日本人静脈血栓症患者のプロテインC、アンチトロンビンの遺伝子解析

宮田敏行　国立循環器病センター研究所

日本人静脈血栓症患者のプロテインC、アンチトロンビンの両遺伝子をシークエンスし、機能に障害を与えると考えられるミスセンス変異を同定し、日本人の静脈血栓症の遺伝的背景を明らかにする。方法：「厚生労働省科学研究費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」で収集した 168 名の日本人静脈血栓症患者を対象とする。プロテイン C とアンチトロンビンの両遺伝子の全エクソンを PCR で増幅し、ABI3730DNA シークエンサーにて塩基配列を決定した。結果・考察：プロテインC遺伝子について 26 個の変異（25 個の一塩基変異と 1 個の 3 塩基欠失）を同定した。なかでも、プロテイン C の機能に影響を与えると考えられるミスセンス変異は 8 個、3 塩基欠失による 1 アミノ酸欠失は 1 個同定できた。なかでも、Lys193 欠失と V339M は 4 名、R348Q は 3 名に同定された。アンチトロンビン遺伝子については 29 個の変異（27 個の一塩基変異と 2 個の 1 塩基挿入によるフレームシフト変異、114 個の 32 塩基置換）を同定した。なかでもミスセンス変異は 10 種あり、これらはいずれも 1 人だけに同定された。以上、168 名の静脈血栓症患者のプロテインCとアンチトロンビンの遺伝子のシークエンスにより、患者の 11%と 7%が、それぞれの遺伝子に原因と見られる変異を有していることが明らかとなった。

日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略

川﨑　富夫　大阪大学医学部

２００３年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、すでに入院時に無症状発症していた症例であることを初めて明らかにした。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て入院中発症の危険性のみがことさら取り上げられた。そのため、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ている。静脈血栓症に対する低分子量ヘパリンの予防的投与に関してはさらに深刻な問題が生じている。わが国における低用量未分画ヘパリン皮下注射の予防至適投与量は欧米の約１／２であり、この使用量での外科手術では殆ど出血傾向を認めない。この用量での低用量未分画ヘパリン皮下注射と低分子量ヘパリンの比較試験が日本で行われておらず、低分子量ヘパリンが低用量未分画ヘパリン皮下注射よりも明らかに有効であることのevidence は存在しない。さらに、もし低分子ヘパリンが血栓症予防目的で導入された場合には、使用量が大きくふくれあがり医療費を圧迫することは必定である。わが国において低分子ヘパリン導入に際しては企業の思惑が大きく作用しており、臨床的根拠がない導入において、場合によってはConflict of Interestに抵触する可能性が高い。厚生労働省研究班として、公的な立場から改めて臨床診療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て医療に対する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附属病院独自のガイドライン運用結果から検討を行う。

本邦における静脈血栓症に対する
ワルファリン使用の実態調査に向けての調査票の作成

○窓岩清治、坂田洋一　自治医科大学分子病態研究部

静脈血栓症の再発や進展予防に対するワルファリン療法に関して、危険因子の強度や持続性、および再発の有無を考慮した投与方法が、本邦の静脈血栓塞栓症ガイドラインで提言されている。しかしながら実際の抗凝固療法を施行している医療機関におけるワルファリンの投与量および投与期間、治療中の合併症などについては、必ずしも明らかにされていない。日本人に適した静脈血栓症に対するワルファリン療法を確立するためには、ワルファリン使用の現状を把握することは極めて重要であり、適正使用の指針づくりのための基礎データを収集する意義は深いと考える。実態調査の対象は、先天性および後天性要因による静脈血栓塞栓症症例でワルファリン療法を施行している医療機関とする。調査項目は、ワルファリンの抗凝固能の指標を設定するための検査方法（プロトロンビン時間および INR 値、トロンボテスト）およびその指標値、血栓症分子マーカー（Dダイマー）の併用の有無等である。さらに危険因子（先天性、後天性）によるワルファリン使用期間との関連、ワルファリン使用時の併用薬（とくに抗血小板剤）と指標設定値との関係、観血的処置時の対応、およびワルファリン使用中の出血例および血栓症例の有無を調査する。

プロテインＳ欠損症による門脈血栓発症例

小嶋哲人　名古屋大学医学部

日本人に比較的多く認められる血栓性素因に、アンチトロンビン欠損症、プロテインＣ欠損症、プロテインＳ欠損症があり、これらの血栓性素因は門脈血栓症の発症要因の一つとして関与することが指摘されている。今回我々は、門脈血栓症を発症して凝血学的検査の結果プロテインＳ欠損症が強く疑われた症例を経験し、プロテインＳα遺伝子解析を含めてその病因・病態の解明を試みたので報告する。症例は 32 歳・男性。主訴、心窩部痛にて近医受診。腹部 CT で

門脈内血栓（左枝）を認め、heparin、urokinase による治療にて軽快後、現在は WF（6.5mg/日）にて外来通院中。血栓性素因のスクリーニングを受け、プロテインＳの抗原・活性値の低下を指摘され、精査目的に紹介を受けた。インフォームドコンセントを得た後、患者プロテインＳα遺伝子を解析した結果、蛋白翻訳領域には病因となる遺伝子変異は見つからなかったが、そのプロモーター領域である転写開始点の 21bp 上流に C→T の点変異(C-21T)を同定した。変異部位を含むプロモーター領域を変異型と野生型それぞれルシフェラーゼレポーターベクター(pGL3)に組み込み、ヒト肝細胞株である Huh7 細胞を用いてレポーター解析を行った結果、C-21T 変異は野生型に比べ著しくプロモーター活性を低下（20.1%）させることが判明し、本患者におけるプロテインＳ欠損症の原因と考えられた。

ヘパリンの在宅自己注射に関するアンケート調査結果のまとめ

辻　肇　京都府立医科大学

在宅医療の普及を踏まえ、特発性血栓症の予防（および再発予防）法の確立を目的として、大学附属病院(78)およびベッド数500床以上の一般病院（238）の専門医（計 1,265 名）を対象に「ヘパリンの在宅自己注射に関する」アンケート調査を実施した（回収率 48%)。専門領域別では、血液内科、循環器内科、心臓血管外科及び産婦人科が全体の96%を占めた。ヘパリンの在宅自己注射を行ったものは8%に過ぎなかったが、保険適応がないため、投与法に関するエビデンス、指針がないため、また出血性副作用を危惧したため、必要であったが他剤で代替したものが29%あり、全体の51%においてその必要性が認められた。対象疾患では、下肢深部静脈血栓症、習慣性流産、肺塞栓症が最も多かった。42/60(70%)において未分画ヘパリン（皮下注用）が用いられ、１日２回の皮下投与がなされていた43/57(75%)。投与量は、34/66(52%)が固定用量、29/66(44%)では凝固能を指標に投与量が決定された。未分画ヘパリンの皮下投与量は10,000単位／日が最も多く11/23(48%)、ついで5,000単位／日が5/23(22%)であった。凝固能ではAPTTを指標とし23/29(79%)、皮下注後１ー４時間において9/12(75%)、測定値が 1.5 倍に延長することを目標に投与量が決定されていた10/14(71%)。投与期間が１カ月以上に及ぶものが 45/49(92%)あり、とりわけ産婦人科領域で顕著であった。投与中のモニタリングは 56/62(90%)で実施され、APTTを用いるものが40/56(71%)で、投与後２ー３時間に実施され6/12(50%)、1.5ー2 倍の延長が目標値とされた 16/17(94%)。出血性副作用は、皮下出血が14/50(28%)に認められたが、重篤な出血はなかった。他にHIT、骨粗鬆症、アレルギー反応、肝機能障害、脱毛が認められた。経費は、患者あるいは病院により負担されていた44/49(90%)。今後の課題として、治療指針の策定、保険適応、簡便なモニタリング法の開発が望まれた。

TMA ならびにその基礎疾患における ADAMTS13 と VWF の検討

○和田英夫　三重大学臨床検査医学
小林稔彦　三重大学血液内科
森　美貴　三重県血液センター

【目的】血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)や溶血性尿毒症症候群(HUS)は、血小板減少・溶血性貧血・発熱・動揺性精神神経症状・腎機能障害を徴候とする重篤な疾患である。TTP/HUS の診断は、Von Willebrand factor (VWF) multimer 切断酵素である ADAMTS13　活性の低下が診断に重要とされている。このため、種々の ADAMTS13 測定法が考案されている。今回、我々は各種測定方法により、健常人や TTP/HUS 患者の ADAMTS13 を測定し、その測定意義を検討したので報告する。

【対象ならびに方法】対象症例は、健常人 30 名、発症時の TTP/HUS 患者ならびに先天性 TTP 患者の計 49 例である。ADAMTS13 活性は、ペプチド「FRETS-VWF73」を用いた方法ならびに VWF multimer 電気泳動を用いた方法によった。VWF multimer 電気泳動法は、奈良県立医大輸血部に測定を御願いした。また、ADAMTS13 抗原量、ADAMTS13 インヒビター量、FIX-ADAMTS13 複合体量は、それぞれ ADI 社製の IMUBIND ADAMTS13 ELISA、ADAMTS13 Autoantibody ELISA、ADAMTS13/FXI Complex ELISA を用いて測定した。Factor H の測定は polyclonal 抗体を用いた ELISA にて行った。

【結果】TTP/HUS 患者において、ADAMTS13 活性 (FRETS 法 46.2±48.3%、VWF multimer 法　30.8±32.4%)、ADAMTS13 抗原 (496±421ng/ml)、ADAMTS13/FXI Complex (30.0±24.5%)は著しい低下を示した。また、ADAMTS13 Autoantibody は 19.3±15.4 AU/ml であり、Factor H は 107±23.8 %であった。

【考察】多くの TTP/HUS 症例では、 ADAMTS13 活性ならびに抗原量と ADAMTS13/FXI Complex の低下が認められたが、一部これらの成績の解離が見られた。さらに、種々の測定系で ADAMTS13 の解析をすることが、TTP/HUS の病態の解析に重要と考えられた。

ADAMTS13の蛍光合成基質、FRETS-VWF73の有用性

宮田敏行　国立循環器病センター研究所

私達は TTP の原因遺伝子である ADAMTS13 の最小基質として VWF の 73 残基（VWF73）を同定し（Blood, 2004）、これを用いて迅速で定量性を有する蛍光合成基質、FRETS-VWF73を開発した（Br J Haematol, 2005）。本基質は、日本、米国、ドイツで市販されている。基質は、ヒト血漿中のADAMTS13活性の測定に用いられ、その結果はこれまでに3報に報告された。

1. Groot et al., J. Thromb. Haemost., 2006; 4: 698-9（オランダの報告）
   溶血性貧血と血小板減少を示し、TTP を疑われた 79 名の患者を対象に、VWF マルチマー/ウエスタンブロット法と FRETS-VWF73 法で ADAMTS13 活性を測定した。TTPの鑑別は、両方法で完全に一致した。

2. Kremer Hovinga et al., J. Thromb. Haemost., 2006; 4: 1146-8（スイスの報告）
   従来から用いられている4つのADAMTS13測定法とFRETS-VWF73法の比較検討を行った。対象とした試料は、TTPやHUS、TMAと診断された30種の血液。蛍光法と従来法はよく一致した。

3. Mahdian et al., Thromb. Haemost., 2006; 95: 1049-51（フランスの報告）
   Immuno-radiometric 法と FRETS-VWF73 法との比較。試料は TMA64 名（後天性 TTP41 名、先天性 TTP3 名、急性 HUS20 名）と健常人 10 名。両法の相関係数は 0.97 で、良い一致を示した。

迅速で簡便なADAMTS13測定法が広く臨床に使われるためには、検査機関が迅速に検体を収集し、測定結果を返送することが必要と考えられる。

慢性肝疾患におけるADAMTS13解析

藤村吉博、○松本雅則　奈良県立医科大学　輸血部

我々は昨年までに、1 ADAMTS13 の主たる産生細胞が肝星細胞であること（Uemura M et al. Blood, 2005)、2 生体肝移植直後にADAMTS13活性が著減すること（Ko S, et al. Liver Transplant, 2006)、3 アルコール性肝炎、特に重症アルコール性肝炎では本酵素活性が著減すること（Uemura M, et al. Alcohol Clin Exp Res, 2006）など、肝疾患とADAMTS13との関連について報告してきた。本年度、我々は慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬変）において ADAMTS13とその基質であるVWFについて検討したので報告する。

対象は、慢性肝炎11例、肝硬変47例（Child分類A/B/C:18/16 /13)。慢性肝炎、肝硬変Child A , B, CにおけるADAMTS13活性（平均）は、84%、81%、51%、23%、VWF抗原量は、299%、482%、744%、588%であった。基質／酵素比（VWF:Ag/ADAMTS13 act）は、3、6、19、77と病期が進行するに従い上昇した。また、ADAMTS13活性が50%以下の症例でUL-VWFMを検討したところ、同酵素活性25%以下では13例中9例（69.3%)、26-50%では9例中3例（33.3%）にUL-VWFMが認められ、ADAMTS13活性が低下するに従い検出率が上昇した。

慢性肝疾患が進行すると、腎機能障害、肝性脳症、血小板減少などが高度になることが知られている。ADAMTS13活性とVWF抗原の不均衡が、これらの症状の進展に関与している可能性が示唆された。

ファージデイスプレイ法によるADAMTS13のエピトープ解析

村田　満　慶應義塾大学医学部中央臨床検査部
森木隆典　慶應義塾保健管理センター

ファージディスプレイ法は、ファージ表面上に結合した形で極めて多数の異なったアミノ酸配列を有するペプチドを発現させ、リガンドと結合するファージをスクリーニングし、選別されたファージにクローニングされている遺伝子配列を検索することにより、リガンドと結合する蛋白ペプチドのアミノ酸配列を決定する極めて有用な方法である。我々はADAMTS13ドメインライブラリーの作成を目的として、大腸菌を用い、ファージ表面にADAMTS13プラスミド由来の様々なペプチドを発現させることに成功した。マイクロタイタープレートに抗ADAMTS13抗体を固相化し、ペプチドを発現したファージを加え、結合したファージをエリュートすることを３繰り返し、選択されたファージについてDNAシークエンスを行い、結合したペプチドの配列を決定した。ADAMTS13ドメインライブラリーを抗ADAMTS13抗体である①2A11, ② 4D6, ③polyclonal Abそれぞれについて、そのエピトープ解析を試みた。本方法によりTTP患者血清におけるADAMTS13自己抗体の詳細なエピトープマッピングが可能と思われ、またADAMTS13分子内におけるVWF結合ドメインに関する詳細な情報を与えるものと思われる。

難治性ITPの実態調査（アンケート調査中間報告）

藤村　欣吾　広島国際大学

目的：

ITPの生命予後に最も関係する難治性ITPに対する治療戦略を確立することが本研究班 ITP サブグループでの一つの目標である。そのためには本邦における現状を把握する事が必要で、今年度は難治性 ITP の症例が臨床的に置かれている状況を明らかにするためにアンケート調査を行う。

方法：

昨年秋に日本血液学会研修 487 施設で実施した難治 ITP 実態一次調査の結果を基に今回は第 2 次調査を行っている。すなわち前回難治症例、或いは死亡症例の御報告を頂いた 110 施設にこれら症例の過去の治療内容、現在の臨床的状況などに関するアンケート調査を行った。

結果と考案：

7月上旬までの回答は59施設から頂き現在の回収率は53．6%である。

現在まで回収できた症例に関して解析作業中で正確な数値は当日報告することにしたい。

傾向として非常に多種の治療法が行われており治療現場での苦労がにじみ出ている症例が多い。またリツキサンなどこれから検討を必要とする治療などもすでに行っている施設もあり、今後これら薬剤の評価を行うに当たって貴重な症例をお持ちの施設があることが判った。また死亡例に関しては急性型と思われる短期罹病期間で死亡した症例も成人の ITP に少なからず認められており、成人の ITP の病像に変化が生じている可能性もある。いずれにしても難治性 ITP の側面が明らかになるものと思われる。

抗 GPIb 抗体産生 B 細胞の検出とその有用性の検討

○桑名　正隆　慶應義塾大学内科
村田　満　　慶應義塾大学中央臨床検査部
池田　康夫　慶應義塾大学内科

我々はGPIIb/IIIaに対する抗体を産生するB細胞の検出法を開発し，そのITP診断における有用性を報告してきた。抗血小板自己抗体の対応抗原として他の血小板膜糖蛋白が知られており，本研究では抗GPIb抗体を産生するB細胞を検出し，その臨床有用性を検討した。成人慢性ITP114例を対象とし，対照として血小板減少を有するSLE23例，肝硬変30例，造血幹細胞移植後(SCT)25例，再生不良性貧血(AA)4例，MDS14例および健常人33例を用いた。GPIbの細胞外ドメインをコードするリコンビナント蛋白を抗原としたELISPOT法により末梢血抗GPIb抗体産生B細胞を検出した。同時に抗GPIIb-IIIa抗体産生B細胞数も測定した。抗GPIb抗体産生B細胞数は健常人に比べてITP，SLE，肝硬変，SCTで有意に高値であった。健常人の平均＋5SDをカットオフとすると，陽性頻度はITP44%，SLE48%，LC50%，SCT44%，AA25%，MDS14%，健常0%であった。従来の抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞に抗GPIb抗体産生B細胞を組み合わせると，ITPにおける検出感度の向上（86%→90%）はわずかであり，その診断における測定意義は少なかった。個々の疾患でGPIIb/IIIaとGPIbに対する抗体産生B細胞数は有意に相関し，血小板自身が自己免疫応答の標的と考えられた。

血小板寒冷凝集素により偽性血小板減少症を呈した４例

○倉田義之[1]、林　悟[1]、西山美保[2]、柏木浩和[3]、冨山佳昭[3]
[1] 大阪大学医学部附属病院　輸血部
[2] 同　臨床検査部
[3] 大阪大学大学院医学系研究科　血液・腫瘍内科学

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）を診断するにあたって最初に偽性血小板減少症を否定する必要がある。偽性血小板減少症は抗凝固剤（主として EDTA）により引き起こされることが知られている。われわれは血小板寒冷凝集素により偽性血小板減少症を呈した４例を経験したので報告する。

症例１は 57 歳女性で血小板数は 9.7 万、症例２は 37 歳男性で血小板数は 9.6 万、症例３は 74 歳男性で血小板数は 2.8 万、症例４は 62 歳女性で血小板数は 3.4 万、いずれの症例も抗凝固剤添加血のみならず採血直後の抗凝固剤未添加血においても血小板減少、塗沫標本で血小板凝集像を認めた。凝集開始温度は症例２と４が 10℃、症例１は 24℃であった。凝集素の免疫グロブリンクラスは症例１、２、４ともに IgM であった。症例１、２ともに血小板凝集は認めたが血小板は活性化していなかった。血小板凝集素の対応抗原は GPIIb-IIIa であった。

本症の確定診断には抗凝固剤未添加血での血小板減少、凝集像の確認が重要であると考えられた。本症は非常に稀であるとされているが、抗凝固剤による偽性血小板減少症として見逃されているのではないかと考えられた。

特発性血小板減少性紫斑病に関する新検査の検討

降旗謙一　株式会社エスアールエル

ＩＴＰの新しい診断基準の確立を目指している血液凝固異常症に関する調査研究班の一員として、抗血小板抗体産生Ｂ細胞および幼若血小板の測定を検査センターとしての立場から検討を実施している。

１．測定法

（１）抗血小板抗体産生Ｂ細胞［ＥＬＩＳＰＯＴ法］

測定試薬：ＩＴＰ　ＥＬＩＳＰＯＴ　ｋｉｔ（株式会社医学生物学研究所）

（２）幼若血小板数［フローサイトメトリー法］

多項目自動血球分析装置ＸＥ－２１００（シスメックス株式会社）

２．活動状況

抗血小板抗体産生Ｂ細胞に関しては、検討第１段階として慶應義塾大学医学部の桑名先生の指導によりＥＬＩＳＰＯＴ法のアッセイ技術を習得し、ついで第２段階として慶應義塾大学病院に通院中の血小板減少症患者の血液を用いて慶應義塾大学オリジナル法での結果と弊社での結果の相関を確認した。その後第３段階として本研究班のＩＴＰサブグループの４施設（広島国際大学，慶應義塾大学，大阪大学，東京慈恵会医科大学）より血小板減少症患者の血液を提供して頂き、慶應義塾大学と弊社とで臨床的有用性の検証および検査精度の確認検討を実施した。また幼弱血小板数に関しても、同じ症例検体で同時に検討した。

３．活動成果

ＥＬＩＳＰＯＴ法では、一部の検体で慶應義塾大学と弊社の結果に乖離が認められたが、弊社における測定手技および判定技術の習得は充分と判断した。

幼若血小板数は、ＥＬＩＳＰＯＴ法の結果を基に検査精度の分析をしたところ、ＥＬＩＳＰＯＴ陽性検体群では陰性検体群に比べ有意に高値であることを確認した。

４．今後の活動

検討第４段階として、研究班各施設からの検体を受付け、弊社検査の基準値設定および検査センターとしての受託体制の確立を目指す。

産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査－2001年から2005年

小林隆夫　信州大学医学部保健学科

静脈血栓塞栓症はこれまでわが国では比較的稀であるとされてきたが、生活習慣の欧米化などに伴い近年急速に増加している。日本産婦人科新生児血液学会がはじめて行った産婦人科領域における静脈血栓塞栓症の調査によれば、1991年に比し2000年では深部静脈血栓症例全体では3.5倍に、肺血栓塞栓症例全体では6.5倍に増加したことが明らかになった。2004年に肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドラインが刊行され、欧米より20年以上遅れてわが国でもやっと静脈血栓塞栓症予防対策の新しい時代が始まったが、本予防ガイドライン刊行から2年が経過した現在でも不幸な転帰をとる多くの肺血栓塞栓症が発症している。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、薬剤による予防対策の重要性が今後の主な検討課題である。そこで今回、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静脈血栓塞栓症の調査を行い、発症数、発症頻度、リスク因子、予防対策等を明らかにすることを目的としてアンケート調査を実施する。この調査結果をもとに広く社会に情報発信し、今後の学術行政や医療行政に反映されるよう活動する方針である。なお、本臨床研究計画は信州大学医学部倫理委員会の審査を受け、承認されている。

アンケート内容は全体票と個人票の2つからなっている。全体票は、2001年から2005年までの各施設での分娩件数（経腟分娩、帝王切開）、手術件数（良性疾患、悪性疾患）、静脈血栓症（骨盤内や下肢深部静脈血栓症以外の静脈血栓症も含む）症例数、肺血栓塞栓症症例数の調査および当該施設での血栓症予防法の調査であり、個人票は、個々の症例の具体的な調査票（年齢・身長・体重・診断部位・治療・予防・背景・分娩や手術との関連の有無・予後等）である。

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

榛沢和彦　新潟大学大学院呼吸循環外科

新潟県中越地震被災地では震災１年後でも 7.3%の住民に下肢深部静脈血栓が見つかっているが、地震による影響か否かについて被災地から 100Km 以上離れた被災地とよく似た環境の雪国山間部で平成 18 年 3 月に下肢静脈血栓の頻度調査を行った。

【対象】新潟県阿賀町の住民 365 名(男 112 名、女 253 名、平均年齢 63±13 才)、このうち平成 17 年 12 月の新潟大停電で 1 日以上車中泊や家に閉じこもった方を除外した 327 名を対象とした。

【方法】下肢静脈血栓の検索は下肢静脈エコー検査で行い、7-10MHz リニア型プローブを用いて被験者をイスに座らせ下腿を下垂させた状態で検査し、圧迫法で静脈虚脱せず血栓エコーが確認できる場合を血栓陽性とした。また静脈内に円形に血栓像を認める場合を浮遊血栓、静脈の肥厚様や索状に見える場合は壁在血栓とした。

【結果】対象とした 327 名中の 6 名(1.8%)にヒラメ静脈血栓を認めた（浮遊血栓４名、壁在血栓２名)。血栓を認めたうち１ヵ月以内の外傷１名、深部静脈血栓症の既往 1 名が含まれていた。しかしそれ以外の 4 名(1.2%)は全くリスクの無く症状もなかった。また新潟県中越地震被災地における無症候性ヒラメ静脈血栓の頻度は対照地域に比較して有意に高かった。

【結論】今回の検討により新潟県中越地震被災者の慢性期静脈血栓と地震との関連が明らかになったが、日本人における無症候性静脈血栓の頻度が低くないことも明らかになった。

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
ー第2報：発症リスクに関する検討ー

中村真潮　三重大学大学院循環器内科学

平成17年度の本研究班の研究として以下の調査を行った。すなわち、2004年の病院便覧で精神科を標榜する 2,432 病院に対して肺血栓塞栓症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618)。2004年のアンケート返信施設での肺血栓塞栓症の発生数は51例で、うち死亡例は14例であった。2004年の厚生労働省の統計を用いて推計すると、入院患者1人当たりの肺血栓塞栓症の発症率は0.043%で、入院患者1人当たりの肺血栓塞栓症による死亡率は0.012%であった。

【目的】平成18年度の研究としては、上記の精神科病棟において2004年に発症した51例の肺血栓塞栓症例に対し二次調査を行い、精神科病棟における発症リスクを明らかにすることを目的とした。

【対象】2004年に精神科病棟において肺血栓塞栓症を発症した51例。

【方法】対象51例が発症した施設に対して、二次調査の依頼書を送付した。二次調査項目は以下のごとくである。①患者基本情報（年齢、性別)、②肺血栓塞栓症の経過、③精神科疾患名、④一般的な肺血栓塞栓症のリスク、⑤拘束や活動性低下の有無、⑥投与中の抗精神病薬。

【倫理面への配慮】個人情報は取り扱わないが、各施設の情報が漏洩しないように十分に配慮している。また、本アンケート調査は三重大学医学部倫理委員会で審議され、倫理上、問題はないと判断されている。

【結果】現在、収集中である。

深部静脈血栓症および肺塞栓症の前向き調査－2006年

佐久間聖仁　東北大学大学院循環器病態学

肺塞栓症（PE）と深部静脈血栓症（DVT）は基本的に同一の疾患の異なった臨床型と考えられ静脈血栓塞栓症（VTE）として取り扱われることがある。確かにPEの直接的原因としてDVTがあり、VTEという概念は有用であるが、一方で肺塞栓症を起こすDVTと臨床的に単独でDVTとして発見される場合ではDVT発生機序が異なる可能性がある。今回の研究の目的は以下の３点である。１．PEとDVTの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。

【方法】全国医療機関への前向きアンケート調査を実施する。アンケート用紙は平成18年7月上旬に発送済みである。PE、DVTとも平成18年8月と9月（2ヶ月間）の新規発症症例とする。

平成 18 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１９年２月２日（金）午前１０時ー午後５時終了予定
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１８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　プログラム

日時：平成１９年２月２日（金）午前１０時ー午後５時終了予定
場所：慶應義塾大学医学部新棟 11Ｆ　中会議室
（サブグループ総括報告:20分　各個人研究:12分　討論含む）

１０：００～　主任研究者　挨拶　池田康夫

１０：０５～　厚生労働省健康局疾病対策課　林修一郎課長補佐

１０：１５～　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）

１０：３５～　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）

１１：０５～　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
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）

１１：２５～　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　信州大学医学部保健医療学科
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　女川町立病院内科
黒岩　政之　北里大学医学部麻酔科学
中村　真潮　三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

１１：４５～　疫学研究班　…　総括報告　杉田稔

研 究 者：杉田稔・伊津野孝　東邦大学医学部

１２：00～１３：00　昼休み

１３：００～１４：００

特発性血栓症班員報告：

宮田敏行「日本人の静脈血栓症患者の遺伝的背景：プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの遺伝子変異は約35%の患者に見られる」

川崎富夫「肺血栓塞栓症の予防戦略-診療とガイドラインと遺伝子解析のあるべき姿-」

窓岩清治（坂田洋一）「本邦における静脈血栓症に対するワルファリン使用のアンケート調査」

小嶋哲人「妊娠を契機に深部静脈血栓症を発症した先天性AT欠損症の分子病態解析」

辻　　肇「ヘパリンの在宅自己注射に関する治療指針（案）」

１４：００～１４：４０

TMA班員報告：

和田英夫「肝移植症例におけるADAMTS13、ﾌｫﾝｳｨﾙﾌﾞﾗﾝﾄﾞ因子、破砕赤血球の変動についての検討」

加藤誠司（藤村吉博）「ADAMTS13活性測定の現状」

森木隆典（村田　満）「ファージデイスプレイ法によるADAMTS13のエピトープ解析」

１４：４０～１５：３０

ITP班員報告：

藤村欣吾「難治性ITPの実態　―平成18年度アンケート調査のまとめ―」

桑名正隆「ITPにおける*Helicobacter pylori*除菌効果発現機序の解析」

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（ITP）の全国疫学調査（平成１６年度）」

降旗謙一「特発性血小板減少性紫斑病に関する新検査の検討」

１５：３０～１５：４５　　休　憩

１５：４５～１６：４５

静脈血栓塞栓症研究班員報告：

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」

中村 真潮（佐久間）「肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度、臨床的特徴（中間報告）」

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－」

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」

終　了

平成１８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　主任研究者：池田康夫
事務局：慶應義塾大学医学部内科池田教授室　Tel: 03-3353-1211 内線62421