

その他

平成17年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
血液凝固異常症に関する調査研究班

第2回班会議

日時：平成18年2月1日（水）午前9時30分～4時30分終了予定

場所：慶應義塾大学医学部新棟11F 中会議室

プログラム

抄録集

主任研究者 池田 康夫

平成17年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

血液凝固異常症に関する調査研究班

第2回班会議

日時：平成18年2月1日（水）午前9時30分～4時30分終了予定

場所：慶應義塾大学医学部新棟 11F 中会議室

プログラム

(サブグループ総括報告:20分 各個人研究:15分 討論含む)

9：30～ 主任研究者 挨拶 池田康夫

9：40～ 特発性血栓症研究班 ... 総括報告 宮田敏行

サブグループリーダー：宮田敏行 国立循環器病センター研究所

班 員：小嶋哲人 名古屋大学医学部

坂田洋一 自治医科大学

辻 肇 京都府立医科大学

村田 満 慶應義塾大学医学部

川崎富夫 大阪大学医学部

研究協力者：猪子英俊 東海大学医学部

特別協力者：杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部（疫学班）

10：00～ TMA研究班 ... 総括報告 藤村吉博

サブグループリーダー：藤村吉博 奈良県立医科大学

班 員：宮田敏行 国立循環器病センター研究所

村田 満 慶應義塾大学医学部

和田英夫 三重大学医学部

特別協力者：杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部（疫学班）

10：20～ ITP研究班 ... 総括報告 藤村欣吾

サブグループリーダー：藤村欣吾 広島国際大学薬学部

班 員：桑名正隆 慶應義塾大学医学部

倉田義之 大阪大学医学部

研究協力者：藤沢康司 慈恵会医科大学

降旗謙一 エスアールエル

野村昌作 岸和田市民病院

特別協力者：杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部（疫学班）

10：40～ 静脈血栓塞栓症研究班 ... 総括報告 小林隆夫

サブグループリーダー：小林隆夫 信州大学医学区部

班 員：中野尅 三重大学医学部

研究協力者：榛沢 和彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科

佐久間 聖仁 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学

黒岩 政之 国立病院機構相模原病院麻酔科

中村 真潮 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

11:00~12:15

特発性血栓症班員報告：

宮田敏行「一般人口におけるプロテインS K196E 変異とプロテインS 活性値との関連」

川崎富夫「日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略—診療と訴訟とガイドライン—」

窓岩清治（坂田洋一）「敗血症 DIC における臓器障害と ADAMTS-13 と PAI-1 の関わり」

小嶋哲人「変異型プロテインS 分子の発現解析」

村田 満 「高ホモシステイン血症への介入によるテイラーメード DVT 予防」

12:15~13:00 昼休み

13:00~13:45

TMA 班員報告：

松本雅則（藤村吉博）「肝疾患における ADAMTS13 動態解析」

小亀浩市（宮田敏行）「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）モデルマウスの作製と解析」

和田英夫「TTP、TMA における全自動測定器機による FRC（破碎赤血球）、RP（網状血小板）の測定、ADAMTS13 値の評価」

13:45~14:45

静脈血栓塞栓症研究班員報告：

佐久間 聖仁「新潟中越地震後の肺塞栓症発症症例の検討」

榛沢 和彦「新潟県中越地震における深部静脈血栓症/肺塞栓症：エコー診療による検討」

黒岩 政之「本邦の周術期肺塞栓症発症頻度とその特徴—2002年から2004年日本麻酔科学会アンケート調査」

中村 真潮「日本の精神科病棟入院患者における肺血栓塞栓症に関する検討—第1報：発生率に関する調査結果」

14:45~15:10 休憩

15:10~16:10

ITP 班員報告：

藤村欣吾「難治性 ITP の実態調査（中間報告）」

桑名正隆「ITP 患者における抗血小板自己抗体産生機序の解明」

倉田義之「臨床個人調査票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査（平成15年度）」

降旗謙一「発性血小板減少性紫斑病に関する新検査の検討」

16:10~16:25

疫学班員報告： 杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部

終了

特発性血栓症研究班

サブグループ研究報告

班員 宮田敏行* 国立循環器病センター研究所 (*グループリーダー)
坂田洋一 自治医科大学
小嶋哲人 名古屋大学医学部
村田 満 慶應義塾大学医学部
川崎富夫 大阪大学医学部
研究協力者
辻 肇 京都府立医科大学

研究要旨

静脈血栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、血栓症発症の予知、及び、予防のための方策を検討することを目的とする。この目的のため、静脈血栓症の治療と予防に関するアンケート調査を行うとともに、多施設共同で静脈血栓症患者を大規模に収集し、候補遺伝子アプローチおよびゲノム網羅的アプローチを用いて遺伝子解析を行う。

研究項目と役割分担

日本人の血栓症の背景に関する調査研究

- (1) ゲノム網羅的手法を用いた日本人の静脈血栓症の遺伝的背景に関する調査研究：村田
- (2) 候補遺伝子アプローチを用いた日本人の静脈血栓症の遺伝的背景に関する調査研究：宮田
- (3) 日本人の静脈血栓症におけるプロテイン S 徳島変異に関する調査研究：宮田
- (4) 日本人でのプロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの欠乏症の遺伝子変異の調査研究：小嶋
- (5) がん患者の PAI-1 レベルと血栓発症に関する調査研究：坂田
- (6) 第一期池田班の成果の英文誌への発表：全員

日本人の静脈血栓症の治療に関する調査研究

- (1) ヘパリン自己注射の実態調査：辻、小嶋、班員全員、小林
- (2) 我が国における深部静脈血栓症後のワーファリン治療の実態調査：坂田
- (3) 静脈血栓塞栓症の予防・診断・治療ガイドライン（阪大）の完成：川崎

TMA 研究班

サブグループ研究報告

班員： 藤村吉博* 奈良県立医科大学 (*グループリーダー)
宮田敏行 国立循環器病センター
村田 満 慶應義塾大学医学部
和田英夫 三重大学医学部

昨年、本班は血栓性微小血管障害症(TMA)研究班と改称した。これは共に血液難病である血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)と溶血性尿毒症症候群(HUS)は臨床的には不可分で、病態としてTMAのカテゴリーに入るからである。

このTMA研究班は2つの基軸から成り立っている。一つは、藤村班員の所属施設(奈良医大輸血部)で、同HPを介して集積されたTMA患者の「臨床症状とADAMTS13活性の対比解析」である。過去8年間に延べ一万件を超える検体についてADAMTS13活性を古典的VWFマルチマー法にて測定し、TMAとして登録された患者が632例いる(平成17年11月末)。この膨大な集積資料から、(1)本来TMAには「禁忌」であるべき血小板輸血が確定診断前に行われ、致死的副作用を生じた多数例(論文未発表)、そして女性の場合、(2)幼小児期に血小板減少のエピソードがあり、ITPまたはEvans症候群を疑診されたが、確定診断がされないままに成人し、妊娠を契機にTTP発症、流産、妊娠中毒などを示し、これをきっかけに先天性TTP(Upshaw-Schulman症候群, USS)である事が発見された症例が8例(5家系)ある(ASH, 2005)。これらUSSのADAMTS13遺伝子解析は宮田班員により実施された。この観察の延長で、宮田班員はADAMTS13遺伝子KOマウスを作成し、その基本となる潜在的血栓素質を示した(Blood, in press, 2006)。もう一つは和田班員によってTMAの仮診断基準作成の後、全国の医療機関に患者実態について第一次アンケート調査が、またその後大規模アンケート調査が東邦大学のグループにより実施され、それらの集積データは現在解析中である。

一方、宮田班員らのグループは前年度ADAMTS13で切断される最小限のVWF基質を同定し、これをGST-VWF73-Hisと命名してBlood(2004)に報告している。その後、このVWF73に蛍光基を導入したFRETs-VWF73を確立し、ADAMTS13活性の測定迅速化を計った(Br J Hematol, 2005)。最近、藤村班員らはより汎用性のある同活性測定ELISA

を完成した。これは ADAMTS13 切断による VWF-A2 ドメインの Tyr1605 を特異的に認識するモノクローナル抗体の作成を通じて完成された (Transfusion, in press, 2006)。これらアッセイの普及は TMA の診断のみならず、血小板輸血による致死的輸血副作用の防止に貢献すると考えられる。また村田班員は後天性 TTP の ADAMTS13 遺伝子解析を通じ、後天性の血栓症での ADAMTS13 遺伝子を含めて SNP の関与を検討している。

さらに藤村班員らは、ADAMTS13 モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検討で、ADAMTS13 の産生細胞が肝星細胞であることを明らかにした (Blood, 2005)。さらに、慢性肝疾患の病状進展に伴い ADAMTS13 活性が低下することを示した (論文未発表)。平行して、アルコール性肝疾患と生体部分肝移植症例での ADAMTS13 動態について検討し、前者では重症例で同活性が著減する事 (Alcohol Clin Exp Res, 2005 and 2006)、また後者では移植直後一早期にやはり同活性が著減する事を 3 例で観察し、同手術の重篤合併症である術後血栓症には VWF/ADAMTS13 が関与している事を示した (Liver Transplant, in press, 2006)。因に、これら 3 例の移植で、いずれも術後血小板減少が見られたが、血小板輸血は皆無で、血漿輸血のみで対応可能であった。このように臨床的に極めて重要な ADAMTS13 の活性測定がすみやかに保険医療として認められるよう、本研究班はそのエビデンスを提供したい。

MEMO

ITP 研究班

サブグループ研究報告

班員：藤村 欣吾* 広島国際大学薬学部 病態薬物治療学講座 (*グループリーダー)
桑名 正隆 慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所
倉田 義之 大阪大学医学部附属病院 輸血部

研究協力者

藤沢 康司 東京慈恵会医科大学 小児科
降旗 謙一 エスアールエル
野村 昌作 岸和田市民病院

目的：ITP の診断、治療に関するガイドラインの作成と疫学的調査、病態研究を行い新たな治療法を模索する。

平成 17 年度の目標：前研究班で行った研究事業を拡大、検証するシステムの構築

- 1) 作成した新たな特異性の高い ITP 診断基準の普及
- 2) 提案した ITP 治療ガイドラインの普及
- 3) 21 世紀の本邦における ITP の疫学調査

結果：1) 診断基準の普及に関しては今回の診断基準項目に含まれている特殊検査がネックになる。従ってこれを全国的に普及するためには検査の中央化が必要で現在 SRL と慶応大学との間で検査方法を一致させ、検査成績の精度管理を検討中である。この点を広く確認するため、また検体輸送の影響を検討するために広島、大阪、東京で検体を選定し SRL、慶応大学両者へ発送し検査の信憑性を確認するシステムを作成中である。

2) 治療ガイドラインについてはピロリ除菌療法がすでに暗黙の了解の基に行われており、今後は本治療ガイドラインの有用性に関する検証を行う事を計画している。また本ガイドラインに難治症例に関しての知見を新たなものにするために今回難治性 ITP の実態調査を開始した。これに基づいて次年度に向けて新たな治療を提案したい。

3) 本邦における ITP の疫学調査は約 30 年前に遡る。この間の人口構成や疾病構造の変化、医療内容の変化により今後の ITP 治療、QOL の改善には新たな疫学的情報が必要である。今回 ITP の特定疾患調査表が全国レベルで閲覧可能となったのを機に最近の実情を中間的ではあるがまとめることが出来た。

以上の詳細は班員、研究協力者から報告して頂く予定である。

結論：本年度に計画した目標はほぼ達成されつつあると思われます。これを全国的に進めるためには診断基準や治療ガイドラインにある検査、治療項目の速やかな保健適応が必要である。

以上の結果から本邦における難治性 ITP の実態を把握するには適切な母集団が登録されたと思われる。しかし難治性 ITP の定義の解釈の問題や厳しい定義のため、或いはピロリ菌除菌の効果など、種々の要因が考えられるが、従来示されていた難治性 ITP の頻度より低い傾向が明らかとなった。今後は難治例の病態や死亡例について 2 次調査により実態を明らかにする予定である。

MEMO

深部静脈血栓症/肺塞栓症グループ

サブグループ 研究報告

小林 隆夫* 信州大学医学部保健学科 (*グループリーダー)

中野 赴 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

深部静脈血栓症/肺塞栓症は、欧米では3大循環器疾患に数えられる非常に頻度の高い疾患であり、特に手術後や出産後、骨折後、あるいは急性内科疾患の入院患者に多発して不幸な転帰をとる。一方、わが国においては発生頻度の少ない疾患としてこれまで重要視されて来なかったが、生活習慣の欧米化や社会の高齢化、さらには手術を含めた医療処置の複雑化に伴い、その発生数は急激に増加している。この結果、本症は入院患者の突然死の原因として、医療界ばかりでなく社会的にも非常に注目を集める疾患となっている。

本グループでは、1)新潟県中越地震後の肺塞栓症例の調査、2)新潟県中越地震後に発生した深部静脈血栓症のエコー診による調査、3)わが国の周術期肺塞栓症発症頻度の調査、4)わが国の精神科病棟入院患者における肺塞栓症の調査を行った。

その結果、1)地震発生後に院外発症した肺塞栓症は10例で、このうち初期の1週間以内に5%以上の住民が避難所生活を送った地区での発症は7例(全例車中泊)と多く、女性と共に肺塞栓症発症の独立した危険因子であった。2)震災1週間後では車中泊避難者の約30%に下腿静脈血栓を認め、時間経過と共に血栓陽性率は低下したが、半年後でも10%以下にはならず、新たなDVTも認めた。治療を受けていない方は慢性反復性のDVTに移行している可能性がある。3)日本麻酔科学会全会員施設を対象にアンケート調査を行ったところ、周術期肺塞栓症の発症頻度は2002年から2003年にかけて4.41-4.76(1万症例対)であったが、2004年には3.62人(同)に減少した。周術期予防の効果の可能性が示唆された。4)精神科を標榜する2,432病院に対してアンケート調査を行い、806病院から回答を得た。その結果、2004年の精神科入院患者一人当たりの肺塞栓症の発生率は0.043%で、周術期の発症頻度と同等であった。精神科でも早急に予防対策を講じる必要がある。

一般人口におけるプロテイン S K196E 変異とプロテイン S 活性値との関連
国立循環器病センター研究所 宮田敏行

共同研究者： 木村利奈、阪田敏幸、岡本章、小久保喜弘、
岡山明、友池仁暢、本田繁則（国立循環器病センター）

平成14-16年度の本研究班で、日本人一般住民において1.8%と高率に検出されるプロテイン S K196E 変異（成熟型プロテイン S のアミノ酸番号表記では K155E）が静脈血栓症患者ではより高頻度（9.3%）に検出され、日本人における静脈血栓症の危険因子であると報告した（Blood, February issue, 2006）。プロテイン S K196E 変異を有するヘテロ接合体の血中プロテイン S 活性は低値を示すことが知られている。本年度は、血中のプロテイン S 活性を測定することにより、K196E 変異ヘテロ接合体やホモ接合体を検出できるかどうかを検討した。

一般住民 1866 人を対象に K196E 変異とプロテイン S 活性（Staclot protein S による）を求めた。その結果、1866 人中 34 人が K196E 変異ヘテロ接合体であり（1.85%）、ホモ接合体は含まれなかった。K196E 変異を持つ群のプロテイン S 活性の平均値±SD は $71.9 \pm 17.6\%$ 、持たない群では $87.9 \pm 19.8\%$ であり（ $p < 0.0001$ ）、K196E 変異を持つ群のプロテイン S 活性は変異を持たない群に比べ低かった。1866 人のプロテイン S 活性値のヒストグラムは、ほぼ正規分布を示した。K196E 変異を持つヘテロ接合体は、必ずしも活性の低い区域に集積していなかった。同様にプラスミノーゲン活性の分布をみたところ、プラスミノーゲン活性の低下を伴う A620T 変異を持つヘテロ接合体は、ヒストグラム上で活性低値を示す区域に高度に集積していた。

これらの結果から、プロテイン S 活性は K196E 変異以外の生理的もしくは遺伝的要因により影響を受けやすいことが明らかとなった。プロテイン S 活性の測定により K196E 変異を持つか否かを予測することは困難であると考えられ、遺伝子解析等により K196E 変異を検出することが重要であると考えられた。

日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略

—診療と訴訟とガイドライン—

川崎 富夫 大阪大学医学部

2003年12月から大阪大学病院独自の血栓症予防・診断・治療ガイドラインを運用した結果、これまで院内発症とされた症例の多くは、入院時にすでに発症していた症例であることを始めて明らかにした。2004年に肺塞栓症研究会と日本循環器学会から出されたガイドラインはいずれも日本のエビデンスに乏しいにも関わらず、表面的な解決が急がれ入院中発症の危険性のみがことさら取り上げられたために、社会的に管理責任を問う訴訟の増加と医療への信頼の失墜を招いた。さらに様々な混乱の中で、その患者には適応が無い弾力ストッキングがルーチンに使用されるなど過剰な予防手段がとられ全く無駄な医療費が増加している現状がある。現在改めて臨床診察から得られるメッセージを正確に解釈し、より正しい情報を社会に広め、医療の信頼性を高めるべき段階に来ていると考えられる。本研究では、大阪大学病院のガイドライン実施結果に基づいて、今後の診療とガイドラインのあるべき姿について、特に肺塞栓症に関わる社会不安と訴訟問題の解決に向けた方向性を示したい。

敗血症 DIC における臓器障害と ADAMTS-13 と PAI-1 の関わり

○窓岩清治、小野智子、三室 淳、坂田洋一

自治医科大学医学部分子病態治療研究センター分子病態研究部

敗血症に併発する DIC (敗血症 DIC) は、微小血栓に起因する虚血性障害により多臓器不全を高頻度に合併する予後不良な病態である。本研究では、敗血症 DIC における止血栓の形成と血栓溶解の制御機序と、臓器障害の進展について検討した。止血栓の溶解を制御する PAI-1 は、非敗血症 DIC 群と比較して敗血症 DIC 群において有意に高値であり、血漿 PAI-1 値が血漿フィブリノゲン値と正相関、D-dimer 値と負相関を示した。敗血症 DIC 症例のうち、血漿 PAI-1 値が 90ng/mL 以上の群は、30ng/mL 未満の群に比較して臓器障害スコアが有意に高く、DIC 診断後 28 日目の死亡率も有意に高値であった。多変量解析により、血漿 PAI-1 値が敗血症 DIC における独立した危険因子であることを明らかにした (HR=1.012, 95%CI=1.003-1.020, p=0.008)。DIC の微小血栓形成に vWF 切断酵素 (ADAMTS-13) の欠乏病態が関与しているが、敗血症 DIC 症例では、ADAMTS-13 抗原量に比して活性値が低下する症例群 (ADAMTS-13 比活性低下群) が存在する。さらに敗血症 DIC では、低分子サイズの ADAMTS-13 が存在し、このフラグメントが白血球エラスターゼ (GE) による ADAMTS-13 の分解物に相当すること、および ADAMTS-13 と白血球エラスターゼ分画フィブリン分解産物 (GE-XDP) には有意な負の相関があることから、GE による ADAMTS-13 の分解が、敗血症 DIC の病態の進展に関与していることが明らかとなった。また ADAMTS-13 活性が 20%未満の群では、20%以上の群と比較して、急性腎機能障害の合併率 (41.2% vs 15.4%, p<0.05) および血清クレアチニン値活性 (1.81 ± 1.70 mg/dL vs 0.95 ± 0.76 mg/dL, p<0.01) が有意に高かった。これらのことから、敗血症 DIC における PAI-1 の高値と ADAMTS-13 の二次的低下が、臓器障害の進展に深く関与することが示唆された。

変異型プロテイン S 分子の発現解析

名古屋大学医学部 小嶋 哲人

A. 研究目的

先天性血栓性素因であるプロテイン S (PS) 欠損症 4 症例についてそれぞれの発症分子機構を解明することを目的に、各 PS α 遺伝子解析を行うとともに、同定した変異型 PS 分子の発現動態の検討、ならびにその機能解析を行った。

B. 研究方法

インフォームドコンセントを得た後、血栓症を発症し PS 欠損症と診断された患者末梢血白血球 DNA を抽出。各 PS α 遺伝子の全エクソンをイントロンとの境界領域を含め PCR 増幅、ダイレクトシーケンス法にて塩基配列を解析した。各同定変異を野生型 PS 発現ベクターに導入した後、COS-1 培養細胞での一過性発現実験および 35S-Met/Cys によるパルスチェイス解析を行った。また、変異型 PS 分子の APC 補酵素活性をスタクロット PS 測定キットにて測定した。なお、本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

塩基配列解析の結果、C80Y、R314H、R275C を各 1 症例に、P375Q と D455Y (同アレル上に存在) を同一症例に同定した。各変異型 PS の一過性発現培養上清中の抗原量を ELISA にて測定した結果、野生型 PS に比べて各分泌量は R314H (33%)、C80Y (44%)、P375Q+D455Y (50%)、R275C (72%) の順に低下していた。また、パルスチェイス解析による 8 時間後培養上清中分泌量も同様の結果であった。一方、各変異型 PS の APC 補酵素活性は R314H、P375Q+D455Y では野生型と同程度であったが、R275C では中等度、C80Y では著しい低下を認めた。

D. 考察

先天性 PS 欠損症 4 症例の PS α 遺伝子解析の結果、計 5 種のミスセンス変異を同定した。発現実験および機能解析の結果より、C80Y 変異は発現量低下かつ APC 補酵素活性が著しく低下すること、R314H 変異では APC 補酵素活性は正常であったが発現量が著減すること、R275C 変異は発現量の軽度低下かつ APC 補酵素活性が低下すること、さらに P375Q 変異・D455Y 変異合併例は両変異ともに APC 補酵素活性は正常だが D455Y 変異により発現量が低下することが、それぞれの PS 欠損症の原因と考えられた。

高ホモシステイン血症への介入によるテイラーメイド DVT 予防

慶應義塾大学医学部臨床検査医学 村田 満

深部静脈血栓症 (DVT)の危険因子として protein S 欠損症、protein C 欠損症、antithrombin 欠損症などのほか、欧米では factor V Leiden、prothrombin G20210A 変異等が知られている。高ホモシステイン血症は内皮細胞傷害、凝固の活性化を通じて DVT の発症に関連するとされ、疫学的にも DVT の危険因子であるとの報告が見られる。軽度の高ホモシステイン血症はメチレンテトラヒドロ葉酸 (MTHFR) の C677T 変異など先天的な要因に加え、食習慣の影響が大きい。特に変異を有する個体では葉酸摂取不足により軽度の高ホモシステイン血症を来しやすい。C677T 変異のアリル頻度には大きな人種差が知られており、日本人のアリル頻度は 30%以上と世界中でも比較的高い部類に属する。そこで血漿総ホモシステイン濃度(tHcy)に対する介入効果に対し MTHFR 多型が影響を与えるか否かを調べることにより、DVT 予防における葉酸摂取の効果を、多型ごとに評価することの有用性を調べた。試験はボランティアの健常男性を対象とした MTHFR 遺伝子 C677T 多型で層別化した二重盲検プラセボ使用ランダム化比較試験とした。介入としては葉酸および同形のプラセボ 1 日 1 錠を経口投与 90 日間とした。結果として、どの多型においても介入 1 ヶ月後から実薬群で有意な tHcy 低下が観察され、その減少幅は野生型およびヘテロ変異体と比較してホモ変異体において最大で統計的にも有意差があった。葉酸補充による有意な tHcy 低下は本変異をホモに持つ人 (日本人一般集団での割合は 10%以上) は変異のない人に比べ約 2.4 倍であることが 1 ヶ月後および 3 ヶ月後の 2 度にわたり示された。軽度の高ホモシステイン血症は動脈硬化性疾患の独立した危険因子であることが明らかにされているが、DVT 予防にどのように関連するかは明らかではない。遺伝子変異に基づく DVT リスク上昇を、葉酸サプリメントなどの摂取推奨により効率的に低減できるテイラーメイド予防が実現できるかどうか、特に他の危険因子との関連において今後明らかにされる必要がある。

肝疾患における ADAMTS13 動態解析
奈良県立医科大学 輸血部 ○松本雅則、藤村吉博

我々は、ADAMTS13モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検討で、ADAMTS13の産生細胞が肝星細胞であることを明らかにした (Uemura M, et al. Blood 106:922-924, 2005)。その後、慢性肝疾患の病状の進展に伴いADAMTS13活性が低下することを確認した。今回、アルコール性肝疾患と生体部分肝移植症例でのADAMTS13動態について検討した (Uemura M, et al. Alcohol Clin Exp Res 29:264S-271S, 2006)。

まず、アルコール性肝炎(AH) 28例と重症アルコール性肝炎(SAH) 5例について検討した。ADAMTS13活性は、AH極期62%、SAH極期24%とSAHで著明な低下を認めた。VWF抗原は、AH極期で405%、SAH極期では806%と著増しており、VWF/ADAMTS13比を検討すると、AHで8.9、SAHでは102と著増していた。極期と治療後を比較すると、生存例では治療後にはADAMTS13活性が上昇し、VWF抗原量が低下しているのに対し、死亡例ではADAMTS13活性は上昇せず、VWF抗原量は高値のままであった (Matsuyama T, et al. Alcohol Clin Exp Res, in press, 2006)。

次に、生体部分肝移植例3例でのADAMTS13およびVWFの動態を検討した。3例とも、ADAMTS13活性は肝移植直後で著減していた。ADAMTS13活性が移植後7日目に3%未満低下した症例では、VWF抗原が368%と著増しUL-VWFMが確認された。同時に、血小板が2万/u1まで低下したが、血小板輸血は行わず、FFPの輸注のみで治療を行い、軽快した。このように、肝移植後に血小板減少が認められる機序として、ADAMTS13の関与が示唆され、肝移植後の血小板減少時には血小板輸血ではなく、FFPの輸注もしくは血漿交換が有効であることが示された (Ko S, et al. Liver Transplant, in press, 2006)。

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）モデルマウスの作製と解析
国立循環器病センター研究所 ○小亀浩市、坂野史明、宮田敏行

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、血小板減少症と破砕性溶血性貧血を主症状とし、しばしば精神神経症状、腎機能障害、発熱を併発する難治性疾患である。臨床症状が重複あるいは類似した疾患がいくつか存在するため、確定診断が困難であり、しかも迅速な治療を要する。近年、TTPの発症は血漿タンパク質分解酵素 ADAMTS13 の活性低下が主な原因であることが明らかにされた。我々はこれまで、先天性 TTP 患者家系の遺伝子解析や ADAMTS13 活性測定法の開発、マウス ADAMTS13 の解析などを中心に行ってきた。特に、従来は操作が煩雑で時間を要する方法しかなかった ADAMTS13 活性測定の簡便化をめざした成果は、国内外で高く評価されている。実際、我々が開発した方法あるいはそれを応用した活性測定キットが複数の民間企業によって商品化され、普及しつつある。一方、TTP の病態解析や治療方法の開発などを進めるためには、モデル動物の確立も重要であると考えられる。そこで我々は、マウス ADAMTS13 の同定と性状解析を行い、さらに ADAMTS13 欠損マウスの作製に成功した。これは先天性 TTP 患者のモデル動物とみなすことができる。ADAMTS13 欠損マウスは、当初の予想に反し、正常に誕生して成育し、少なくとも通常飼育下では TTP 症状を示さなかった。しかし、*in vitro* における血小板凝集能の解析から、欠損マウスは正常マウスと比較して易血栓形成傾向を示すことがわかった。そこで、血小板凝集を惹起する刺激をマウス個体に与えると、欠損マウスの方が顕著な血小板減少症を示した。つまり、血栓形成を促進するような負荷がかかると ADAMTS13 欠損の影響が顕在化するようである。最近、ヒトの場合でも ADAMTS13 欠損症＝TTP ではなく、他の要因が絡んでいるという考えが主流になってきた。今後、ADAMTS13 欠損マウスを有効に利用し、TTP の克服に貢献したい。

TTP、TMA における全自動測定器機による
FRC（破碎赤血球）、RP（網状血小板）の測定、ADAMTS13 値の評価
三重大学臨床検査医学 和田英夫

TMAの診断には破碎咳血球（FRC）の増加が必須であるが、今まで客観的な評価は困難であった。今回 XE2100 を使用して FRC を測定したので、血小板減少性疾患における FRC 測定の有用性について報告する。

対象症例：健常人 120 名、肝移植 21 例、その他の肝疾患 46 例、再生不良性貧血 11 例、DIC 基礎疾患 74 例（DIC13 例）、化学療法 19 例、ITP42 例である。健常人での FRC は平均 0.04%（最小 0%—最大 1.02%）であり、1.0%以上を異常値とした。各種疾患の検討では、肝移植で著しく高値を示した。検討前に TMA が疑われた症例は 21 例中 3 例であったが、FRC は 10 例に高値であり、より鋭敏と考えられた。しかし、再生不良性貧血で高値傾向にあり、小球性貧血の影響を受けるのが欠点と考えられた。また、肝移植で FRC が増加するのは、1 例を除いて 14-28 日であった。一方、ADAMTS13 は術後 1 日目で全例著しい低下を示し、7 日目には増加を示すが、TMA 合併例では 14 日以降も著しい低値を示した。

以上、TMA の診断に FRC は有用と考えられた。

深部静脈血栓症/肺塞栓症研究グループ
信州大学医学部保健学科 小林 隆夫
三重大学大学院医学系研究科循環器内科学 中野 赳

1. 新潟県中越地震後の肺塞栓症発症症例の検討

東北大学大学院医学系研究科循環器病態学 佐久間 聖仁

新潟県中越地震が肺塞栓症発生数に影響を与えたか否かを検討する。地震発生後に院外発症した肺塞栓症は10例で、このうち初期の1週間以内に5%以上の住民が避難所生活を送った地区での発症は7例（全例車中泊）であった。5%以上の住民が避難所生活を送った地区と女性が、院外肺塞栓症発症の独立した相対リスクであった。車中泊が非常に大きなリスクと考えられるが、現時点では実態が把握されていない。

2. 新潟県中越地震における深部静脈血栓症/肺塞栓症－エコー診による検討

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科 榛沢 和彦

新潟県中越地震では車中泊避難が原因と考えられる肺塞栓症が多発した。震災1週間後では車中泊避難者の約30%に下腿静脈血栓を認め、時間経過とともに血栓陽性率は低下したが、半年後でも10%以下にはならず、新たなDVTも認めた。1年後に被災者1231人に検査したところ血栓陽性率は7.3%で、そのうち浮遊血栓を2.3%に認めた。車中泊避難によりDVTを生じ治療を受けていない方は慢性反復性のDVTに移行している可能性があり、早急に調査検査が必要である。

3. 本邦の周術期肺塞栓症発症頻度とその特徴

－2002年から2004年日本麻酔科学会アンケート調査

国立病院機構相模原病院麻酔科 黒岩 政之

日本麻酔科学会は周術期に認められる肺塞栓症発症の発症頻度やその特徴を調査する目的で、2002年から2004年にかけて日本麻酔科学会全会員施設を対象に1年ごとに詳細なアンケート調査を行った。その結果周術期肺塞栓症の発症頻度は2002年から2003年にかけて4.41-4.76（1万症例対）であったが、2004年調査には3.62人（1万症例対）に減少した。これらの詳細について報告する。

4. 日本の精神科病棟入院患者における肺塞栓症に関する検討

－第1報：発生率に関する調査結果－

三重大学大学院医学系研究科循環器内科学 中村 真潮

2004年の病院便覧で精神科を標榜する2,432病院に対してアンケート調査表を送付し、806病院から返信を得た（うち病棟を有する施設618）。各施設の病床数に2004年の病床利用率を乗じると110,483床であった。一方、2004年の肺塞栓症の発生数は51例（死亡例14：死亡率27.5%）であった。厚労省病院統計より、2004年の全国の精神科病床数、平均病床利用率、精神科入院患者数を引用して計算すると、2004年の精神科入院患者一人当たりの肺塞栓症の発生率は0.043%で、周術期の発症頻度と同等であった。