 2003;1(11):2335-9.
173. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *Bmj.* 2014;349:g4387.
174. Varga EA, Kujovich JL. Management of inherited thrombophilia: guide for genetics professionals. *Clin Genet.* 2012;81(1):7-17.
175. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
176. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods.* 2010;7(4):248-9.
177. Ng PC, Henikoff S. Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res.* 2001;11(5):863-74.
178. Desmet FO, Hamroun D, Lalande M, Collod-Bérout G, Claustres M, Bérout C. Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(9):e67.
179. Tamura S, Hashimoto E, Suzuki N, Kakihara M, Odaira K, Hattori Y, et al. Molecular basis of SERPINC1 mutations in Japanese patients with antithrombin deficiency. *Thromb Res.* 2019;178:159-70.
180. 関沢 明, 佐村 修, 四元 淳. 周産期遺伝カウンセリングマニュアル. 改訂3版 ed: 中外医学社; 2020. 216p p.
181. Varga EA. Genetic counseling for inherited thrombophilias. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;25(1):6-9.
182. Varga E. Inherited thrombophilia: key points for genetic counseling. *J Genet Couns.* 2007;16(3):261-77.
183. Uhlmann WR. A guide to genetic counseling. 2nd ed ed: CTI : Cram101; 2012. [169]

p. p.

184. Brenner BR, Nowak-Göttl U, Kosch A, Manco-Johnson M, Laposata M. Diagnostic studies for thrombophilia in women on hormonal therapy and during pregnancy, and in children. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(11):1296-303.
185. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23(8):1381-90.
186. Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, De Borgie CA, Middeldorp S. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1099-104.
187. Saukko PM, Richards SH, Shepherd MH, Campbell JL. Are genetic tests exceptional? Lessons from a qualitative study on thrombophilia. *Soc Sci Med.* 2006;63(7):1947-59.
188. Bank I, Scavenius MP, Büller HR, Middeldorp S. Social aspects of genetic testing for factor V Leiden mutation in healthy individuals and their importance for daily practice. *Thromb Res.* 2004;113(1):7-12.