

- 研究の展望：多彩表現型 TMA の病態解析. 第 54 回日本輸血学会 (シンポジウム、於：大阪国際会議場 平成 18 年 6 月 9 日)
18. 伊藤晋、竹嶋俊介、山本茂一、千葉桂子、林司、川瀬雅子、和田光雄、加藤誠司、日裏久英、松本雅則、藤村吉博. ADAMTS13 活性測定試薬の開発. 第 54 回日本輸血学会 (於：大阪国際会議場 平成 18 年 6 月 9 日)
 19. 藤村吉博. TMA 診断における ADAMTS13 活性測定の意義. 第 5 回九州血液検査研究会 (特別講演. 於：第一製薬九州営業所会議室. 平成 18 年 6 月 24 日)
 20. 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病と ADAMTS13 第 1 回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会 (シンポジウム「難治性疾患におけるプロテアーゼ/インヒビター：循環器難治性疾患を中心として」、於：東北大学川内キャンパス、平成 18 年 8 月 25-26 日)
 21. 藤村吉博. ADAMTS13 分子異常症、その病態と治療、第 3 回 Organ microcirculation forum. 慶応義塾大学総合医科学研究棟 日時：平成 18 年 9 月 29 日)
 22. 藤村吉博. TMA 診断における ADAMTS13 活性測定の意義. 第 6 8 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会. (教育講演、於：福岡国際会議場、平成 18 年 10 月 6 日)
 23. 加藤誠司、今野武津子、田中亮二郎、日裏久英、松本雅則、石西綾美、藤村吉博. 高感度 ADAMTS13 活性 ELISA で測定した同活性血中半減期 第 68 回日本血液学会第 48 回日本臨床血液学会合同総会 (於：福岡国際会議場 平成 18 年 10 月 6 日)
 24. 志田泰明、杉本充彦、水野智寛、濱田匡章、西尾健治、加藤誠司、松本雅則、藤村吉博. 血流下での ADAMTS13 活性測定法の確立. 第 68 回日本血液学会第 48 回日本臨床血液学会 合同総会 (於：福岡国際会議場 平成 18 年 10 月 6 日)
 25. 松山友美、松本雅則、猪熊茂子、加藤誠司、石指宏通、石西綾美、植村正人、藤村吉博. 膠原病に合併した血栓性微少血管障害症 (TMA) の ADAMTS13 解析. 第 68 回日本血液学会第 48 回日本臨床血液学会 合同総会 (於：福岡国際会議場 平成 18 年 10 月 6 日)
 26. 上條敦、北野嘉良、城下智、宜保行雄、石田文宏、植村正人、松本雅則、藤村吉博. ADAMTS13 inhibitor 出現により発症した Peginterferon 関連血栓性血小

- 板減少性紫斑病. 第 68 回日本血液学会第 48 回日本臨床血液学会合同総会(於:福岡国際会議場 平成 18 年 10 月 6 日)
27. 岩重淳司、葛城武文、東丈裕、毛利文彦、森本浩章、松浦愛、田中綾、溝部高光、塚田順一、田中良哉、松本雅則、加藤誠司、藤村吉博. リツキシマブ抵抗性を示した重症血栓性血小板減少性紫斑病. 第 68 回日本血液学会第 48 回日本臨床血液学会 合同総会(於:福岡国際会議場平成 18 年 10 月 6 日)
28. 小林稔彦、松本剛史、森美貴、兼児敏浩、和田英夫、登勉、珠玖洋、松本雅則、藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病における、各種測定方法による ADAMTS13 測定. 第 68 回日本血液学会第 48 回日本臨床血液学会 合同総会(於:福岡国際会議場 平成 18 年 10 月 6 日)
29. 藤村吉博. 最近注目されている血小板減少症-HIT と TMA (thrombotic microangiopathy)-の治療と EBM. 第 180 回近畿外科学会(特別講演、於:大阪国際交流センター. 平成 18 年 1 月 25 日)
30. 藤村吉博. 小児 TMA の診断と治療. 第 48 回日本小児血液学会(特別講演、於:大阪国際会議場、平成 18 年 1 月 25 日)
31. 松山友美、植村正人、松本雅則、石指宏通、加藤誠司、石川昌利、森岡千恵、田村信宏、櫻井伸也、藤本正男、小寫秀之、吉治仁志、瀧村力、藤村吉博、福井博. 健康人における中等量エタノール摂取後の ADAMTS13 活性と VWF 抗原の動態. DDW-JAPAN 2006 (於:札幌コンベンションセンター 平成 18 年 10 月 11 日~14 日)
32. 藤村吉博. 小児 TMA の診断と治療. 第 48 回日本小児血液学会. (於:大阪国際会議場. 平成 18 年 11 月 25 日)
33. 今野武津子、高橋美智子、佐藤孝平、松本雅則、加藤誠司、植村正人、狩野吉康、藤村吉博. Peginterferon 療法によって TTP の憎悪をきたした Upshaw-Schulman の 1 例. 第 48 回日本小児血液学会. (於:大阪国際会議場. 平成 18 年 11 月 25 日)
34. 松本雅則、松山友美、加藤誠司、石西綾美、八木秀男、日裏久英、藤村吉博. ADAMTS13 の臨床応用-測定とその解釈 適正な血小板輸血医療を行うのに必須の ADAMTS13 活性と HIT 抗体の測定. 第 29 回血栓止血学会学術集会(学術推進 SPC シンポジウム 於:栃木県総合文化センター 平成 18

- 年 11 月 16 日)
35. 加藤誠司、今野武津子、田中亮二郎、石指宏通、松本雅則、石西綾美、松山友美、八木秀男、日裏久英、藤村吉博。新規 ADAMTS13act-ELISA の応用。第 29 回血栓止血学会学術集会（於：栃木県総合文化センター 平成 18 年 11 月 16 日）
 36. 松本雅則、西田幸世、前田美和、辻内智美、門池真弓、結石杏奈、丹羽欣正、藤村吉博、杉山幸正、谷奥正俊。当院におけるアルブミン製剤使用削減の取り組みについて。第 50 回日本輸血学会 近畿支部総会（シンポジウム 於：大阪赤十字会館 平成 18 年 12 月 2 日）
 37. 松本雅則、加藤誠司、石西綾美、八木秀男、藤村吉博、日裏久英。ADAMTS13 活性・抗原解析法の開発 進歩状況。日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム 2007（於慶応義塾大学医学部、平成 19 年 2 月 17 日）
 38. 藤村吉博、松本雅則、加藤誠司、小亀浩市、宮田敏行、村田満。本邦 Upshaw-Schulman 症候群の診断と治療における問題点。日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム 2007（於慶応義塾大学医学部、平成 19 年 2 月 17 日）
 39. 卒後研修プログラム；和田英夫：凝固亢進状態と術後血栓予防に関して、第 58 回日本産科婦人科学会学術講演会、2006 年
 40. 和田英夫：臨床検査の EBM に基づく DIC 診断、シンポジウム治療戦略に直結する臨床検査、第 45 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会、2006 年
 41. 和田英夫：DIC の診断基準と検査ガイドライン、血栓症・DIC の臨床と検査のガイドライン、日本臨床検査自動化学会第 20 回春季セミナー、2006 年
 42. 和田英夫：Guidelines for the diagnosis and treatment of DIC. 合同シンポジウム 3. 血液専門医が遭遇する血栓止血関連疾患、第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会、2006 年
 43. 和田英夫：赤血球関連パラメーター、シンポジウム I. 血液学的検査機器の自動化と新たな付加機能、日本臨床検査自動化学会第 38 回大会、2006、
 44. 小林稔彦、和田英夫、登 勉、森美貴、臼井正信、伊佐地秀司、上本伸二：肝移植症例における ADAMTS13, フォン・ウィルブラント因子、破碎赤血球の変動についての検討、学術推進 SPC シンポジウム 3 「ADAMTS13 の臨床応用—

測定とその解釈」、第 29 回日本血
栓止血学会学術集会、2006 年

知的財産権の出願・登録（予定を含
む）
なし

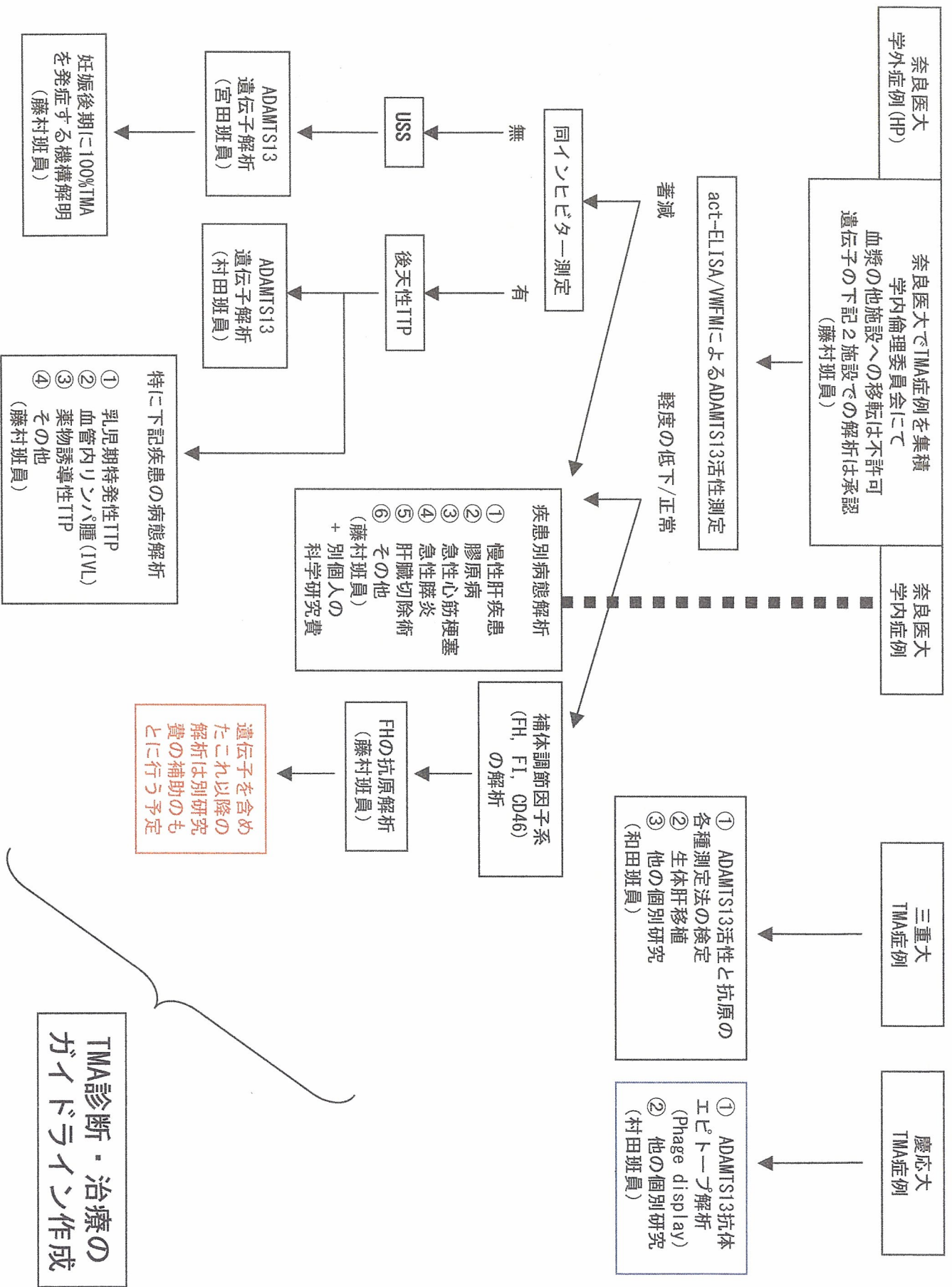


図1 TMAグループの研究の流れ

(人)

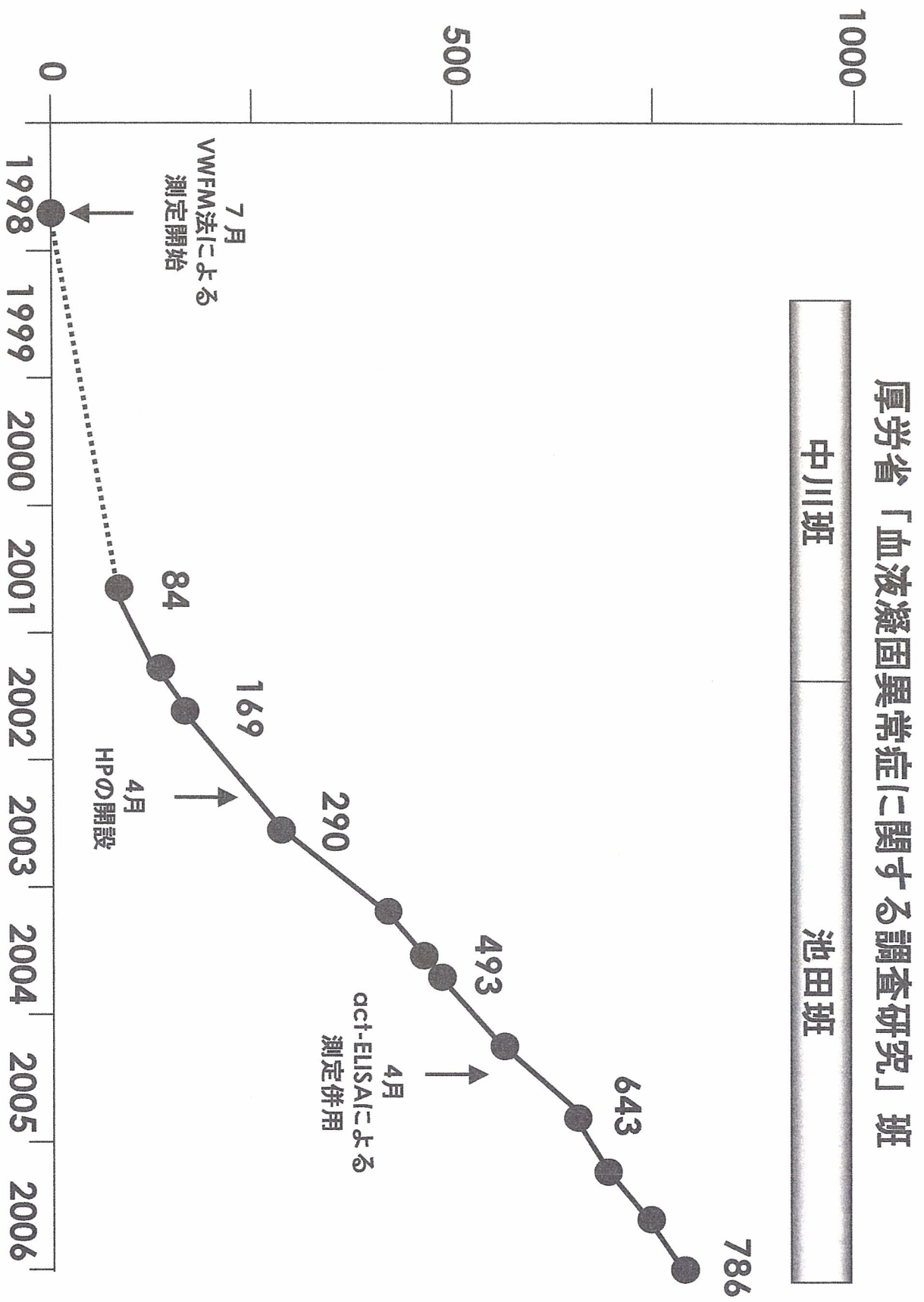


図2 奈良医大輸血部で集積しADAMTS13活性を測定したTMA症例

表1 本邦TMA患者786例のADAMTS13とそのインヒビター活性
(奈良医大輸血部1998年7月-2006年12月末)

	先天性TMA (n=56)		後天性TMA (n=730)											合計				
	Upshaw- Schulman 症候群 (n=23)	(n=33)	特発性* (n=338)		薬物** (n=26)		膠原病 悪性腫瘍 造血幹細胞 移植 (n=187) (n=54) (n=43)											
TTP (n=244)			HUS (n=94)	TC (n=20)	他の薬物 (n=3)	MMC (n=7)	妊娠 (n=13)	その他 (n=37)	E. coli O157:H7 (n=28)									
ADAMTS13 ³																		
活性 (%)																		
<3***	33	0	158	0	17	2	0	0	37	4	0	4	6	0	261			
3~<25	0	4	73	19	2	0	1	61	19	0	18	4	13	3	217			
25~<50	0	8	12	38	0	1	3	54	20	12	12	2	8	16	174			
≥50	0	11	1	37	1	0	3	35	11	13	3	10	9	134				
インヒビター (Bethesda U/ml)																		
(n=33)	(n=23)	(n=209)	(n=37)	(n=18)	(n=3)	(n=7)	(n=81)	(n=22)	(n=11)	(n=6)	(n=10)	(n=15)	(n=475)					
<0.5	33	23	22	37	0	1	7	32	11	9	1	3	15	194				
0.5~<2	0	0	105	0	7	2	0	34	7	2	2	5	0	164				
≥2	0	0	82	0	11	0	0	15	4	0	3	2	0	117				

* TTPとHUSの鑑別は臨床データによる。
 ** TC (チクロピジン)、他の薬物：PEG-IFN、バイアグラ、(CL) クロピドグレル、MMC (マイトマイシンC)
 *** TMA患者全体で、ADAMTS13活性著減を示す定型的TTPは約1/3 (261/786)である。

平成18年度 静脈血栓症/肺塞栓症（静脈血栓塞栓症）
サブグループ研究報告書

小林 隆夫* 信州大学医学部保健学科 *サブグループ長
(研究協力者)
佐久間 聖仁 女川町立病院内科
中村 真潮 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学
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

研究要旨

21世紀に入った5年間に新たに発症した産婦人科領域における静脈血栓塞栓症（VTE）のアンケート調査を実施した。中間解析ではあるが、20世紀最後の10年間の発症数と比較して21世紀に入っても発症数は増加している。とくに無症候性のものが増加しており、これは認識度が高まり診断技術が向上きたものと考えられるが、その中の多くの症例は理学的予防対策を講じても発症しているため、今後は薬剤による予防対策が重要な検討課題となろう。

1) 肺塞栓症（PE）と深部静脈血栓症（DVT）の新規発生頻度を明らかにする、2) PEを伴ったDVTとDVT単独例での下肢の症状、所見に相違が無いかを明らかにする、3) VTEの危険因子の頻度に相違が無いかを明らかにする、の3点を目的として全国医療機関への前向きアンケート調査を実施した。その中間解析でPE診断患者数は最近10年で倍増していることが明らかとなった。

全国の精神科病棟に対してアンケート調査を行った結果、有効な回答が得られた617の精神科病棟で平成16年度に発症したPEは41症例であった。このうち19例の発症状況やリスクなどに関する二次調査を行った結果、PE発症例では、女性、統合失調症、入院初期、フェノチアジン系抗精神病薬の服用、肥満、活動性低下および臥床例、身体拘束が多くみられた。発症リスクが明らかになったことにより、精神科病棟入院患者のPEをある程度予防することが可能であると考えられる。

新潟県中越地震1年後のDVTが震災の影響であるか否かを検証するために対照地域検査を行った。新潟県中越地震被災地とよく似た新潟県阿賀町を対照地域とした。その結果、対象となった327人のうち6人(1.8%)にヒラメ静脈に血栓を認め、そのうち4人(1.2%)に浮遊血栓を認めた。1年後の被災地では1260人のうち92人(7.3%)に血栓を認め、特に浮遊血栓は35人(2.8%)に認め対照地域よりも有意に高かった($p<0.0001$)。したがって中越地震1年後に被災地で見つかったDVTは地震と関連あることが確認された。一方、日本人でもヒラメ静脈血栓の頻度は低くない可能性が示唆された。

研究目的

深部静脈血栓症（DVT）/肺塞栓症（PE）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。本疾患はまた、エコノミークラス症候群（旅行者血栓症）として広く一般にも知られ、平成16年10月の新潟中越地震の被災者、特に車中泊をされている方々にPEが多発し、「日本人には肺塞栓症は多くない」という従来の認識を覆す極めて高い頻度で発生している。本研究ではわが国において様々な状況下で発症するDVT/PE（静脈血栓塞栓症：VTE）の現況を調査し、もって医療従事者はもちろん、国民にも本疾患を広く周知徹底するとともに、医療行政や災害対策にも役立て、本疾患での死亡例減少に貢献することが本研究の目的である。

研究方法

静脈血栓症/肺塞栓症グループでは、平成17年度に引き続き研究を継続しているものが2件、平成18年度から新たに調査研究を開始したものが2件

である。継続研究としては、「精神科領域の肺塞栓症発症調査」、「新潟中越地震後の深部静脈血栓症調査」であり、新規研究としては、「産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査」および「全国医療機関における深部静脈血栓症および肺塞栓症の前向き調査」である。平成18年度の研究概要を下記に示す。
研究1. 小林隆夫：産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査－2001年から2005年

1991年から2000年までの発症調査に引き続き、21世紀に入った5年間（2001年から2005年）に新たに発症した産婦人科領域におけるVTEの全国調査を行った。調査票は、全国すべての大学病院（分院も含む）および500床以上の総合病院など、計322施設に送った。

研究2. 佐久間聖仁：深部静脈血栓症および肺塞栓症の前向き調査－2006年

1) PEとDVTの新規発生頻度を明らかにする、2) PEを伴ったDVTとDVT単独例での下肢の症状、所見に相違が無いかを明らかにする、3) VTEの危険因子の頻度に相違が無いかを明らかにする、の3点を目的として全国医療機関への前向きアンケート調査を実施した。PE、DVTとも平成18年8月と9月（2ヶ月間）の新規発症症例とした。

研究3. 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2報：発症リスクに関する検討－

2004年にPEが41例発症した精神

科病棟に対して発症リスクを明らかにすべく二次調査依頼書を送付した。二次調査項目は、①患者基本情報(年齢、性別)、②精神科疾患名、③肺血栓塞栓症の経過、④投与中の抗精神病薬、⑤一般的な肺血栓塞栓症のリスク、⑥拘束や活動性低下の有無、⑦肺血栓塞栓症の予防の有無である。

研究 4. 榛沢和彦：新潟県中越地震被災者の慢性期静脈血栓に対する対照検査

新潟県中越地震被災地とよく似た環境である山間部豪雪地帯で新潟県中越地震の震央から約 100km 離れ、新潟県と福島県の県境に位置する新潟県阿賀町を対照地域とし、一般住民 327 人(男女比 1:2、平均年齢 63±13 才)にアンケート調査を行い、さらに 2006 年 3 月 9 日と 12 日に下肢静脈エコー検査と採血を行った。採血ではフィブリンモノマーコンプレックスと D ダイマーを検査した。

倫理面への配慮：

本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則って施行される。また、本研究は、各参加施設の倫理委員会の承認を得た後に実施される。すべての研究協力は十分なインフォームド・コンセントに基づいてのみ施行される。個人情報及び個人情報の漏洩による研究協力者の心理的・社会的不利益が生じないよう最大限の配慮と対策を講じる。

研究結果

研究 1. 産婦人科領域の静脈血栓塞栓

症の調査—2001 年から 2005 年

21 世紀に入った 5 年間 (2001 年から 2005 年) に新たに発症した産婦人科領域における VTE は、中間報告であるが、平成 19 年 2 月 28 日現在の集計結果 (回答率 21%) では、DVT293 例 (うち無症候性 86 例)、PE150 例 (うち無症候性 41 例) が登録された。研究 2. 肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度、臨床的特徴

今回の中間報告では、PE と DVT の新規発生頻度の概要が明らかにされた。すなわち、平成 19 年 1 月 31 日現在で報告された症例とアンケートの回収率から推定した PE 年間症例数は、精神科以外で 7,991 人、精神科で 433 人、DVT は精神科以外で 14,160 人、精神科で 144 人であった。この中間解析で PE 診断患者数は最近 10 年で倍増 (推定 2.29 倍) していることが明らかとなった。

研究 3. 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 2 報：発症リスクに関する検討—

昨年度の研究では、平成 16 年の病院便覧で精神科を標榜する 2,432 病院に対して PE の発症の有無に関するアンケート調査を送付し、806 病院から返信を得た (うち病棟を有する施設 617)。このうち PE の発生は 41 例で死亡例は 12 例であった。平成 16 年の厚生労働省の統計から推計すると、入院患者 1 人当たりの PE の発症率は 0.037% で、入院患者 1 人当たりの PE による死亡率は 0.011% であった。平成 18 年度の研究として、上記の精神科病棟において平成 16 年に発症した

41例のPE症例に対し二次調査を行った結果は以下の通りである。

① 対象41例中、19例の回答を得た。男性5例、女性14例、平均年齢は54歳であった。② 基礎精神科疾患は、統合失調症10例、うつ病・双極性感情障害5例などであった。③ 発症までの入院期間は、10日以内8例、11日～30日以内3例、31日～3ヶ月3例、それ以降5例で、死亡は7例にみられた。④ 服用中の向精神薬は、抗精神病薬として、フェノチアジン系13例、ブチロフェノン系9例、セロトニン・ドーパミン拮抗薬9例、ベンズアミド系4例で、抗うつ薬は7例に投与されていた。⑤PEの危険因子は、長期臥床11例、肥満8例、感染症2例、心不全・呼吸不全2例などであった。⑥ 発症時の状況は、薬物などによる活動性の低下12例、身体拘束5例などであった。⑦PEの予防は、頻回歩行1例、弾性ストッキング1例、抗凝固療法（以前からワルファリンを内服していた例）1例で、予防なしは16例であった。

研究 4. 新潟県中越地震被災者の慢性期静脈血栓に対する対照検査

対象となった新潟県阿賀町の一般住民327人のうち、162人は65才未満であった。6人(1.8%)にヒラメ静脈に血栓を認め、そのうち4人(1.2%)に浮遊血栓を認めた。血栓のあった6人のうち1人のみ65才未満であり、その他は65才以上であった。65才未満の血栓有病率は0.6%、65才以上の血栓有病率は3.0%であった。また血栓があった6人のうちで6ヵ月前に外傷

の既往1人(浮遊血栓)、過去にDVTの既往が1人(壁在血栓)あった。したがって病気やDVT既往もなく健常な方で血栓があったのは4人(1.2%)であった。また対照地域住民では血栓有りも含めて右ヒラメ静脈最大径は $5.7\pm 1.7\text{mm}$ 、左ヒラメ静脈最大径は $5.9\pm 1.9\text{mm}$ であった。Dダイマーについては基準値の2倍である $2.0\mu\text{g/ml}$ 以上は5人であったが、全員血栓を認めなかった。逆に血栓を認めた方のDダイマー値は $0.78\pm 0.39\mu\text{g/ml}$ であった。

考察

産婦人科領域におけるVTEの調査はまだ中間解析なので結論はでていない。しかし、中間報告の集計結果からみると、DVTもPEも20世紀最後の10年間の発症数と比較して21世紀に入っても発症数は増加していると推定される。なかでも無症候性のものが増加している。これは認識度が高まり診断技術が向上したものと考えられるが、今後の最終解析結果が待たれる。

全国医療機関に対するDVTおよびPEの前向き調査であるが、これも中間解析にすぎないものの、1996年に実施した精神科以外の推定したPE年間症例数は3,492人であり、10年で2.29倍に診断症例数が増加したものと考えられる。この中には内科入院患者も多数含まれており、今後の最終解析結果が待たれる。

日本の精神科病棟入院患者におけるPEに関する検討では、女性、統合

失調症、入院初期、フェノチアジン系抗精神病薬の服用、肥満、活動性低下および臥床例、身体拘束が多かった。すなわち、精神科病棟入院患者は、活動性の低下や肥満など、ある一定の状況下やリスクを持つ場合に PE を発症しやすい印象を得た。よって、さらに研究を重ねて精神科病棟入院患者における PE の発症リスクを明らかにすることにより、同患者の PE をある程度予防することが可能であると考えられる。

被災地において 2005 年 9 月 30 日から 2006 年 1 月 17 日に行った検査では対象者 1260 人のうち 92 人(7.3%)に血栓を認め、特に浮遊血栓は 35 人(2.8%)に認めた。これらの血栓頻度は対照地域よりも有意に高かった ($p < 0.0001$)。また被災者のうち 65 才未満の血栓陽性率は 6.6%、65 才以上の血栓陽性率は 12.9%であった。したがって対照地域に比べて被災地では 65 才未満で 10 倍、65 才以上で 3 倍の血栓陽性率であった。これは震災後に若年者に負担が大きかったことを示唆していると思われた。また新潟県中越地震被災者の右ヒラメ静脈最大径の平均は $7.8 \pm 1.9 \text{mm}$ ($n=1501$)、左ヒラメ静脈最大径 $7.1 \pm 1.9 \text{mm}$ ($n=1491$)であり、それぞれ対照地域よりも有意に大であった ($p < 0.00000001$)。D ダイマーに関して地震 1 年後の被災者においては基準値よりも 2 倍であった方のうち 45.5%に血栓を認め、基準値の 2 倍以下では 7.7%であったことから、D ダイマーと血栓との間に関連が認めら

れている。しかし対照地検査では D ダイマーと血栓の有無との間に関連は認められなかった。これは被災地での血栓が少なくとも 1 年以内に発生したものであるのに対し、対照地では 1 年以上経過している慢性血栓が多いためではないかと考えられた。

結論

産婦人科領域では、20 世紀最後の 10 年間の発症数と比較して 21 世紀に入っても VTE 発症数は増加しているようであるが、とくに無症候性のものが増加している。これは認識度が高まり診断技術が向上したものと考えられるが、その中の多くの症例は理学的予防対策を講じても発症しているため、今後は薬剤による予防対策がより重要な検討課題となろう。

全国医療機関に対する調査結果も同様で、中間解析ではあるが、PE 診断患者数は最近 10 年でほぼ倍増していることが推定された。内科入院患者も含めた入院患者全体に対する予防対策が必要であろう。

精神科病棟入院患者は、活動性の低下や肥満など、ある一定の状況下やリスクを持つ場合に PE を発症しやすいため、さらに研究を重ねて精神科病棟入院患者における PE の発症リスクを明らかにすることにより、同患者の PE をある程度予防することが可能であると考えられる。

新潟県中越地震 1 年後に見つかった DVT は地震と関連あることが確認された。すなわち、大地震では被災者に DVT が起きやすいことが明らかにな

った。その原因としてヒラメ静脈が対照地域よりも有意に拡張していたことから、車中泊避難や避難所における窮屈な姿勢による静脈うっ滞が関係していることが示唆された。さらに被災地では対照地域よりも若年者に血栓が多く発生していることから、若年者でも DVT の危険が低くないことを示している。また日本人では欧米の白人に比して DVT の頻度が低いことが報告されてきた。一方、今回の対照地域検査結果では日本人でも慢性を含めたヒラメ静脈血栓の頻度は低い可能性が示唆され、頻度も欧米と同じ程度である可能性が示唆された。慢性化した血栓も急激な慢性反復性 (acute on chronic) の DVT を惹起して致死性の PE を起こすことも報告されていることから看過することができないと考えられ、今後豪雪山間部以外の地域での一般住民における下腿静脈血栓の頻度調査が必要であると思われた。

健康危険情報

なし

研究発表

1) 論文発表

・ Kobayashi T, Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Sakon M, Fujita S, Seo N. Incidence of pulmonary thromboembolism (PTE) and new guidelines for PTE prophylaxis in Japan. Clin Hemorheol Micro 35(1,2): 257-259, 2006

・ Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Tanabe N, Nakanishi N, Miyahara Y, Kuriyama T, Kunieda T, Shirato K, Sugimoto T, Nakano T. Risk factors of acute pulmonary thromboembolism in Japanese patients hospitalized for medical illness: results of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. J Thromb Thrombolysis 21: 131-135, 2006

・ Sugimura K, Sakuma M, Shirato K. Potential risk factors and incidence of pulmonary thromboembolism in Japan: results from overview of mailed questionnaires and a matched case-control study. Circ J 70: 542-547, 2006

・ Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Diagnostic and therapeutic strategy for acute pulmonary thromboembolism. Intern Med 45: 749-758, 2006;

・ Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, Takahashi T, Kitamura O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K: Cancer and pulmonary embolism -thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein-. Circ J 70(June): 744-749, 2006

・ Sakuma M, Nakamura M,

- Hanzawa K, Kobayashi T, Kuroiwa M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Acute pulmonary embolism after an earthquake in Japan. *Semin Thromb Hemost* 32(8): 856-860, 2006
- ・小林隆夫：低分子量ヘパリン/ヘパリンノイド。池田康夫監修，血栓症ナビゲーター。メディカルレビュー社，東京，2006，pp224-225
 - ・小林隆夫：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン。池田康夫監修，血栓症ナビゲーター。メディカルレビュー社，東京，2006，pp294-295
 - ・小林隆夫：第6章 妊娠と静脈血栓症。3. 抗凝固療法。武谷雄二、丸尾猛、吉村泰典編集主幹，先端医療シリーズ39 産科婦人科の最新医療。先端医療技術研究所，東京，2006，pp134-137
 - ・小林隆夫：III. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症の予防対策。4. 産婦人科領域。小林隆夫編著，静脈血栓塞栓症ガイドブック。中外医学社，東京，2006，pp117-132
 - ・小林隆夫：わが国における医療安全を考える。小林隆夫，立花新太郎，富士武史編集，医療安全とVTE（静脈血栓塞栓症）。シー・エム・シージャパン，東京，2006，pp1-7
 - ・小林隆夫：妊娠中の抗血栓薬の使用。第7回 ACCP ガイドラインー静脈血栓塞栓症の予防および妊娠中の抗血栓薬の使用。日本語版（監訳）。肺塞栓症研究会監修，メディカルフロンティアインターナショナルリミテッド，東京，2006，pp89-118
 - ・小林隆夫：妊娠と血栓症。成人病と生活習慣病 36(2): 165-170, 2006
 - ・小林隆夫：産婦人科領域における静脈血栓症の実態。産科と婦人科 73(3): 285-291, 2006
 - ・小林隆夫：婦人科の周術期静脈血栓症予防。産婦人科手術 17: 143-148, 2006
 - ・小林隆夫：各臓器における新たな薬物 (8)凝固異常。臨床透析 22(6): 725-735, 2006
 - ・小林隆夫：特集-血栓塞栓症のすべて。HRT における予防と管理。総合臨床 55(7): 1906-1912, 2006
 - ・小林隆夫：特集-肺血栓塞栓症。特集によせて。血栓と循環 14(2): 13, 2006
 - ・小林隆夫：肺血栓塞栓症の予防対策。周術期管理。血栓と循環 14(2): 60-65, 2006
 - ・小林隆夫：全科に必要なクリティカルケア。深部静脈血栓症を予防するにはどうしたらいいの？ ナーシングケア Q&A 第7号: 244-245, 2006
 - ・小林隆夫：救急・集中治療ガイドラインー肺血栓塞栓症の予防と治療指針。救急・集中治療 18(5,6): 734-736, 2006
 - ・小林隆夫：深部静脈血栓症の予防。
JIM 16(8): 680-683, 2006
 - ・小林隆夫：薬の使い方 Q&Aー深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症。救急・集中治療 18(7,8): 1021-1026, 2006
 - ・佐久間聖仁、中村真潮、中野尅、中西宣文、宮原嘉之、田邊信宏、山田典一、栗山喬之、国枝武義、杉本恒明、

白土邦男、榛沢和彦、小林隆夫、黒岩政之：新潟中越地震後に発生した院外発症の肺塞栓症。 *Therapeutic Research* 27(6): 969-970, 2006

・佐久間聖仁：急性肺血栓塞栓症の疫学。新・心臓病診療プラクティスシリーズ8 栗林幸夫編「画像で心臓を診る」文光堂，東京，2006；pp341-342

・佐久間聖仁：II. 肺血栓塞栓症 1. 疫学。小林隆夫編著。静脈血栓塞栓症ガイドブック、中外医学社，東京，2006；pp14-20

・佐久間聖仁：肺血栓塞栓症—内科的治療。 *総合臨床* 55: 1835-1838, 2006

・佐久間聖仁：肺高血圧症に対する内科的治療：ペラプロスト、シルデナフィル、一酸化窒素 (NO)。 *Heart View* 10: 92-95, 2006

・佐久間聖仁：肺高血圧に介入する。和泉徹、筒井裕之監修「心不全を予防する」中山書店，東京，2006；pp286-291

・佐久間聖仁：肺性心・肺高血圧症。北村聖総編集『臨床病態学1』ヌーヴェルヒロカワ 2006；pp327-329

・佐久間聖仁：各種疾患による肺動脈性肺高血圧症。新・目でみる循環器病シリーズ16 中野赳編集「肺循環障害」メディカルレビュー社 2007；pp98-109

・中村真潮：周術期における深部静脈血栓症診断のポイント。 *麻酔* 55: 1371-1381, 2006

・中村真潮：III. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症の予防対策。1. 予防対策の基本。小林隆夫編著，静脈血栓塞栓症ガ

イドブック。中外医学社，東京，2006，pp92-102

・中村真潮：VIII. 肺動脈と肺静脈 2. 急性肺血栓塞栓症 1) 診断の手順。栗林幸夫編，新・心臓病診察プラクティスシリーズ8「画像で心臓を診る」。文光堂，東京，2006，pp318-325

・中村真潮：第6章妊娠と静脈血栓症 2 診断。武谷雄二、丸尾猛、吉村泰典編集主幹，先端医療シリーズ39 産科婦人科の最新医療。先端医療技術研究所，東京，2006，pp128-133

・中村真潮，中野 赳：第三章 失神発作をきたす病態の診断と治療 [2] 心原性失神 4. 肺塞栓症に伴う失神発作。安部治義編，失神の診断と治療，メディカルレビュー社，東京，2006，pp137-148

・中村真潮，中野 赳：各論1 肺塞栓症。 *Medical Practice* 編集委員会編，内科外来診療実践ガイド，文光堂，東京，2006，pp368-369

・榛沢和彦：新潟県中越地震時における急性肺・静脈血栓塞栓症。 *Heart View* 10 (7): 52-57, 2006

・榛沢和彦、林 純一、大橋さとみ、本多忠幸、遠藤 裕、坂井邦彦、井口清太郎、中山秀章、田中純太、成田一衛、下条文武、鈴木和夫、斉藤六温、土田桂蔵、北島 勲：新潟中越地震災害医療報告：下肢静脈エコー診療結果。 *新潟医学会雑誌* 120 (1): 15-20, 2006

・榛沢和彦、林 純一、土田桂蔵、北島 勲：新潟県中越地震における静脈血栓症と凝血分子マーカー。 *Therapeutic Research* 27(6): 971-75, 2006

- ・ 榛沢和彦、林 純一、土田桂蔵、斉藤六温、北島 勲：新潟県中越地震における静脈血栓塞栓症：慢性期の問題。Therapeutic Research 27(6)：982-86, 2006
 - ・ 榛沢和彦：I. 深部静脈血栓症。小林隆夫編著，静脈血栓塞栓症ガイドブック。中外医学社，東京，2006，pp1-11
 - ・：新潟県中越地震における深部静脈血栓症。新・心臓病プラクティス8 画像で心臓を診る。2006，pp346-350
- 2) 学会発表
- ・ Kobayashi T, Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Kuroiwa N: Japanese guidelines for pulmonary thromboembolism (PTE) prophylaxis is effective for a decrease in the occurrence of PTE. The 18th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. San Diego, 2006.8.28
 - ・ Kobayashi T: Incidence of pulmonary thromboembolism (PE) and PE prophylaxis in Japan. 2nd International Symposium on Declining Birthrate and Aging Society. Sapporo, 2006.9.24
 - ・ Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K: Pulmonary Embolism in Autopsy Cases with Cancer. The 4th Asian-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis, Sozhou. 2006.9.21
 - ・ 小林隆夫：わが国における静脈血栓塞栓症予防の現状と将来の展望。日本血栓止血学会学術標準化委員会 2006 シンポジウム，東京，2006.2.18
 - ・ 佐久間聖仁、杉村宏一郎、白土邦男：日本における肺塞栓症の危険因子。第103回日本内科学会講演会，横浜，2006.4.15
 - ・ 佐久間聖仁、杉村宏一郎、白土邦男：肺塞栓症の危険因子と2004年の肺塞栓症発症数推定。第46回日本呼吸器学会学術講演会，東京，2006.6.3
 - ・ 佐久間聖仁、中村真潮、中西宣文、宮原嘉之、田邊信宏、山田典一、栗山喬之、国枝武義、杉本恒明、中野赳、白土邦男：急性肺血栓塞栓症患者における深部静脈血栓症診断の現状と問題点。第26回日本静脈学会総会，旭川，2006.6.16
 - ・ 佐久間聖仁，中村真潮，高橋徹，北向修，矢津卓宏，山田典一，太田雅弘，小林隆夫，中野赳，白土邦男：癌死亡例における原発巣・組織型別肺血栓塞栓症の頻度。第44回日本癌治療学会シンポジウム，東京，2006.10.19
 - ・ 佐久間聖仁、中村真潮、中西宣文、宮原嘉之、田邊信宏、山田典一、栗山喬之、国枝武義、杉本恒明、中野赳、白土邦男：急性肺塞栓症の診断と治療：第4回症例登録データから。第13回肺塞栓症研究会，横浜 2006.12.2
 - ・ 中村真潮：わが国における静脈血栓塞栓症予防の現状と将来の展望。日本血栓止血学会学術標準化委員会 2006 シンポジウム，2006.2.18
 - ・ 中村真潮：肺血栓塞栓症：現状と展望。第70回日本循環器学会学術集会ラウンドテーブルディスカッション，2006.3.26

・中村真潮：血栓症・DICの臨床と検査のガイドライン. 日本臨床検査自動化学会第20回春季セミナーシンポジウム, 2006.4.8

・中村真潮: 周術期静脈血栓塞栓症対策の標準化を目指して. 日本麻酔科学会第53回学術集会パネルディスカッション, 2006.6.1

・中村真潮：急性肺動脈血栓塞栓症に対する治療戦略. 第31回外科系連合学会学術集会シンポジウム, 金沢, 2006.6.22

・榛沢和彦: 新潟県中越地震におけるエコノミークラス症候群(静脈血栓塞栓症): エコー等による診療結果. 新潟県医師会107回学術講演会. 2006.1.28

・榛沢和彦: 新潟県中越地震1年後における深部静脈血栓症: 対照地域検査との比較. 第31回北陸臨床病理集談会特別講演, 富山, 2006.8.2

・榛沢和彦: 新潟県中越大震災被災者における下肢静脈血栓検査の経緯と被災地対照検査結果. 新潟県中越大震災被災者住民に対する深部静脈血栓症(DVT)/肺血栓塞栓症(PE)の診断・治療ガイドライン研修会, 長岡, 2006.8.6

・榛沢和彦、林 純一: 新潟県中越地震1年後における深部静脈血栓症: 対照地域検査との比較. 第59回日本胸部外科学会, 東京, 2006.10.1-4

・榛沢和彦、布施一郎、相澤房義、伊藤正一、林 純一: 新潟県の一般住民における下肢静脈血栓頻度. 第24回日本血栓止血学会, 宇都宮, 2006.11.18

・榛沢和彦、林 純一、中島 孝: 新潟県中越地震における深部静脈血栓症: 対照地域検査との比較. 第13回肺塞栓症研究会, 横浜, 2006.12.2

知的財産権の出願・登録

なし

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)／溶血性尿毒症症候群(HUS)の 全国疫学調査

杉田稔*、伊津野孝（東邦大学医学部社会医学講座衛生学）

*サブグループ長

池田康夫、村田満（慶應義塾大学医学部内科学）

藤村吉博（奈良県立医科大学輸血部）

宮田敏行（国立循環器病センター研究所）

和田英夫（三重大学医学部臨床検査医学）

研究要旨

緒言：近年、難病対策事業において対象疾患の見直しが求められている。そこで、特定疾患の疫学に関する研究班では、特定疾患治療研究事業対象疾患以外の特定疾患について、全国疫学調査を行い、臨床疫学像を明らかにしている。本研究では、血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)／溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome; HUS)の受療患者数の推計と臨床像の把握を目的として、血液凝固異常症に関する調査研究班と共同で全国疫学調査を行った。

方法：2004年1年間の受療患者を対象とし、診断基準とともに2005年1月に患者数調査のための第一次調査を実施した。対象としたのは難病疫学班が実施する全国疫学調査の標準的な方法により、全国の病院から抽出したりウマチ・膠原病科、内科、小児科、泌尿器科、救急科、透析科・腎センターとした。

対象 12,594 科から 3,301 科を抽出(抽出率 26.2%)し、先天性と後天性の患者数を質問した。一次調査で患者なしと回答した診療科には礼状を、患者ありと回答した診療科にはさらに患者の臨床疫学像を把握するための第二次調査を依頼した。

結果と考察：調査対象数 3,301 科のうち 2,275 科(68.9%)から先天性 20 名、後天性 437 名計 457 名の報告があった。2004 年中の患者数は先天性 110 名(60-160 名)、後天性 2,420 名(2,080-2,760 名)と推計された。二次調査は 2005 年 4 月から 12 月にかけて、患者 457 名に対し行い、212 名分を回収した(回収率 46.3%、うち 1 名分無効回答)。

患者の年齢は先天性男性(M±SD=13.0±10.7, Range=2-33 歳)、先天性女性(M±SD=27.3±13.3, Range=18-47 歳)、後天性男性(M±SD=28.9±24.8, Range=1-80 歳)、後天性女性(M±SD=28.6±25.1, Range=0-90 歳)など記述臨床疫学知見が得られた。

本疾患は診断技術の進歩とともに疾患概念も変化してきた疾患であり、根拠のある患者数の推計および臨床像の把握は難病対策上大きな意義があるものと考えられる。

A. 研究目的

特定疾患のうち、特定疾患治療研究事業対象疾患については、臨床調査個人票によりある程度の臨床疫学像を知ることができるが、それ以外の特定疾患については臨床疫学像は明らかになっていない。近年、難病対策事業において対象疾患の見直しが求められており、新たに特定疾患治療研究事業対象疾患への追加する疾患の検討も必要である。

そこで、特定疾患の疫学に関する研究班(班長: 埼玉医科大学 永井正規教授)では、特定疾患治療研究事業対象疾患以外の特定疾患について、全国疫学調査を行い、臨床疫学像を明らかにしている。本研究では、2004年1年間の血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)/溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome; HUS)の受療患者数の推計と臨床像の把握を目的として、血液凝固異常症に関する調査研究班と疫学班と共同で全国疫学調査を行った。

B. 研究方法

2004年1年間の受療患者を対象とし、診断基準とともに2005年1月に患者数調査のための第一次調査を実施した。対象としたのは本班が実施する全国疫学調査の標準的な方法により、全国の病院から抽出したりウマチ・膠原病科、内科、小児科、泌尿器科、救急科、透析科・腎センターとした。なお、TTPとHUSは臨床的には鑑別困難な疾患であるため、同一の疾患群として調査を行った。

対象 12,594 科から 3,301 科を抽出

(抽出率 26.2%)し、先天性と後天性の患者数を質問した。一次調査で患者なしと回答した診療科には礼状を、患者ありと回答した診療科にはさらに患者の臨床疫学像を把握するための第二次調査を依頼した。第二次調査にあたっては、臨床班班長所属の慶應大学医学部の生命倫理委員会の審査を受け、承認された。受療患者数の推計には、難病の疫学調査研究班サーベイランスの提唱する方法として、全国疫学調査マニュアル¹⁾を用いた。

C. 研究結果

調査対象数 3,301 科のうち 2,275 科(68.9%)から先天性 20 名、後天性 437 名計 457 名の報告があった。2004 年中の患者数は先天性 110 名(60-160 名)、後天性 2,420 名(2,080-2,760 名)と推計された。先天性と後天性の比率は 1:22 であった。二次調査は 2005 年 4 月から 12 月にかけて、患者 457 名に対し行い、212 名分を回収した(回収率 46.3%、うち 1 名分無効回答)。

患者の年齢は先天性男性(N=6, M±SD=13.0±10.7, Range=2-33 歳)、先天性女性(N=4, M±SD=27.3±13.3, Range=18-47 歳)、後天性男性(N=71, M±SD=28.9±24.8, Range=1-80 歳)、後天性女性(N=130, M±SD=28.6±25.1, Range=0-90 歳)となった。一次調査の全国疫学調査報告患者数、二次調査における年齢分布、診断根拠、年齢階級別患者分布、地理的患者分布、公費負担、受療状況、転帰を以下の図表に示した。

表 1. TTP/HUS 全国疫学調査報告患者数 (一次調査)

	対象数	抽出数	抽出率	一次回答		報告患者数	
				回収数	回収率	先天性	後天性
大学-内科学	93	93	100.0	58	62.4	0	15
リウマチ・膠原病科	840	337	40.1	189	56.1	0	27
透析科、腎センター等	17	17	100.0	13	76.5	0	18
腎臓(内科)	69	69	100.0	52	75.4	1	29
内科(血液疾患担当)	5,860	1,031	17.6	665	64.5	10	183
小児科	3,078	853	27.7	632	74.1	9	134
泌尿器科	2,551	815	31.9	600	73.6	0	19
救急科	86	86	100.0	66	76.7	0	12
計	12,594	3,301	26.2	2,275	68.9	20	437

推定数: 先天性 110 名(95% C.I.: 60-160 名)、後天性 2,420 名(95% C.I.: 2,080-2,760 名)
 先天性/後天性比: 1/22

表 2. 階層別報告患者数 (一次調査)

診療科		対象数	抽出数	抽出率	一次回答		報告患者数	
					回収数	回収率	先天性	後天性
大学-内科	特別階層病院	11	11	100.0	5	45.5	0	3
	大学病院	82	82	100.0	53	64.6	0	12
リウマチ・膠原病科	100床未満	369	53	14.4	25	47.2	0	2
	100-199床	215	54	25.1	37	68.5	0	1
	200-299床	77	51	66.2	27	52.9	0	1
	300-399床	55	55	100.0	24	43.6	0	3
	400-499床	39	39	100.0	15	38.5	0	1
	500床以上	43	43	100.0	29	67.4	0	5
	特別階層病院	0	0					
	大学病院	42	42	100.0	32	76.2	0	14
透析科、腎センター等	大学病院	17	17	100.0	13	76.5	0	18
腎臓(内科)	大学病院	69	69	100.0	52	75.4	1	29
内科(血液疾患担当)	100床未満	3127	156	5.0	92	59.0	2	3
	100-199床	1316	132	10.0	75	56.8	0	5
	200-299床	511	102	20.0	53	52.0	0	6
	300-399床	375	150	40.0	98	65.3	0	32
	400-499床	202	162	80.2	99	61.1	1	20
	500床以上	213	213	100.0	150	70.4	4	56
	特別階層病院	62	62	100.0	53	85.5	3	39
	大学病院	54	54	100.0	45	83.3	0	22
小児科	100床未満	1111	59	5.3	33	55.9	0	1
	100-199床	690	72	10.4	43	59.7	0	0
	200-299床	394	80	20.3	54	67.5	0	2
	300-399床	341	138	40.5	105	76.1	2	13
	400-499床	195	157	80.5	121	77.1	0	13
	500床以上	217	217	100.0	161	74.2	3	42
	特別階層病院	9	9	100.0	9	100.0	1	3
	大学病院	121	121	100.0	106	87.6	3	60
泌尿器科	100床未満	704	54	7.7	33	61.1	0	0
	100-199床	613	61	10.0	36	59.0	0	5
	200-299床	369	73	19.8	48	65.8	0	0
	300-399床	335	134	40.0	100	74.6	0	5
	400-499床	186	149	80.1	111	74.5	0	0
	500床以上	223	223	100.0	164	73.5	0	3
	特別階層病院	0	0					
	大学病院	121	121	100.0	108	89.3	0	6
救急科	大学病院	86	86	100.0	66	76.7	0	12
計		12,594	3,301	26.2	2,275	68.9	20	437