

Bの分子病態解析 第30回日本血栓止血学会学術集会、志摩市(2007)

33. Madoiwa S, Yamauchi T, Kobayashi E, Hakamata Y, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y. :Induction of factor VIII specific unresponsiveness by intrathymic factor VIII injection in murine hemophilia A. XXI ISTH Congress, 7/6-12 2007. ジュネーブ
34. Ohmori T, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Madoiwa S, Mimuro J, Sakata Y. :Silencing of A targeted protein in in vivo platelets using A lentiviral vector delivering short hairpin RNA sequence. XXI ISTH Congress (7/6-12 2007. ジュネーブ
35. 窓岩清治、布宮 伸、大森 司、三室 淳、坂田洋一：PAI-1は敗血症DICの生命予後を規定する 第8回日本検査血液学会学術集会 2007.7/21-22 福井市
36. 窓岩清治、山内忠彦、小林英二、大森 司、三室 淳、坂田洋一：胸腺組織を標的とした血友病Aインヒビター産生制御の基本的検討 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007.10/11-13、横浜市
37. 石渡 彰、三室 淳、水上浩明、小野文子、柏倉裕志、大森 司、諏合輝子、窓岩清治、寺尾恵治、小澤敬也、坂田洋一：血友病B遺伝子治療の非ヒト霊長類モデルにおける基本的検討 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007.10/11-13、横浜市
38. 矢野裕一郎、大森 司、星出 聡、窓岩清治、三室 淳、山本啓二、勝木孝明、三橋武司、島田和幸、苅尾七臣、坂田洋一：抗血小板薬併用療法下における血小板機能、トロンビン産生、線溶因子、血管内皮細胞障害の規定因子 第30回日本血栓止血学会学術集会 2007.11/15-17 志摩市
39. 添田哲弘、野上恵嗣、武山雅博、嶋 緑倫、友清和彦、坂田洋一、吉岡 章：第VIII因子軽鎖C2は活性型第IX因子Glaドメインに結合する 第30回日本血栓止血学会学術集会 2007.11/15-17 志摩市
40. 瀬嶋尊之、窓岩清治、三室 淳、諏合輝子、大森 司、市村恵一、坂田洋一：マウスPAI-1に対するsiRNAを用いたアレルギー性鼻炎制御の可能性 第30回日本血栓止血学会学術集会 2007.11/15-17 志摩市
41. 石渡 彰、三室 淳、柏倉裕志、大森 司、諏合輝子、窓岩清治、水上浩明、久米晃啓、小澤敬也、坂田洋一：肝臓特異的にFVIIIを高発現するAAV8ベクターを用いた血友病AマウスへのFVIII遺伝子導入 第30回日本血栓止血学会学術集会 2007.11/15-17 志摩市
42. 大森 司、柏倉裕志、石渡 彰、窓岩清治、三室 淳、坂田洋一：レンチウイルスベクターを用いたshRNA発現による血小板蛋白のノックダウン 第30回日本血栓止血学会学術集会 2007.11/15-17 志摩
43. 窓岩清治、新村真則、岡田清孝、上嶋 繁、柏倉裕志、石渡 彰、牧野伸子、大森 司、諏合輝子、三室 淳、松尾 理、坂田洋一：プラスミノゲンは白血球の接着活性を制御し、敗血症における臓器障害を回避させる 第30回日本血栓止血

学会学術集会 2007.11/15-17 志摩市

**知的財産権の出願・登録**

- |    |        |    |
|----|--------|----|
| 1. | 特許取得   | なし |
| 2. | 実用新案登録 | なし |
| 3. | その他    | なし |

分担研究者：信州大学医学部保健学科

小林隆夫

研究協力者：女川町立病院内科

佐久間聖仁

三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

中村真潮、山田典一

新潟大学大学院医歯学総合研究科器官制御医学講座

榛沢和彦

### 研究要旨

1) 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症(VTE)の調査：産婦人科領域では、21世紀に入ってもVTE発症数は増加しているが、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い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。2) 肺塞栓症(PE)と深部静脈血栓症(DVT)の頻度、臨床的特徴に関する研究：PE診断患者数は最近10年で2.25倍に増加していることが推定された。また、PEを伴ったDVT群とDVT単独群での比較では、危険因子には2群間に差がないが、症状、発生部位に差を認めた。今後は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。3) 震災後の被災者における深部静脈血栓症調査：新潟県中越地震後、1年後、3年後、能登半島地震後および新潟県中越沖地震後に被災者のDVT発症率を下肢静脈エコーにて検査したところ、DVTは地震と関連あることが確認された。その原因として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、さらには地震による精神的影響などが関係していることが示唆された。幸いなことに新潟県中越地震の教訓が生かされ、その後に発生した能登半島地震および新潟県中越沖地震では被災者のDVT発症率が低下しており、早くから行政より車中泊の防止と避難所での運動指導、水分摂取、トイレの確保などが行われていたためと考えられる。しかし、地震後にDVTを繰り返している慢性反復性の血栓が少なくないことも示唆されており、震災後には心のケアを含めた行政や医療従事者によるフォローが大切である。なお、震災被災者に発生するDVTに関しては、上記の対策に加え欧米のような簡易ベッドの導入や如何に避難生活を日常生活に近づけるかの努力も今後の検討課題であろう。4) うっ血性心不全症例における静脈血栓塞栓症の発生頻度調査：日本人においてもうっ血性心不全症例では欧米と同様にDVTが発生していることが明らかになった。今後は、うっ血性心不全以外の

内科領域でも発生頻度を調査した上で、内科領域の一次予防の普及を目指すべきと考えられる。

## 1. 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本疾患の現況を調査し、「日本人のエビデンスを明確にする」ことにより、「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つ」、「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。

## 2. 研究方法

上記目的達成のため静脈血栓症/肺塞栓症グループでは、下記に示す4つの研究を行った。

1) 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）：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（VTE）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した。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。

2) 肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度、臨床的特徴に関する研究（佐久間聖仁ほか）：PEとDVTの新規発生頻度、PEを合併したDVTとDVT単独例で下肢の症状・所見に相違がないかどうか、およびVTEの危険因子の頻度に相違がないかを明らかにすること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。症例は平成18年8月と9月（2ヶ月間）の新規発症症例とした。

3) 震災後の被災者における深部静脈血栓症調査（榛沢和彦ほか）：新潟県中越地震後1年目の検査で7.8%の下肢DVTが見つかったことから、これが地震の影響かどうか検討するため、新潟県阿賀町において新潟県中越地震対照地DVT検査を行った。また、新潟県中

越地震後3年目のDVT検査も行った。さらに中越地震後に発生した能登半島地震および新潟中越沖地震(直後と4ヵ月後)においてもDVT検査を行った。4)うっ血性心不全症例における深部静脈血栓症の発生頻度調査(山田典一ほか):三重大学にうっ血性心不全で入院した連続161例(男性117例、平均年齢 $69.3 \pm 10.8$ 歳、原因:虚血性心疾患73例(45.3%)、弁膜症29例(18%)、拡張型心筋症25例(15.5%)、その他34例(21.2%))に対して、下肢静脈超音波検査(圧迫法)にて鼠径部より下腿まで血栓の有無を検索した。但し、VTEの既往、悪性疾患、下肢の麻痺、術後3ヶ月以内の症例は除外した。検討項目は、血栓存在部位(左右差、存在静脈枝)、発生頻度(重症度別など)である。

#### (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り、各参加施設の倫理委員会の承認を得た後に実施された。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た。また、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ている。

### 3. 研究結果

1)産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査:回答率37%(119/322)時点での集計結果ではDVT476例(うち無症候

性130例)、PE239例(うち無症候性61例)が報告された。産科症例では、DVT153例(うち無症候性14例)、PE44例(うち無症候性3例)であり、婦人科では、DVT323例(うち無症候性116例)、PE195例(うち無症候性58例)であった。

2)肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度、臨床的特徴に関する研究: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7,864人、精神科で286人、DVTは精神科以外で14,674人、精神科で286人であった。PE合併群ではDVTの存在部位に左右差がなかったが、DVT単独群では左側のDVTが多かったこと、長期臥床、最近の大手術、悪性腫瘍などVTEの危険因子には2群間に差は認められなかった。

3)震災後の被災者における深部静脈血栓症調査:中越地震対照地のDVT検査では、6人(1.8%)に血栓を認めた。中越地震3年目では、小千谷市で18人(9.3%)に血栓を認め、十日町で12人(10.2%)に血栓を認めた。能登半島地震後では、212人(車中泊7人)のうち23人(10.6%)に血栓を認めた。新潟中越沖地震直後では、1週間目に449名(車中泊30名)のうち49名(6.9%)に血栓を認め、2週間目に546名(車中泊193名)のうち31名(3.3%)に血栓を認めた。地震発生2週間以内全体では4.9%の血栓有病率であった。新潟県中越沖地震発生4ヵ月後では、255人中16人(6.3%)に血栓を認めた。

4)うっ血性心不全症例における静脈

血栓塞栓症の発生頻度調査：全体では 11.2%(18/161)に DVT を認めた。血栓は両側 4 例、左側 6 例、右側 8 例で、存在部位（重複あり）はヒラメ静脈が最も多く 16 例、腓骨静脈 7 例、膝窩静脈 3 例、後脛骨静脈 3 例であった。心不全の重症度別の頻度は NYHA II 度 4.4%、III 度 4.8%、IV 度 25.5% (odds ratio 4.1; 95%CI 1.2-14.6)であった。

#### 4. 考察

1) 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査：20 世紀最後の 10 年間の発症数と比較して産婦人科全体では 21 世紀に入っても発症数はさらに増加しているが、今回の調査結果の特徴は、1) 産科症例では DVT（特に妊娠中発症）は増加しているものの、PE の増加はみられなかった、2) 婦人科症例では、DVT も PE もともに増加したが、特に卵巣癌術前発症例が一段と増加した、3) 婦人科症例では、特に無症候性のものが増加した。

2) 肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度、臨床的特徴に関する研究：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 2.25 倍に診断症例数が増加した。また、DVT 症例において、DVT の症状なし、右側の DVT、膝窩静脈より近位部の DVT が PE を有するリスクを有意に高くすることが判明した。

3) 震災後の被災者における深部静脈血栓症調査：今までの調査から新潟県中越地震 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ており、

その原因として、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ている。今回新潟県中越地震対照地での DVT 検査結果が震災被災地より有意に少ないことが明らかとなり、DVT 発症は地震による影響であることが確実となった。また、中越地震 3 年目の DVT 有病率は 8.5%と推測され、2 年目の血栓有病率 (5.1%) よりも高く、地震後に DVT を繰り返している慢性反復性の血栓が少なくないことが示唆された。そして、能登半島地震後に DVT 発症率が低かったこと理由は、中越地震の教訓から早くから行政より車中泊の防止と避難所での運動指導、水分摂取、トイレの確保などが行われていたことなどが考えられた。さらに、その後発生した新潟中越沖地震直後において、地震発生 2 週間以内全体では 4.9%の血栓有病率であったことは、中越地震、能登半島地震における 2 週間以内の血栓有病率よりも低く、行政による車中泊予防や DVT 予防指導、季節の違いによるものと考えられた。また、アンケート調査において中越沖地震直後にトイレを我慢した被災者の血栓陽性率 (9.3%) は我慢しなかった被災者 (5.0%) よりも有意に多かったことから、震災直後にトイレを我慢することで血栓が多く発生する可能性が示唆された。また、大きな避難所ほどトイレを我慢した率が高いことから仮設トイレの設置基準について今後検討が必要と思われた。

4) うっ血性心不全症例における静脈

血栓塞栓症の発生頻度調査：日本人においても、うっ血性心不全症例、特にNYHA IV度の重症例では25.5%と欧米と同様の高頻度にDVTが発生していることが明らかになった。

## 5. 結論

1) 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査：産婦人科領域では、21世紀に入ってもVTE発症数は増加しているが、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。

2) 肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度、臨床的特徴に関する研究：PE診断患者数は最近10年で2.25倍に増加していることが推定された。また、PEを伴ったDVT群とDVT単独群での比較では、危険因子には2群間に差がないが、症状、発生部位に差を認めた。今後は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。

3) 震災後の被災者における深部静脈血栓症調査：新潟県中越地震後、1年後、3年後、能登半島地震後および新潟県中越沖地震後に被災者のDVT発症率を下肢静脈エコーにて検査したところ、DVTは地震と関連あることが確認された。その原因として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、さらには地震による精神的影響などが関係していることが示

唆された。幸いなことに新潟県中越地震の教訓が活かされ、その後に発生した能登半島地震および新潟県中越沖地震では被災者のDVT発症率が低下しており、早くから行政より車中泊の防止と避難所での運動指導、水分摂取、トイレの確保などが行われていたためと考えられる。しかし、地震後にDVTを繰り返している慢性反復性の血栓が少なくないことも示唆されており、震災後には心のケアを含めた行政や医療従事者によるフォローが大切である。なお、震災被災者に発生するDVTに関しては、上記の対策に加え欧米のような簡易ベッドの導入や如何に避難生活を日常生活に近づけるかの努力も今後の検討課題であろう。

4) うっ血性心不全症例における静脈血栓塞栓症の発生頻度調査：日本人においてもうっ血性心不全症例では欧米と同様にDVTが発生していることが明らかになった。今後は、うっ血性心不全以外の内科領域でも発生頻度を調査した上で、内科領域の一次予防の普及を目指すべきと考えられる。

## 6. 健康危険情報

なし

## 7. 研究発表

### 1) 論文発表

・ Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, Takahashi T, Kitamura O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K: Unusual pulmonary embolism -septic pulmonary embolism

and amniotic fluid embolism-. Circ J 71(5): 772-775, 2007

・ Sakuma M, Nakamura M, Takahashi T, Kitamura O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Itoh M, Shirato K: Pulmonary embolism is an important cause of death in young adults. Circ J 71(11): 1765-1770, 2007

・ Kobayashi T, Nakabayashi M, Ishikawa M, Adachi T, Kobashi G, Maeda M, Ikenoue T. Pulmonary thromboembolism in Obstetrics and Gynecology increased by 6.5 fold over the last decade in Japan. Circ J 72(5): 2008 (in press)

・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の治療. 鈴木光明, 吉村泰典編集, 産婦人科-専門医にきく最新の診療. 中外医学社, 東京, pp413-416, 2007

・ 小林隆夫: 血栓性素因. 松原茂樹編著, ハイリスク妊娠プライマリケア. ペリネイタルケア 2007 年夏季増刊. メディカ出版, 大阪, pp209-219, 2007

・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の現状と問題点を探る. 池田康夫, 坂田洋一, 丸山征郎編著, Xa 阻害薬のすべて. 先端医学社, 東京, pp106-117, 2007

・ 小林隆夫: ガイドラインにおける Xa 阻害薬の位置づけと今後の可能性をみる. 池田康夫, 坂田洋一, 丸山征郎編著, Xa 阻害薬のすべて. 先端医学社, 東京, pp149-158, 2007

・ 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の治療と予防指針. 岡元和文編著, 救急・集中治

療ガイドライン-最新の治療指針-2008-'09, 総合医学社, 東京, pp231-234, 2008

・ 小林隆夫: 高年妊娠-母児ケアのポイント. 血栓症. 臨床婦人科産科 61(1): 58-61, 2007

・ 小林隆夫: 帝王切開と肺血栓塞栓症. 産科と婦人科 74(2): 197-204, 2007

・ 小林隆夫: 特集-専門医が実地医家に答える Q&A. 肺塞栓症におけるワルファリン療法について教えてください. 血栓と循環 15(1): 88-90, 2007

・ 小林隆夫: 特集-がんとバスキュラー・ラボ. 婦人科がん血栓症. Vascular Lab 4(2): 159-165, 2007

・ 小林隆夫: 特集-各領域の診療ガイドライン. 産婦人科静脈血栓塞栓症. 産婦人科の世界 59(4): 313-321, 2007

・ 小林隆夫: 産婦人科領域における静脈血栓塞栓症予防の実践. 日産婦新生児血会誌 16(2): 14-22, 2007

・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の病態と予防. GSK pharmacist journal 5(2):14-16, 2007

・ 小林隆夫: 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. PTM ガイドラインダイジェスト Vol.10: 1-2, 2007

・ 小林隆夫: 母体救急-対応の実際. 深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症への対応. 臨床婦人科産科 61(5): 735-739, 2007

・ 小林隆夫: 妊娠・分娩と血栓症. 血液フロンティア 17(6): 907-915, 2007



- ・小林隆夫： 静脈血栓塞栓症周術期管理. 周産期医学 37(6):759-764 2007
- ・小林隆夫： 深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防. 血液フロンティア 17(8): 1213-1220, 2007
- ・小林隆夫： 産婦人科における静脈血栓塞栓症. Clinical Ob-Gyne 11(2): 8-11, 2007
- ・小林隆夫： ハイリスク妊娠とその後のサポート. 深部静脈血栓症 (DVT) 既往. 産婦人科の実際 56(9): 1349-1356, 2007
- ・小林隆夫： 特集—手術に必要な超音波検査. 産婦人科領域における深部静脈血栓症の診断. Vascular Lab 4(5): 531-536, 2007
- ・小林隆夫： 周産期の症候・診断・治療ナビ. 81 産褥期静脈血栓塞栓症. 周産期医学 37 増刊号:354-359, 2007
- ・小林隆夫： 特集—整形外科医のための静脈血栓塞栓症. 日米の静脈血栓塞栓症予防ガイドライン比較. 骨・関節・靭帯 20(12): 1201-1210, 2007
- ・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」メディカルビュー社 2007; pp98-109.
- ・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： 急性肺塞栓症観伽における深部静脈血栓症診断の現状と問題点. 静脈学 18: 163-167, 2007
- ・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. Therapeutic Research 28: 1108-1109, 2007
- ・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： 下大静脈フィルターによる急性肺塞栓症治療の現状. Therapeutic Research 28: 1136-1137, 2007
- ・榛沢和彦： 新潟県中越地震における急性肺・静脈血栓塞栓症. 心臓 39(2):104-109, 2007
- ・榛沢和彦： 新潟県中越地震における被災者エコー検査での使用経験. Acuson Cypress Clinical Report Vol. 1, 2007 持田シーメンス
- ・榛沢和彦、林 純一、土田桂蔵、北島 勲： 新潟県中越地震被災者循環器外来患者のDVTと血液凝血マーカーについて. 第6回TTMフォーラム記録 p71-73, 2007
- ・榛沢和彦： 健常者でも100人に1人が下肢静脈血栓症. Medical Technology 35(6): 544-545, 2007
- ・榛沢和彦、林 純一、布施一郎、相澤義房、田辺直仁、中島 孝、伊藤正一、鈴木幸雄： 新潟県中越大震災被災地住民に対する深部静脈血栓症(DVT)/肺塞栓症(PE)の診断、治療ガイドラインについて. Therapeutic Research 28(6): 1076-1078, 2007

## 2) 学会発表

- ・ Kobayashi T. Venous thromboembolism: Differences in incidence and thromboprophylaxis in Asian countries. APSTH-ISTH joint symposium. XXIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, 2007. 7. 9
- ・ Kobayashi T. Venous thromboembolism and prophylaxis in Asian countries. The 48th Korean Society of Hematology Meeting, Busan, 2007. 11. 3
- ・ 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改訂の必要性. 第2回日本血栓止血学会学術標準化委員会 2007 シンポジウム. 東京, 2007. 2. 17
- ・ 小林隆夫：静脈血栓塞栓症予防のマネジメント. 第48回日本脈管学会シンポジウム. 松本, 2007. 10. 26
- ・ Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Inferior vena cava filters reduce the incidence of acute deterioration in patients with acute pulmonary embolism. 第71回日本循環器学会総会 (Kobe, 2007. 3. 17)
- ・ Sakuma M, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada N, Ohta M, Nakano T, Shirato K: Pulmonary embolism is an important cause of death in young adult. 第71回日本循環器学会総会 (Kobe, 2007. 3. 17)
- ・ 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, 中野赳, 白土邦男：若年成人の死因としての急性肺塞栓症の重要性. 第104回日本内科学会講演会 (大阪, 2007. 4. 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：急性肺塞栓症に対する下大静脈フィルター治療. 第27回日本静脈学会総会 (京都, 2007. 6. 18)
- ・ 佐久間聖仁：特発性肺動脈高血圧症患者の治療前後での肺動脈造影所見の変化. 第1回 iPUC-II (東京, 2007. 6. 30)
- ・ 佐久間聖仁, 中村真潮, 山田典一, 伊藤正明, 中野赳, 白土邦男, 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の頻度、臨床的特徴. 第14回肺塞栓症研究会 (東京, 2007. 11. 10)
- ・ 中村真潮：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン作成の経緯および現状. 第2回日本血栓止血学会学術標準化委員会 2007 シンポジウム, 東京, 2007. 2. 17
- ・ 榛沢和彦, 林 純一, 相澤義房, 布施一郎, 田辺直仁, 伊藤正一：新潟県中越大震災被災地住民に対する深部静脈血栓症 (DVT)/肺塞栓症 (PE) の診断、治療ガイドラインについて. 第12回日本集団災害医学会 2007. 1. 19
- ・ 榛沢和彦, 林 純一, 田辺直仁, 中島 孝：新潟県中越地震の深部静脈血栓症 (DVT) と車中泊避難の影響について. 第12回日本集団災害医学会 2007. 1. 19

- ・ 榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、林純一、中島 孝、品田恭子、目崎芳朗：新潟県中越地震後2年目における被災者のDVTと血液凝固マーカーについて。TTMフォーラム 2007. 3. 10
- ・ Hanzawa K, Hayashi J, Fuse I, Aizawa Y, Ito S. Guidelines for chronic deep vein thrombosis (DVT) /pulmonary embolism (PE) in mid Niigata prefecture earthquake 2004. 第71回日本循環器学会 2007. 3. 16-18
- ・ 榛沢和彦、林 純一：緊急提言-新潟県中越地震被災地における脳梗塞発症調査の必要性。第32回日本脳卒中学会 2007. 3. 23
- ・ 榛沢和彦、林 純一：新潟県中越大地震被災地住民に対する深部静脈血栓症(DVT)/肺塞栓症(PE)の診断・治療ガイドライン。第108回日本外科学会定期学術集会 2007. 4. 13
- ・ 榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、林純一、布施一郎、相澤房義、伊藤正一。新潟県中越大震災被災地住民に対する深部静脈血栓症(DVT)/肺塞栓症(PE)の診断・治療ガイドライン。日本超音波医学会
- ・ 榛沢和彦：新潟県中越大震災被災地住民に対する深部静脈血栓症(DVT)/肺塞栓症(PE)の診断・治療ガイドライン。第47回日本呼吸器学会総会 2007. 5. 10-12
- ・ Hanzawa K, Hayashi J, Fuse I, Aizawa F. Prevalence of calf DVT in residents in rural Japan. World Congress of the International Union of Phlebology Asian Chapter Meeting 2007. 6. 18-20, Kyoto
- ・ Hanzawa K, Hayashi J, Fuse I, Aizawa F. The clinical guidelines for a treatment of DVT/PE in the residents in Mid Niigata prefecture earthquake-hit area. World Congress of the International Union of Phlebology Asian Chapter Meeting 2007. 6. 18-20, Kyoto
- ・ Hanzawa K, Okamoto T, Sato K, Hayashi J, Nakajima T. Prevalence of deep venous thrombosis in a year after the Mid Niigata prefecture earthquake. XXIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2007. 7.8-12, Geneve
- ・ Hanzawa K, Okamoto T, Sato K, Hayashi J, Nakajima T. The relationship between stranding in cars and DVT after the Mid Niigata prefecture earthquake 2004. XXIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2007. 7.8-12, Geneve
- ・ 榛沢和彦、岡本竹司、林 純一：新潟県中越地震2年後の被災者のDVT頻度と凝固線溶マーカー。第55回日本心臓病学会 2007. 9. 10-13
- ・ 榛沢和彦：エコノミークラス症候群と排泄の関係を、中越地震に学ぶ。東京災害トイレフォーラム 2007, 2007.10.12 あいおい損保センチュリーホール恵比寿
- ・ 榛沢和彦、岡本竹司、林 純一：新

潟県中越地震 2 年後の被災者の DVT 頻度と凝固線溶マーカー. 第 55 回日本心臓病学会 2007. 9. 12

・ 榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、林純一、中島 孝、木村圭一、大竹雅弘: 震災環境と DVT 発生頻度の違い. 第 14 回新潟 DIC・血栓症研究会 2007. 10. 20

・ 榛沢和彦: 中越地震と能登半島沖地震、中越沖地震におけるエコノミークラス症候群について. 第 2 回震災対策技術展自然災害対策技術展宮城 2007. 10. 31-11. 1

・ 榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、林純一、中島 孝、北島 勲、原田健右、木村圭一、大竹裕史、山村 修: 能登半島地震と中越沖地震における DVT 頻度. 第 14 回肺塞栓症研究会, 2007. 11. 10

・ 榛沢和彦: 大震災による静脈血栓塞栓症: 中越地震、能登半島地震、中越地震からわかること. 第 20 回日本医師会生涯教育講座、第 46 回秋田県医師会医学講座、第 43 回秋田県救急医療研修会-県南地区-. 2007. 11. 10

・ 榛沢和彦、岡本竹司、林 純一、中島 孝、品田恭子、大竹雅弘、木村圭一、原田健右、北島 勲、大場教子: 新潟県中越地震、能登半島沖地震、中越沖地震における DVT 頻度. 第 10 回日本栓子検出と治療学会特別企画 2007. 11. 17-18

・ 太田覚史、山田典一、石倉健、中村真潮、伊藤正明、井阪直樹、中野赳: 重症心不全患者における深部静脈血栓症発症頻度についての検討. 第 54

回日本心臓病学会学術集会 2006. 9. 26-27 (鹿児島)

・ Ota S, Yamada N, Nakamura M, Isaka N, Ito M. Incidence and clinical predictors of deep vein thrombosis in patients hospitalized with heart failure in Japan. World Congress of the International Union of Phlebology Asian Chapter Meeting, 2007. 6. 18-20

## 8. 知的所有権の出願・取得状況

### 1) 特許取得

なし

### 2) 実用新案登録

なし

### 3) その他

なし

## 分担研究報告書

## ITP 死亡例の実態調査 —アンケート調査最終回収のまとめ—

### 分担研究者

藤村 欣吾 広島国際大学 薬学部 教授

### 研究要旨

日本血液学会認定施設を対象としたアンケート調査で56例のITP死亡例を集積し解析を行った。

男女比は通常のITP症例と変わりはないが、死亡時年齢は平均62,2歳、男65,8歳、女59歳と中高年齢者に死亡症例が多い。

罹病期間は1年未満の死亡症例が30%あり、急性ITPの可能性が示唆された。男性は診断時年齢が高く、死亡までの罹病期間は10年未満の症例が60%であるのに対し、女性では診断時年齢が10歳以上若く、罹病期間も10年以上が40%を占めた。

死亡原因は出血、感染症、癌の順多く、3大死因である。この内出血は46%中でも脳出血が全死因の36%であった。若年発症のITPでは出血が死因の殆どであるのに対し、中高年発症例では感染症、出血、癌の順に死因が多い。

ITP死亡例の75%は出血や治療が関連し、中高年発症のITPに関しては免疫抑制療法による治療関連死、がんなどに留意すべきである。

1年以内の死亡症例が3割存在したことから急性型ITP、急激な血小板減少疾患に対する対応、診断を再検討する必要がある。

### はじめに

ITPは比較的予後良好な疾患とされており日常生活に関しても多くの症例のQOLが保たれていることが本研究班の疫学調査からも確認されている。しかし中には治療に難渋するいわゆる難治性ITP症例が本研究班における難治性ITPのアンケート調査で約5%存在することが明らかとなった。これら難治症例のQOLを挙げるのが今後のITP治療の課題である。また一方ではこれら難治症例がITPの死亡に関係し予後

を左右する病態である。本邦におけるITP死亡の実態については不明な部分が多く今後ITPの予後を向上させるために今回ITP死亡症例に関するアンケート調査を行った。

### 目的

過去約20年間におけるITP死亡の実態を知ることが目的とした。すなわち死亡症例数、死亡時年齢、死因、ITP発症から死亡までの期間などをアンケート調査を基に解析する。

### 方法

難治性・死亡ITPアンケート調査を

本研究班の第2期臨床研究事業として行い平成17年の第1次アンケート調査に始まって平成18年末までの2次調査集計、平成19年度解析のスケジュールで難治症例、死亡症例の検討を行った。この内難治症例に関しては平成18年度に報告している。今回は死亡症例についてのアンケート調査の解析を行った。第2次アンケート調査用紙は資料1, 2に示した。第1次アンケート調査を全国血液疾患認定施設487施設に発送し(平成17年10月)平成18年1月時点で42都道府県、193施設から回答を得た(回収率39,6%)。この内難治例ないし死亡例ありとの解答を得た施設は109施設、56,5%であった。これらの施設について平成18年5月第2次調査を行い平成19年初めまでに72施設から回答を得(回収率66,1%)、この中で死亡症例について解析を行った。アンケート調査に当たっては個人名はもとより、カルテ番号を排除し、個人の生まれた年、月、性別のみの記載とし個人が特定出来ない状態に留意した。解析はstand-aloneのコンピューターで行った。

## 結果と考察

### I T P 死亡症例

第1次アンケート調査で109施設から71症例が報告されたが、これについての詳細を問い合わせる第2次アンケート調査ではこのうち33施設から56例(78,9%)が回収され、今回56例について検討した。

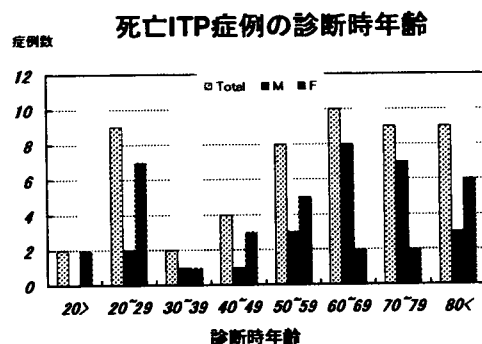
性別では56例中25例が男性、30例が女性、性別不明1例で、男女比は1:1.2である。

### 死亡症例のI T P 診断時年齢と死亡時年齢(図1、2)

死亡症例のI T P 診断時の平均年齢は55,7歳で男性63,4歳、女性49,3歳と中高年齢で発症している症例が特に男性で多い。

男性は60歳代に、女性では20歳代と50歳代にI T P 発症のピークがあり、これらのピークは一般のI T P 症例の発症年齢と変わっていない。すなわち死亡症例のI T P 発症年齢には特異な点が認められていない。

図1

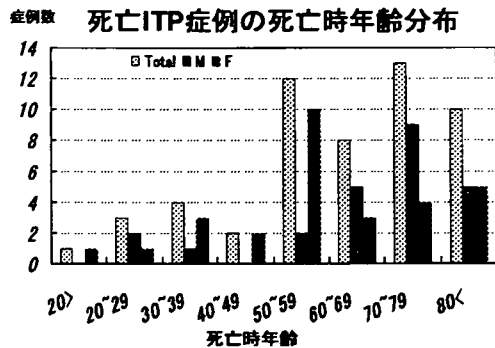


死亡時平均年齢は62,2歳で男性65,8歳、女性59歳と男性は診断後平均すると約2年で死亡しているのに対し、女性では約10年の経過で死亡していることになる。

男性の死亡時年齢は20歳~50歳代にもみとめられるが数は少なく、60歳代以降に増加している。女性の死亡時年齢は50歳代にピークがある。女性ではI T P 発症年齢が20歳代にピーク

クがあり、若年齢で発症し長期に渡りなんらかの I T P 治療を受けた後に死亡した症例と考えられる。

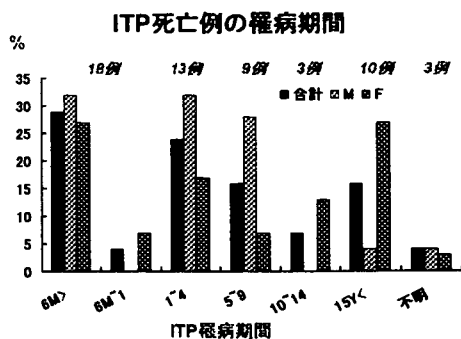
図 2



### I T P 罹病期間 (図 3)

男女とも I T P 診断後 6 ヶ月以内に死亡した症例が 30% 前後を占めた。これは恐らく急性 I T P からの死亡と考えられる。したがって I T P 死亡例の約 3 割は急性 I T P が原因で急性 I T P に対する対応が今後 I T P 死亡を減少させるためには必要である。罹病期間 1~9 年以内に男性 I T P 死亡例の 60% 近くが死亡しているのに対し、女性では約 20% に過ぎず、女性の約 40% は 10 年以上経過した後に死亡している。

図 3



急性 I T P による死亡には男女差がないのに対し、慢性型からの死亡については性差で死亡時期が異なり、男性は 10 年以内の経過で死亡しているのに対し、女性では 10 年以上の経過で死亡している。これは女性の I T P 発症年齢が男性に比し若年発症が多いことと関連していると考えられる。

### 死亡時の I T P コントロール状況

コントロール不良中の死亡が 35 例、62.5% と最も多く難治性 I T P 由来の死亡症例と考えられる。I T P の寛解中あるいはコントロール良好中の死亡は 16 例、約 30% であった。コントロール状況不明症例は 5 例、8.9% である。コントロール不良による死亡例は急性 I T P を含め I T P 罹病期間が 4 年以内の症例や 10 年以上経過した症例に多い。

### 死亡原因 (表 1)

26 例、46.4% が出血で出血部位としては脳出血が最も多く 20 例、その他肺出血、消化管出血がそれぞれ 3 例であった。次いで感染症が 16 例、28.6% で肺炎が 15 例を占めていた。癌は 7 例、12.5% で肺がん、消化器がんが多い。このほか腎不全、肝不全などが死因となっているが出血、感染、癌が 3 大死因である。

出血は I T P コントロール不良な症例が多いことから当然の結果であるが感染症は治療関連による影響が強い。難治症例に対する多剤、大量、長期の免疫抑制療法が原因であろう。また、特に男性では I T P 発症のピークが高年齢者であることから、がん年齢



にも一致しており癌も死因として重要である。

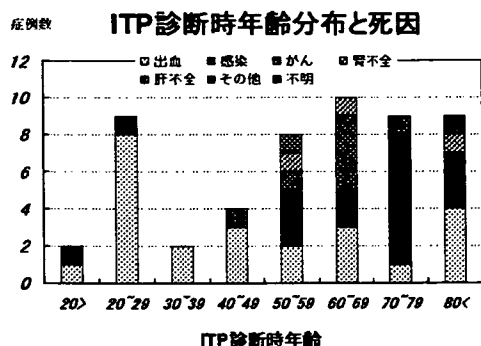
表 1

**ITP死亡原因** ( ) : %

出血	26例(46.4)	: 脳出血 20例、肺出血 3例、 消化管出血 3例
感染症	16例(28.6)	: 肺炎 15例、敗血症 1例
がん	7例(12.5)	: 肺ガン 2例、胆嚢、膵、直腸、 食道がん、VAHS 各1例
腎不全	3例(5.4)	
肝不全	1例(1.8)	
その他	2例(3.6)	
不明	1例(1.8)	

診断時の年齢と死因との関係について出血死はどの年齢にも関係しているが、特に若年 20 歳代で発症した症例の殆どは出血が死因となっている。これらの症例は難治症例として長年治療されていたにもかかわらず血小板数のコントロールが不十分のため出血したものと考えられる。50 歳以降の発症例では感染と癌が死因の 60%以上を占め、中高年齢者に対する免疫抑制療法の再考、さらには ITP のみに囚われないでがん検診を行うことも必要と考えられる (図 4)。

図 4



また、罹病期間と死因に関しては、罹

病期間 1 年未満を除く 9 年未満の症例では出血、感染、癌がそれぞれ 30% づつを占めているが、10 年以降になると出血が 60%以上となっている。これは中高年齢者の多くは罹病期間が短く、若年発症例に罹病期間が長いことと関係していると考えられる。

### 死亡症例の治療内容

当然ながら罹病期間が長期に渡るほど多くの薬剤が試みられている。15 年以上となると時期を変えながら 14 剤が使用されている。難治症例、死亡症例に対する治療法を検討すべき課題が浮き彫りにされた。

### 結論

日本血液学会認定施設を対象としたアンケート調査で 56 例の ITP 死亡例が集積され解析を行った。

男女比は通常の ITP 症例と変わりはないが、死亡時年齢は平均 62, 2 歳、男 65, 8 歳、女 59 歳と中高年齢者に死亡症例が多い。

罹病期間は 1 年未満の死亡症例が 30%認められ、急性 ITP の可能性が示唆され今後急性 ITP に関する診断、治療に関して検討が必要である。男性の多くは診断時年齢が高く、従って罹病期間 10 年未満の症例が 60%であるのに対し、女性では診断時年齢が 10 歳以上若く、罹病期間も 10 年以上が 40%を占めた。

死亡原因は出血、感染症、癌の順多く、3 大死因である。この内出血は 46%中でも脳出血が全死因の 36%である。これは 60%以上の症例が死亡時 ITP のコントロールが不良であることか

らも裏付けられる。若年発症の ITP では出血が死因の殆どであるのに対し、中高年発症例では感染症、出血、癌の順に死因が多い。従って中高年発症の ITP に関しては免疫抑制療法による治療関連死、がん検診を勧めるなど留意すべきである。

ITP 死亡例の 75% は出血や治療が関連しており ITP の治療を向上させる必要がある。また比較的短期間に死亡する症例が 3 割存在したことから急性型 ITP や急激な血小板減少症に対する対応、診断を再検討する必要がある。

#### 健康危険情報

なし

#### 研究発表

##### 論文発表

1. Yamaguchi M., Fujimura K., Toga H., Khwaja A., Okamura N., Chopra R.  
Shwachman-Diamond syndrome is not necessary for the terminal maturation of neutrophils but is important for maintaining viability of granulocyte precursors.  
*Experimental Hematology* 35: 579-586, 2007
2. Kodama M., Kitadai Y., Ito M., Kai H., Masuda H., Tanaka S., Yoshihara M., Fujimura K., Chayama K.  
Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter*

*pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.

*Helicobacter* 12: 36-42, 2007

3. 藤村 欣吾  
消化器外疾患に対する *Helicobacter pylori* 除菌療法の適応 *Helicobacter Research* 11: 237-246, 2007
4. 藤村 欣吾  
特発性血小板減少性紫斑病「DATA で読み解く内科疾患」  
総合臨床 56: 1436-1444, 2007
5. 藤村 欣吾  
薬剤性血小板減少症  
治療 89: 3241-3248, 2007
6. 藤村 欣吾  
特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の最新治療  
*Medical Practice (M.P.)* 24: 2171-2178, 2007

#### 学会発表

白杉 由香里、小川 吉明、安藤 潔、橋野 聡、長澤 俊郎、小島 寛、倉田 義之、富山 佳昭、岸本 祐司、岩戸 康治、藤村 欣吾、北村 聖、曾根原 裕介、大倉 征幸、大津 智子、Nichol J.L.  
新規血小板造血刺激たん白製剤 AMG 531 の慢性 ITP に対する安全性と有効性に関する検討  
第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会  
パシフィコ横浜 (横浜市)

平成19年10月11日(木)

知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実案新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

( 資料 1 )

日本血液学会 研修施設

病院  
科  
先生

拝啓

陽春のみぎり、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

日頃は大変お世話になっております。

また前回の難治性 ITP の実態調査（1次調査）では多大な御協力を頂きましてありがとうございました。

先般お知らせいたしましたように今回難治 ITP 症例及び死亡例につきましてもう少し掘り下げた調査を行い今後の治療計画に役立てたいと考えました。

そこで大変申し訳ございませんが 2 次調査の依頼をさせていただいた次第でございます。

年度の初めで色々ご多用とは存じますが作成いたしました難治症例、死亡症例の調査表に御回答をお願い申し上げます。

前回ご回答いただきました症例分の調査用紙を同封させて頂いておりますがその後症例が増えた場合には恐れ入りますがコピーをして頂き御回答いただければ幸いです。

なるべく多くの症例の情報をご提供いただきますようお願いいたします。

なお個人情報の問題上、症例番号は貴施設でご自由にお決めください。また管理については充分配慮して行うことをお約束すると共に、個人、施設が特定できない形でまとめさせていただきますのでご協力のほど重ねてよろしくお願い申し上げます。

回答は同封の返信用封筒にて 平成 18 年 6 月中旬 頃までに ご返送ください。

敬具

平成 18 年 4 月 日

厚生労働省難治性疾患克服事業

「血液凝固異常症に関する調査研究班」

班長 池田 康夫 慶応義塾大学医学部 内科

班員 藤村 欣吾 広島国際大学薬学部 病態薬物治療学講座

桑名 正隆 慶応義塾大学医学部 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