

凝固第V因子遺伝子 R2 ハプロタイプおよび tissue factor pathway inhibitor N221S 変異と静脈血栓症

研究分担者 宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長
研究協力者 岡田浩美 国立循環器病センター研究所 特任研究員

研究要旨

日本人の静脈血栓症の遺伝的要因として、凝固第V因子(FV)遺伝子の R2 ハプロタイプおよび組織因子経路インヒビター(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)の関連を、当研究班で収集した日本人静脈血栓症患者の DNA を対象に検討を加えた。FVR2 ハプロタイプは静脈血栓症患者群と一般住民群との間に頻度の差を認める傾向を示したものの、有意差は認めなかった (P=0.055)。TFPI 遺伝子は、シーケンス解析により N221S 変異を同定した。本変異の S アレル保持者(NS+SS 型)は NN 型と比べ total TFPI 量が有意に増加していた (P=0.006) もの、一般住民群との間に頻度の差は認めなかった (P=0.89)。これらの研究から、FV R2 ハプロタイプと TFPI N221S 変異は、日本人の静脈血栓症の遺伝的要因となる可能性は低いと考えられた。

A. 研究目的

静脈血栓症発症の遺伝的要因として、凝固制御因子の機能低下と凝固因子の機能亢進が知られており、前者はアンチトロンビン、プロテイン C, S の先天性欠損症 (プロテイン S K196E 変異も含む) であり、後者は凝固第V因子 Leiden 変異 (FV Leiden) とプロトロンビン G20210A 変異が知られている。

FV 遺伝子は R2 ハプロタイプが認められ、本アレル保有者は軽度の APC レジスタンスの傾向を示し、R2 ハプロタイプは他の血栓症の危険因子 (欧米人では FV Leiden) と合併すると、血栓症の発症率が高くなるといわれている。即ち、FVR2 保有者は、中等度の量的 FV 欠乏症であり、糖鎖の差によりアイソフォーム (FV1, FV2) のうち血栓形成能の強い FV1 が増加し、活性化プロテイン C (APC) に対するコファクター活性が低下している。R2 ハプロタ

イプは、強く連鎖不平衡している H1299R 変異を含む複数の遺伝子多型を持つ。これまで、FVR2 多型はヨーロッパを中心に研究が進められており、山崎らにより日本人にも本多型の存在は確認されているものの DVT との関連は研究されていなかった。

組織因子経路インヒビター(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)は3つのクニッツ型インヒビタードメインを持つ Xa および VIIa-組織因子複合体を阻害するインヒビターである。TFPI は凝固の開始反応を阻害することにより凝固反応を制御している。このことから本因子の機能低下は凝固亢進を起こすと想定されるが、これまで先天性 TFPI 欠損症による血栓症の報告はない。本研究では日本人を対象として TFPI と静脈血栓症との関連を調査した。

B. 研究方法

FVR2：本研究班で収集した 174 名の DVT 患者および地域一般住民 1,499 名を対象に、FVH1299R 変異を TaqMan 法および PCR-RFLP 法によりタイピングを行った。

TFPI：本研究班で収集した 175 名の DVT 患者の DNA を対象に、TFPI のタンパク質コード領域の DNA シークエンスを行ない、変異を同定した。次いで、同定された変異のうち、TFPI β に特異的なエクソン 7 β 内の N221S 変異は、N221 残基は glycosyl phosphatidyl inositol (GPI) アンカーが結合する残基であることから、本変異を保有する TFPI β は細胞膜上に GPI アンカーされないと予想され、DVT 発症との関連に興味を持たれた。そこで、1,684 名の一般住民を対象に TaqMan 法にて本変異のタイピングを行い、DVT との関連を検討した。また、地域一般住民の total および free TFPI 抗原量を測定し、遺伝型の影響を検討した。

C. 研究結果

FVR2 ハプロタイプを構成する H1299R 変異：DVT 174 名では、HH 140 名 (80.5%)、HR 32 名 (18.4%)、RR 2 名 (1.1%) であり、一般住民 1,499 名では、HH 1,284 名 (85.7%)、HR 207 名 (13.8%)、RR 8 名 (0.5%) であった。Additive モデルでは、両者の頻度に有意差は認められなかった ($P=0.152$)。アレル頻度では、DVT 群の A アレル (His) 頻度は 0.897、G アレル頻度 (Arg) は 0.103、一般住民群の A アレル頻度は 0.926、G アレル頻度は 0.074 であり、両群間の頻度に差を認める傾向を示したものの、有意差は認めなかった ($P=0.055$)。

TFPI β N221S 変異：175 名の DVT 患者の DNA を用いた TFPI 遺伝子のエクソン領域の塩基再配列解析により、12 変異を固定した。そのなかで、ミスセンス変異は N221S 変異だけであり、NN 型は DVT 患者 149 名 (85.1%)、NS 型 25 名 (14.3%)、SS 型 1 名 (0.6%) あった。次いで、本変異を TaqMan 法で一般住民 1,684 名を対象にタイピングを行った。その結果、NN 型は 1,425 名 (84.6%)、NS 型は 251 名 (14.9%)、SS 型は 8 名 (0.5%) に同定された。両群間に遺伝子型の頻度の差は見られなかった ($P=0.86$)。また、アレル頻度にも差は見られなかった ($P=0.89$)。一般住民 124 名の total および free TFPI 抗原量を調べたところ、NN 型の total TFPI 量は 56.6 ± 0.9 ng/ml (平均 \pm SD、108 名)、NS+SS 型の total TFPI 量は 63.4 ± 2.3 ng/ml (平均 \pm SD、16 名) であり、S アレル保持者の total TFPI 量は有意に増加していた ($P=0.006$)。

D. 考察

静脈血栓症は環境因子と遺伝因子の交互作用が見られる多因子疾患である。静脈血栓症の遺伝要因は、白人種と日本人を含むアジア人種との間に違いが見られることが明らかになってきた。即ち、白人種には FV Leiden とプロトロンビン G20210A 変異が多く見られるがアジア人には見られないこと、また日本人にはプロテイン S K196E 変異が見られることが明らかになってきた。本研究では、ヨーロッパを中心に研究が進められている FVR2 多型を調査した結果、日本人の DVT に関連を示す傾向にあるものの、有意差を示すには至らなかった。ヨーロッパ

の研究でも、本多型は DVT の遺伝的背景となることを支持する研究とそれを追試できない研究が報告されており、遺伝的背景としてさほど強いものではない。今回の日本人を対象にした研究でも、本多型は DVT と有意差を持った関連は示さなかったものの、その傾向は観察された。

一方、TFPI β N221S 変異は血中の total TFPI 量に関連を示し、変異型 S アレル保有者の total TFPI 量は有意に増加していた。しかし、本遺伝子多型は DVT と関連を示さなかった。変異 Ser を持つ TFPI β は GPI アンカーされないと考えられるので、細胞上に留まることができず、血中 total TFPI 量が増加することが説明されよう。このことは、変異 Ser を持つ TFPI β は血管内皮細胞上の TFPI β 量が減ると考えられ、ある種の病態下では易血栓性を示すことが予想されよう。

E. 結論

本調査研究では、FV H1299R 変異と TFPI β N221S 変異の DVT への影響を日本人を対象に検討した。その結果、FV H1299R 変異は DVT に関連する傾向を示したものの、TFPI β N221S 変異は全く関連を示さなかった。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike, H, and Miyata T. Genotypes of

- vitamin K epoxide reductase, γ -glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. (2007) *Thromb Res* **120**, 181-186
2. Kokame K, Aoyama, Y, Matsumoto M, Fujimura Y, and Miyata T. Inherited and de novo mutations of *ADAMTS13* in a patient with Upshaw-Schulman syndrome. (2008) *J Thromb Haemost* **6**, 213-215
3. Yin T, and Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of *CYP2C9* and *VKORC1* - rationale and perspectives. (2007) *Thromb Res* **120**, 1-10
4. Miyata T, Kokame K, Banno F, Shin Y, and Akiyama M. *ADAMTS13* assays and *ADAMTS13*-deficient mice. (2007) *Curr Opin Hematol* **14**, 277-283
5. Sakata T, Okamoto A, Morita T, Kokubo Y, Sato K, Okayama A, Tomoike H, and Miyata T. Age- and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels. (2007) *Thromb Haemost* **97**, 1052-1053
6. Yin T, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, and Miyata T. No association between vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (*VKORC1L1*) and the variability of warfarin dose requirement in a Japanese

- patient population. (2008)
Thromb Res, in press.
7. Yin T, Takeshita S, Sato Y, Sakata T, Shin Y, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Kojima T, Madoiwa S, Sakata Y, Murata M, Ikeda Y, and Miyata T. (2007)
Thromb Haemost **98**, 783-789
2. 学会発表
1. 宮田敏行、特別講演、「日本人の血栓性疾患の遺伝的背景」、第8回 Pharmaco-Hematology シンポジウム (主催：日本薬学会生物系薬学部会) 平成19年6月8日、金沢市、薬学雑誌、第127巻、Suppl. 1. 3-4頁 (2007)
 2. Toshiyuki Miyata. APSTH-ISTH joint symposium, Genetic factors related to thrombophilia, Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis among Japanese patients, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
 3. Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata. Measurements of ADAMTS13 activity, Subcommittee on vWF (and ADAMTS13) at SSC meeting, Geneva, July 6, 2007.
 4. Koichi Kokame, Yoshihiro Kokubo, Akira Okayama, Toshiyuki Miyata. Activities and polymorphisms of ADAMTS13 in the Japanese general population, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
 5. Junko Ishikawa, Yukiko Sato, Satoshi Takeshita, Rina Kimura, Shigenori Honda, Tomio Kawasaki, Etsuji Suehisa, Hajime Tsuji, Seiji Madoiwa, Yoichi Sakata, Tetsuhito Kojima, Mitsuru Murata, Yasuo Ikeda, Toshiyuki Miyata. Approximately one-third of Japanese patients with deep vein thrombosis carried the genetic mutations in proteins C, S and antithrombin genes: the Sub-group Study of Blood Coagulation Abnormality, the Study Group of Research on Measures for Intractable Diseases in Japan, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
 6. Tong Yin, Satoshi Takeshita, Yukiko Sato, Toshiyuki Sakata, Yongchol Shin, Shigenori Honda, Tomio Kawasaki, Hajime Tsuji, Tetsuhito Kojima, Seiji Madoiwa, Yoichi Sakata, Mitsuru Murata, Yasuo Ikeda, Toshiyuki Miyata. A large deletion of the *PROS1* gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
 7. Toshiyuki Sakata, Akira Okamoto, Takashi Morita, Yoshiyuki Kokubo, Kitoshi Sato, Akira Okayama, Hitonobu Tomoike, Toshiyuki

- Miyata. Age and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
8. Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Jing Yang, Shigeki Miyata Toshiyuki Miyata. The distal domains of ADAMTS13 are required for efficient cleavage of von Willebrand factor under prothrombotic conditions. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
 9. Reiko Neki, Tomoaki Ikeda, Tomio Fujita, Junko Ishikawa, Yukiko Sato, Toshiyuki Miyata. The genetic analysis of deep vein thrombosis during pregnancy and perinatal associated disease in Japanese, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
 10. 宮田敏行、ジョイントシンポジウム2 (血栓止血学会)、メタボリックシンドロームと血栓症、「メタボリックシンドロームと血栓性素因、地域一般住民を対象とした研究に基づく遺伝性素因の解析」、第39回日本動脈硬化学会総会学術集会、平成19年7月14日、大阪市
 11. 辛英哲、小亀浩市、副島見事、宮田敏行、「ADAMTS13結合蛋白質の網羅的探索」、Young Investigation Award 最優秀賞、血液オルビス、平成19年8月25日、東京都
 12. 佐藤有希子、石川淳子、木村利奈、小亀浩市、本田繁則、竹下聡、末久悦次、川崎富夫、辻肇、窓岩清治、坂田洋一、小嶋哲人、村田満、池田康夫、巽純子、宮田敏行、「深部静脈血栓症患者における抗凝固因子の遺伝子解析」、日本人類遺伝学会第52回大会、平成19年9月13日-15日、東京都
 13. Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Tomohiko Okuda, Shigenori Honda, Shigeki Miyata, Hisashi Kato, Yoshiaki Tomiyama, and Toshiyuki Miyata. Effects of complete deficiency and C-terminal deletion of ADAMTS13 on hemostatic function in mice, International Mammalian Genome Conference 2007, October 28-November 1, 2007, Kyoto
 14. 根木玲子、池田智明、石川淳子、佐藤有希子、本田繁則、小亀浩市、宮田敏行、藤田富雄、「わが国の妊産婦における静脈血栓塞栓症および関連周産期疾患と遺伝的素因についての解析」、第30回日本血栓止血学会学術集会、平成19年11月15日-17日、志摩市
 15. Tong Yin、竹下聡、佐藤有希子、阪田敏幸、辛英哲、本田繁則、川崎富夫、辻肇、小嶋哲人、窓岩清治、坂田洋一、村田満、池田康夫、宮田敏行、「A large deletion of the *PROS1* gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency」、第30回日本血栓止血学会学術集会、平成19年11月15日-17日、志摩市
 16. Tong Yin、花田裕典、宮下光太郎、

- 小久保喜弘、赤岩靖久、大坪亮一、長束一行、大槻俊輔、岡山明、峰松一夫、成富博章、友池仁暢、宮田敏行、「No Association of VKORC1L1 Haplotypes with Warfarin Dose in a Japanese Patient Population」、第30回日本血栓止血学会学術集会、平成19年11月15日-17日、志摩市
17. 石川淳子、加藤久雄、岡田浩美、竹下聡、本田繁則、川崎富夫、末久悦次、辻肇、小嶋 哲人、窓岩清治、坂田洋一、村田満、池田康夫、小久保喜弘、岡山明、友池仁暢、宮田敏行、「日本人の深部静脈血栓症患者における TFPIb Asn221Ser 変異の頻度」、第30回日本血栓止血学会学術集会、平成19年11月15日-17日、志摩市
18. 阪田敏幸、岡本 章、佐藤 清、小久保喜弘、岡山 明、宮田敏行、「血漿中フィブリノーゲンおよび PAI-1 濃度の年代および性別にみた喫煙の影響 (吹田研究)」、ポスターセッション優秀賞、第30回日本血栓止血学会学術集会、平成19年11月15日-17日、志摩市
19. 菊池唯史、小久保喜弘、阪田敏幸、岡本章、岡山明、友池仁暢、宮田敏行、「日本人一般住民におけるフォンビルブランド因子抗原量と循環器疾患危険因子との関連」、第30回日本血栓止血学会学術集会、平成19年11月15日-17日、志摩市
20. 坂野史明、小亀浩市、楊進、宮田茂樹、宮田敏行、「ADAMTS13 の C 末端ドメイン欠失はマウスに潜在的な血栓性リスクをもたらす」、BMB2007 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会、2007年12月11日-15日、横浜市
21. 辛 英哲、小亀浩市、秋山正志、副島見事、宮田敏行、「ADAMTS13 は Lys-Plasminogen の C 末端領域に結合する」、BMB2007 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会、2007年12月11日-15日、横浜市
22. Fujimura, Y, Matsumoto M, Kokame K, Yagi H, Isonishi A, Matsuyama T, Kato S, Ishizashi H, Shida Y, Kenji N, Akiyama N, Tomiyama J, Natori K, Kuraishi Y, Imamura Y, Inoue N, Higasa S, Seike M, Kozuka T, Hara M, Sugimoto M, Wada H, Murata M, Miyata T, Ikeda Y. Natural history of 33 patients with Upshaw-Schulman syndrome has revealed that all the gravida develop thrombocytopenia, often followed by thrombotic microangiopathy with stillbirth. The American Society of Hematology 49th Annual Meeting and Exposition, Atlanta USA, December 8-11, 2007.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
なし

ワルファリン使用に関する全国アンケート調査と実態調査への展開

分担研究者 坂田洋一（自治医科大学医学部分子病態研究部 教授）

研究協力者 窓岩清治（自治医科大学医学部分子病態研究部 講師）

研究要旨

本邦医療機関におけるワルファリン使用の現状を把握することを目的に、大学付属病院及び500床以上の一般病院と日本血栓止血学会評議員の1,470件を対象に、「ワルファリン使用に関するアンケート調査」を実施した（回収率33.4%）。ワルファリンの平均使用期間が6ヶ月以上のものは、先天性および後天性血栓性素因を有する症例ではそれぞれ91.9%、84.0%に対して、血栓性素因が明らかでない症例では56.7%であった。ワルファリンコントロールの指標は、PT-INR値を1.5-2.5に設定している施設が89.6%と大半を占めており、その多くは1ヶ月ごとにモニタリングされていた。コントロールにFDPあるいはD-ダイマーいずれかを指標としているものが41.6%であった。ワルファリン療法中に血栓症の再発がみられた施設は32.4%あり、その際のPT-INR値が1.0-1.5であるものが29.5%と、設定したPT-INRを下回ることにより血栓症を発症する傾向がみられ、感染症、脱水、悪性腫瘍および臥床が主な誘因となっていた。ワルファリン使用中の出血例は52.8%の施設で経験があり、その際のPT-INR値が2.5以上と設定値を上回る症例が43.5%にみられた。このうち重要臓器への出血ないし輸血を要する重篤な出血が30.4%にみられた（3施設で死亡例の報告）。本調査結果は、日本人に適した静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法を確立するために、重要な臨床的資料となるものと考えられる。

1. 研究目的

本邦での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ついて、静脈血栓塞栓症予防ガイドライン2004年度版では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提言されている。しかしながら抗凝固療法を施行している医療機関における実際の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、明らかにされていない。本研究では、日本人に適した静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法を確立するために、ワルファリ

ン使用の現状を把握し、適正使用の指針づくりのための基礎データを収集することを目的とする。

2. 研究方法

アンケート調査の対象は、先天性および後天性要因による静脈血栓塞栓症症例に対してワルファリン療法を施行している大学付属病院本院及び500床以上の一般病院の血液内科・循環器内科・心臓血管外科・産婦人科施設（1,271件）と、血栓症研究の主導的立場を担う日本血栓止血学会評議員（199件）の合計

1, 470件とした。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）の併用の有無である。さらに静脈血栓塞栓症の危険因子（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した。

3. 研究結果

平成19年2月19日現在で485件（33.0%）が回収された。このうち、年間のワルファリン療法実施症例数が、5例未満が140施設、5-20例が47施設、20例以上が178施設であった。

（1）ワルファリン療法の平均実施期間ワルファリンの平均使用期間が6ヶ月以上のものは、先天性および後天性血栓性素因を有する症例ではそれぞれ445施設（91.9%）、407施設（84.0%）に対して、血栓性素因が明らかでない症例では275施設（56.7%）であり、基礎疾患を考慮した上でワルファリン使用期間が決定されていた。

（2）ワルファリン療法のコントロール指標

ほとんどの施設（464施設；95.7%）においてPT-INR 値をワルファリン療法のコントロール指標として用いていた。このうち389施設（80.2%）では、PT-INR 値が1.5-2.5に設定されていた。ワルファリン飽和期におけるコントロール指標となる検査を1ヶ月ごとに実施している施

設が239施設（49.5%）と半数であった。

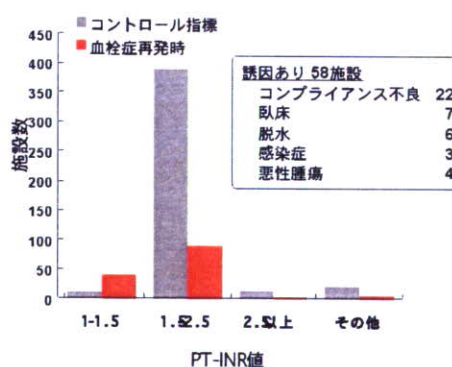
（3）ワルファリン療法中のモニタリング

ワルファリン療法に凝固線溶能検査を全く実施していない施設が、226施設（46.5%）と半数近くのにのぼった。何らかの分子マーカーを測定している施設（259施設）のうち、ほとんどの施設（178施設）がD-ダイマーを用いていた。

（4）ワルファリン療法中の血栓症再発例

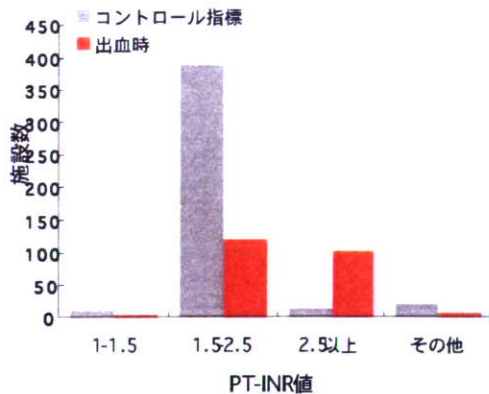
ワルファリン療法中における静脈血栓塞栓症の再発例が141施設（32.4%）で経験されていたが、再発例の多くはPT-INR 値が1.5未満と設定値を下回ることにより発症する傾向がみられ、コンプライアンス不良や、臥床、脱水、感染症および悪性腫瘍などが誘因となっていた（図1）。

図1. ワルファリン療法中の血栓症再発時のPT-INR値



（5）ワルファリン療法中の出血例
出血例は231施設（52.8%）で経験され、PT-INR 値が2.5以上と設定値を上回る場合での発症が半数近くの施設にみられた（図2）。このうち輸血等の処置が必要な重篤な出血例を30.4%の施設で経験していた（3施設で死亡例の報告あり）。

図2. ワルファリン療法中の出血例のPT-INR値



(6) ワルファリン療法中の抜歯時の対応

抜歯時にワルファリンを休薬する施設は242施設(49.8%)と半数近くであり、PT-INR値を変更せずワルファリンを継続する施設は、61施設(12.5%)に留まっており、その多くは年間20症例以上のワルファリン療法を施行している施設であった。

(7) 抗血小板薬の併用頻度

静脈血栓塞栓症の再発予防に、抗血小板薬を併用する頻度が10%未満であるものが192施設(39.5%)、10-50%であるものが260施設(53.6%)であった。

4. 考察

本邦の血栓症の治療および予防において広く用いられているワルファリン使用の現状を把握するために、全国の研修医療機関および日本血栓止血学会評議員を対象とした「ワルファリン使用に関するアンケート調査」を実施した。この中でワルファリンコントロールの指標としてPT-INR値を1.5-2.5に設定している施設が89.6%と、大部分の施設において静脈血栓塞栓症予防ガイドラインに準じた用量調節ワルファリン療法が行われていた。ところが、血栓症の再発は全施設の

32.4%で経験されており、このうち63.3%の施設ではガイドラインに準拠したワルファリン療法中での再発例であった。一方でワルファリン使用中の出血例は52.8%の施設で経験があり、PT-INR値が2.5以上と推奨値を上回る症例での出血が43.5%にみられたものの、PT-INR値1.5-2.5での出血例が51.7%を占めていた。これらの結果を踏まえ、アンケート調査協力施設を対象に、ワルファリン療法中の血栓症再発例および出血例において、症例ごとに基礎疾患、誘因、症状および治療等に関する前向き実態調査を進める必要がある。本実態調査により、日本人に適した静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法を確立するための重要なエビデンスが得られるものと考えられる。

5. 結論

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の実態調査を行った。本調査結果は、日本人に適した静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法を確立するために、重要な臨床的資料となるものと考えられる。今後、アンケート調査協力施設を対象に、ワルファリン療法中の血栓症再発例および出血例において、症例ごとに基礎疾患、誘因、症状および治療等に関する前向き実態調査へ展開する予定である(別紙1)。

6. 健康危険情報

特記事項なし。

7. 研究発表

a) 原著論文

Madoiwa S, Someya T, Hironaka M, Kobayashi H, Ohmori T, Mimuro J,

Sugiyama Y, Morita T, Nishimura Y, Tarumoto T, Ozawa K, Saito K, Sakata Y. : Annexin 2 and hemorrhagic disorder in vascular intimal carcinomatosis. *Thromb Res.* 119(2):229-240. 2007

Ohmori T, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Madoiwa S, Mimuro J, Sakata Y. : Silencing of a targeted protein in vivo platelets using a lentiviral vector delivering short hairpin RNA sequence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27(10):2266-2272. 2007

Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R, Madoiwa S, Mimuro J, Murakami T, Kobayashi E, Hoshino Y, Yatomi Y, Sakata Y: Essential roles of sphingosine 1-phosphate/S1P1 receptor axis in the migration of neural stem cells toward a site of spinal cord injury. *Stem Cells.* ;25(1):115-124. 2007

Ito T, Okada T, Mimuro J, Miyashita H, Uchibori R, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Takahashi M, Ikeda U, Sakata Y, Shimada K, Ozawa K. Adenoassociated virus-mediated prostacyclin synthase expression prevents pulmonary arterial hypertension in rats. *Hypertension.* 2007 Sep;50(3):531-6. Epub 2007 Jul 16.

Mimuro J, Niimura M, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Ono T, Ohmori T, Madoiwa S, Okada K, Matsuo O, Sakata Y: Unbalanced Expression of ADAMTS13 and von Willebrand Factor in Mouse

Endotoxemia. *Thrombosis Res.* 2007 doi: 10.1016/j.thrombosis.2007.09.011

Niwa K, Mimuro J, Miyata M, Sugo T, Ohmori T, Madoiwa S, Tei C, Sakata Y. :Dysfibrinogen Kagoshima with the amid acid substitution □ Thr-314 to lle: Analyses of molecular abnormalities and thrombophilic nature of this abnormal molecule. *Thrombosis Res.* 2007 doi: 10.1016/j.thrombosis.2007.07.007

Yano, Y Ohmori, T Hoshide, S Madoiwa, S Yamamoto, K Katsuki, T Mitsuhashi, T Mimuro, J Shimada, K Kario, K Sakata, Y: Determinants of thrombin generation, fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in dual-antiplatelet therapy: involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow's triad. *European Heart Journal* 2008; doi: 10.1093/eurheartj/ehn027

b) 学会発表

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 (21回国際血栓止血学会) 7/6-12 2007. ジュネーブ

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 (21 回国際血栓止血学会) 7/6-12 2007. ジュネーブ

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

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 パシフィコ横浜

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 パシフィコ横浜

石川淳子、加藤久雄、岡田浩美、竹下 聡、本田繁則、川崎富夫、末久悦次、辻 肇、小嶋哲人、窓岩清治、坂田洋一、村田 満、池田康夫、小久保喜弘、岡山 明、友池仁暢、宮田敏行：日本人の深部静脈血栓症患者における TFPI □Asn221Ser 変異の頻度 第 30 回日本血栓止血学会学術集会 2007. 11/15-17 志摩

矢野裕一朗、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、荻尾七臣、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

Tong Yin, 竹下 聡、佐藤有希子、阪田敏幸、辛 英哲、本田繁則、川崎富夫、辻 肇、小嶋哲人、窓岩清治、坂田洋一、村田 満、池田康夫、宮田敏行：A large deletion of the PROS1 gene in a DVT patient with protein S deficiency 第 30 回日本血栓止血学会学術集会 2007. 11/15-17 志摩

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

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

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

大森 司、柏倉裕志、石渡 彰、窓岩清
治、三室 淳、坂田洋一：レンチウィル
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

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

8. 知的財産権の出願・登録
特記事項なし。

別紙1

ワルファリン使用に関する実態調査票（案）

施設名：

性別： 男 女
生年月： 19 ____年 ____月（年齢 ____才）

1. 静脈血栓塞栓症の発症時期： ____年 ____月（年齢 ____才）
深部静脈血栓症、肺動脈塞栓血栓症、腸間膜静脈血栓症、門脈血栓症
その他（_____）
2. 静脈血栓塞栓症の危険因子： なし あり
ありの場合、具体的に
先天性血栓性素因 アンチトロンビン III 欠損症、プロテインC欠損症
プロテインS欠損症、その他（_____）
後天性血栓性素因 抗リン脂質抗体症候群、その他（_____）
3. ワルファリン使用開始時期： ____年 ____月（年齢 ____才）
4. ワルファリン療法中の PT-INR 設定値 _____
5. ワルファリン療法中の合併症（いずれかに○）： 出血症状である 血栓症再発である
 - 5- 1. 出血性症状の場合
部位： 中枢神経系、呼吸器系、消化管系、尿路系、その他（_____）
誘因： なし あり（具体的に： _____）
 - 5- 2. 血栓症再発の場合
部位： 脳梗塞（梗塞後出血：あり、診断根拠____、なし）
肺動脈血栓塞栓症、深部静脈血栓症、その他（_____）
誘因： なし あり（具体的に： _____）
 - 5- 3. 発症時の PT-INR 値 _____
 - 5- 4. 発症時の併用薬剤：抗血小板薬、消炎鎮痛薬、その他（_____）

ご協力有り難うございました。

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

先天性血栓性素因・PC欠損症の遺伝子解析

分担研究者 小嶋哲人 名古屋大学 医学部 保健学科・教授

研究協力者

奥村薫 藤森祐多 高木明 名古屋大学 医学部 保健学科
岩崎年宏 勝見章 松下正 名古屋大学 大学院 医学系研究科
山本晃士 高松純樹 名古屋大学 医学部 附属病院 輸血部

研究要旨 電撃性紫斑病、深部静脈血栓症、あるいは親族に肺梗塞あるいは門脈血栓症の家族歴をもち、PC活性の著減（電撃性紫斑病症例）、もしくは半減を認めた先天性血栓性素因・PC欠損症について解析を行った。電撃性紫斑病では、それぞれミスセンス変異（p.Arg220Trp）のホモ接合体、ミスセンス変異 PC Osaka10（p.Arg42Ser）と PC Osaka2（p.Met406Ile）、あるいは一塩基欠失（c.1268del; PC Nagoya）とミスセンス変異（p.Arg211Trp; PC Tochigi）の複合ヘテロ接合体を認めた。他の症例では、一塩基欠失（c.1268delG; PC Nagoya）、あるいはミスセンス変異（p.Cys147Tyr, p.Arg211Trp; PC Tochigi, p.Val211Met）をヘテロに認めた。これらはいずれも既報の変異であった。

A. 研究目的

プロテイン C (PC) は生理的に重要な血液凝固制御因子の一つで、血管内皮細胞上のトロンボモジュリン (TM) に結合したトロンビンによって活性化される。活性化PCはプロテイン S (PS) 存在下に、活性化第 V 因子および活性化第 VIII 因子を限定分解、失活させ、その結果、血液凝固反応におけるプロトロンビンの活性化を著しく抑制し、凝固反応の促進に重要なトロンビンの生成を阻害することで抗凝固作用を示す。

PC 遺伝子変異に伴う先天性 PC 欠損症の出現頻度は、およそ 500 人に 1 人といわれる。先天的な PC の質的・量的欠損症では過凝固状態を呈することになり、四肢の深部静脈血栓症、肺梗塞、脳梗塞、あるいは腸間膜静脈血栓症など、主として静脈系の血栓症を起こすことが知られている。

今回、PC および PS の合併欠損症を疑

われた症例について PC 遺伝子解析ならびに PS 遺伝子解析を行い、その原因となる遺伝子変異を同定したので報告する。

B. 研究方法

名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもとにそれぞれインフォームドコンセントを得た後、患者 あるいはその家族の末梢血を採取しゲノム DNA を抽出した。プロテイン C 遺伝子のデータベース塩基配列情報をもとに、全エクソンをイントロンの境界領域を含めて PCR にて増幅後、Direct Sequence 法を用いて、塩基配列を解析した。同定したいくつかの変異のエクソンについては PCR-RFLP 解析も実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守するとともに、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

症例 1 において、ミスセンス変異 (p. Arg220Trp: c. 658C>T) を同定し、これはオランダ人で報告のある既報の変異であった。

症例 2 においては、2つのミスセンス変異 (p. Arg42Ser [PC Osaka10]; c. C124A) と (p. Met406Ile [PC Osaka2]; c. G1218A) をそれぞれヘテロ接合体として同定した。

症例 3 では、1268G 一塩基欠失 (c. 1268delG) により 81 異常アミノ酸をもつ PC Nagoya (p. Gly423ValfsX82) 変異がヘテロ接合体として検出され。

症例 4 では c. 439G>A (p. Cys147Tyr)、症例 5 では c. 631C>T (p. Arg211Trp)、症例 6 では c. 1015G>A (p. Val339Met) がそれぞれヘテロ接合体で同定されたが、これらは全て既報のミスセンス変異で、症例 5 の変異は PC Tochigi であった。

症例 7 では p. Arg211Trp (PC Tochigi) と p. Gly423ValfsX82 (PC Nagoya) を同定した。

図 2 PC deficiency

Case	Age	Sex	PC Ac(%)	PC Ag(%)	mutation	amino acid change
1	0	F	2	*ND	c.658C>T	p.Arg220Trp
2	0	F	<10	ND	c.124C>A c.1218G>A	p.Arg42Ser p.Met406Ile
3	38	M	48	35	c.1268delG	p.Gly423ValfsX82
4	30	F	51.7	42	c.439G>A	p.Cys147Tyr
5	30	F	38.4	44	c.631C>T	p.Arg211Trp
6	35	F	39	42	c.1015G>A	p.Val339Met
7	0	M	10	5	c.631C>T c.1268delG	p.Arg211Trp p.Gly423ValfsX82

*ND: not determined

D. 考察

症例 1 にミスセンス変異 (p. Arg220Trp) を同定し、同変異は両親の遺伝子解析でもヘテロ接合体として検出され、発端者は両親からそれぞれ変異アレルを受け継いだのホモ接合体であるこ

とが示唆された。症例 2 においては、2つのミスセンス変異 (p. Arg42Ser; PC Osaka10) と (p. Met406Ile, PC Osaka2) の複合ヘテロ接合体思われた。また、症例 7 は父親由来 p. Gly423ValfsX82 (PC Nagoya) と母親由来 p. Arg211Trp (PC Tochigi) の複合ヘテロ接合体であることが示唆された。これらの患児は、いずれもホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体 PC 欠損で PC 活性が著減しており、出生時電撃性紫斑の原因となったと思われた。

一方、症例 3、4、5、6 はすべて既報変異のヘテロ接合体をもつ 30 歳台の成人で、PC 活性はいずれも 40-50% と中等度の低下を認めたものの、血栓症未発症の症例もあり、血栓症発症には他のリスクの重複が重要と考えられた。

また、PC Osaka10、PC Osaka2、PC Nagoya、PC Tochigi など日本人に多い PC 遺伝子異常が検出されたが、これらは founder effect と思われた。

E. 結論

7 家系のプロテインC遺伝子解析の結果、6つのミスセンス変異と一塩基G欠失のフレームシフト変異を同定した。これらの変異が、先天性プロテインC欠損症を引き起こすと考えられ、静脈血栓症のリスクファクターには種々の変異が存在することが示された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

R Kikuchi, S Sobue, M Murakami, H Ito, A Kimura, T Iwasaki, S Shibayama, A Takagi, T Kojima, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, T Murate: Mechanism of vitamin D3-induced transcription of phospholipase D1 in HaCat human keratinocytes. **FEBS Lett**, 581(9): 1800-1804, 2007.

- M Kyotani, K Okumura, A Takagi, T Murate, K Yamamoto, T Matsushita, M Sugimura, N Kanayama, TKobayashi, H Saito, T Kojima: Molecular basis of antithrombin deficiency in four Japanese patients with antithrombin gene abnormalities including two novel mutations. **Am J Hematol**, 82(8): 702-705, 2007.
- M Murakami, M Ichihara, S Sobue, R Kikuchi, H Ito, A Kimura, T Iwasaki, A Takagi, T Kojima, M Takahashi, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, T Murate: RET signaling-induced SPHK1 gene expression plays a role in both GDNF-induced differentiation and MEN2-type oncogenesis. **J Neurochem**, 102(5): 1585-1594, 2007.
- N Sanda, Y Fujimori, T Kashiwagi, A Takagi, T Murate, E Mizutani, T Matsushita, T Nao, T Kojima: An Spl binding site mutation of the *PROS1* promoter in a patient with protein S deficiency. **Br J Haematol**, 138(5): 663-665, 2007.
- T Yin, S Takeshita, Y Sato, T Sakata, Y Shin, S Honda, T Kawasaki, H Tsuji, T Kojima, S Madoiwa, Y Sakata, M Murata, Y Ikeda, T Miyata: A large deletion of the *PROS1* gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. **Thromb Haemost**, 98(4): 783-789, 2007.
- T Iwasaki, C Sugisaki, K Nagata, K Takagi, A Takagi, T Kojima, M Ito, S Nakamura, T Naoe, T Murate: Wilms' tumor 1 message and protein expression in bone marrow failure syndrome and acute leukemia. **Pathol Int**, 57(10): 645-651, 2007
- 子、中島大輔、山田貴之、奥村薫、高木明、村手隆、小嶋哲人: *PROS1* 遺伝子プロモーター領域内の一塩基置換による先天性プロテインS欠損症 第8回日本検査血液学会学術集会、福井 (2007)
- H. Okada, S. Kunishima, M. Hamaguchi, A. Takagi, K. Yamamoto, J. Takamatsu, T. Matsushita, H. Saito, T. Kojima, T. Yamazaki: The protein S thrombin sensitive region contributes regulation of warfarin treated des- γ -carboxylated protein S secretion: a study of a novel splice site mutation of protein S gene and its molecular consequences. XXIInd Congress of ISTH, Geneva, Switzerland (2007)
- N. Sanda, Y. Fujimori, T. Kashiwagi, T. Yamada, K. Okumura, A. Takagi, T. Murate, T. Iwasaki, A. Katsumi, K. Yamamoto, T. Matsushita, T. Naoe, H. Saito, T. Kojima: Four novel causative mutations identified in the *PROS1* gene of Japanese deep vein thrombosis patients with protein S deficiency. XXIInd Congress of ISTH, Geneva, Switzerland (2007)
- J. Ishikawa, Y. Sato, S. Takeshita, K. Kokame, R. Kimura, S. Honda, T. Kawasaki, E. Suehisa, H. Tsuji, S. Madoiwa, Y. Sakata, T. Kojima, M. Murata, Y. Ikeda, T. Miyata: One-Third of Japanese patients with deep vein thrombosis carried the genetic mutations in proteins S, C and antithrombin genes: the sub-group study of blood coagulation abnormality, the study group of research on measures for intractable diseases in Japan. XXIInd Congress of ISTH, Geneva, Switzerland (2007)
- T. Yin, S. Takeshita, Y. Sato, T. Sakata, Y. Shin, S. Honda, T. Kawasaki,

2. 学会発表

三田直美、柏木隆宏、藤森祐多、田中亮

H. Tsuji, S. T. Kojima, Madoiwa, Y. Sakata, M. Murata, Y. Ikeda, T. Miyata: A large deletion of the *PROS1* gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. XXIInd Congress of ISTH, Geneva, Switzerland (2007)

K. Okumura, Y. Fujimori, T. Kashiwagi, N. Sanda, T. Yamada, A. Takagi, T. Murate, T. Iwasaki, A. Katsumi, K. Yamamoto, T. Matsushita, T. Naoe, H. Saito, T. Kojima: Molecular basis of antithrombin deficiency in four Japanese patients with pregnancy-associated thrombosis: antithrombin gene abnormalities including two novel mutations. XXIInd Congress of ISTH, Geneva, Switzerland (2007)

祖父江沙矢加、村上真史、根本聡、伊藤裕美、木村有美、高四強、古畑彩子、高木明、小嶋哲人、村手隆：白血病細胞株における SPHK1 発現と抗癌剤 Daunorubicin 体制との関連 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会、横浜 (2007)

木村有美、伊藤裕美、祖父江沙矢加、村上真史、根本聡、高四強、古畑彩子、高木明、小嶋哲人、幣光太郎、村手隆：JAK2 V617F 変異がもたらす Bcl-X_L 発現増加とその転写調節機序の解明 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会、横浜 (2007)

藤森祐多、沖松秀美、柏木隆宏、三田直美、田中亮子、中島大輔、山田貴之、奥

村薫、高木明、村手隆、内田文、野出孝一、小嶋哲人：アンチトロンビン欠損症と拡張型心筋症の合併家系における分子病態解析 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 合同総会、横浜 (2007)

田中亮子、中島大輔、柏木隆宏、三田直美、藤森祐多、山田貴之、奥村薫、勝見章、山本晃士、高松純樹、高木明、村手隆、小嶋哲人：先天性プロテイン C 欠損症 7 家系における遺伝子解析 第 30 回日本血栓止血学会学術集会、志摩 (2007)

中島大輔、田中亮子、柏木隆宏、三田直美、藤森祐多、山田貴之、奥村薫、寺西正明、高木明、村手隆、小嶋哲人：60 歳時からの鼻出血で発症した遺伝性出血性末梢血管拡張症の遺伝子解析 第 30 回日本血栓止血学会学術集会、志摩 (2007)

奥村薫、山田貴之、柏木隆宏、三田直美、藤森祐多、田中亮子、中島大輔、松下正、小関道夫、高木明、村手隆、小嶋哲人：X 染色体の不活性化を伴う女児血友病 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 (2007)

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得

血液凝固第 VII 因子プロモーターの活性化剤及びその利用 (特願 2007-220451)

出願年月日：2007 年 8 月 27 日

2. 実用新案登録 なし。

3. その他 なし

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—

分担研究者：川崎 富夫 大阪大学医学部

研究結果の要旨

大阪大学医学部附属病院では2003年12月から独自のコンセプトに基づいて深部静脈血栓症および肺塞栓症に関する予防ガイドラインを作成して運用している。日本では血栓症の頻度や発生機序が欧米と異なるため、当初見直しを前提に作成した。しかし現在までほとんど修正することなく運用可能であった。本ガイドラインの特徴である多段階の予防策が、比較的緩いルールのため実効性が高く、かつ有用性と教育的価値が高いことにつながった。なかでも、入院時の血栓症持ち込み症例のスクリーニングを世界に先駆けて実践し有効性を確認した意義は大きい。さらに現在、無責任なガイドラインに起因して種々の医療訴訟が起こされている現状を認識し、「認識の相違」問題の解決を通じて、司法への積極的な働きかけを開始した。

A. 研究目的

日本においては血栓症の頻度や発生機序が欧米と異なるため、欧米の血栓症予防ガイドラインをそのまま日本に当てはめることは困難である。2004年に発表された肺塞栓症研究会および日本循環器学会のガイドラインにはいずれも日本のデータがほとんど無いために実用上限られた内容となっている。ガイドライン通り行っても、そのメリットが確実である根拠に乏しい。そのため、EBMに基づいた実用的な日本のガイドライン作成が求められている。大阪大学医学部附属病院では、2003年に独自の構想に基

づいて「深部静脈血栓症および肺塞栓症に関する予防・診断・治療ガイドライン」を作成した。血栓症や血管疾患の基礎教育が遅れている日本の現状に即して教育的であること、診療科や病院の規模を超えて普遍性を有していること、具体的で実効性を有していることを目標とした。さらに、ガイドライン作成において経験した「認識の相違」についての問題点に注目し、司法に対して積極的で具体的な働きかけを行う方法を検討した。

B. 研究方法

2003年12月から大阪大学医学部附属病院において本ガイドラインを運用

している。複写式の帳票を患者入院時にカルテに添付し、入院中のリスク評価や実施した予防法を記入後、退院時に帳票を保険請求用、入院カルテ用、データ用として回収している。2004年6月までのデータ、および最近2年間のデータを検討した。

患者入院時に血栓症のリスク評価を行い、リスクが中または高の患者には、下肢周囲径を測定し、2 cm以上の左右差またはH o m a n s ‘徴候が陽性であれば超音波診断による血栓症の精査を行った。また、長期臥床あるいはベッド上安静後にもう一度下肢周囲径を測定して左右差あるいは術前後での周囲径の異常があった場合も血栓症の精査を行った。

C. 研究結果

ガイドライン開始後1年間の深部静脈血栓症／肺塞栓症患者は36名で、内科系11例、外科系25例であった。うち肺塞栓症は12例で重症8例、軽症4例であった。血栓症患者36例のうち、入院中に発症した患者が25例で全て入院中発症後に診断された症例である。入院時点（入院直後で手術前または長期臥床前におけるスクリーニング時）で血栓症が発見された患者数は11例であった。このうち6例は既往歴が明らかであったが、他の5例（全体の14%）は既往歴が明らかで無かった。この5例は、もしスクリーニングが行われなければ深部静脈血栓症に気づかれないうまま治療に入って血栓症を発症していた可能性が高く、その際には院内発症として扱われていた

可能性が高かった。また最近3年間に2例の肺塞栓症死亡例（全入院患者の約0.01%）があった。いずれも低リスクと判断されていた化学療法中の進行癌患者であった。

阪大婦人科手術における未分画ヘパリンであるカプロシン（2500単位、2回／日）の術前からの予防投与では、出血量の増加はなく十分な予防効果が得られた。また、阪大整形外科股関節置換術における検討では、抗凝固薬による予防を行わなくても、深部静脈血栓症の発生は殆ど無いという結果が得られた。

D. 考察

日本ではやっとなら深部静脈血栓症の正確な診断が可能となりつつある段階であり、いまだ深部静脈血栓症の診断がつかない症例も多い。大阪大学の結果は、入院中に発症したとされる深部静脈血栓症および肺塞栓症患者の中には、これら診断のついていない血栓症既往患者が無視しえない程度入院時から含まれていることを示している。これら血栓症の既往を有する症例は明らかに血栓症発症の危険度が高いので、血栓症の既往を詳細に聴取して予防対策を行うことにより血栓症および肺塞栓症の再発を未然に防ぐことができる。この研究で、血栓症予防においては無侵襲スクリーニング法が有効であることを世界に先駆けて明らかにできた。なお、阪大ガイドラインにおいて低リスクと判断されていた化学療法中の進行癌患者で死亡例が出たことについては、これらの患者群への積極的な予防対策が、

患者余命を改善するのか、それとも患者QOLを低下させるのかについて今後慎重に検討する必要がある。

また、阪大婦人科および整形外科の検討結果は従来の報告を改めるものであり、血栓症の予防目的での低分子量ヘパリンやXa阻害剤の必要性は非常に低いと予想される。現在、ガイドラインを根拠とする様々な医療訴訟が多発している。医療上のガイドライン作成者は、その問題点と利害相反に対する説明責任から逃れられないと考える。

同時に、医療から司法に対して、裁判所からの依頼される公的鑑定や司法雑誌への投稿を通じて、ガイドラインを取り巻く諸問題の解決を呼びかけた。特に、「認識の相違」を如何に解決するかという具体的方法論について、司法から反響があった。現在、民事訴訟のみでなく刑事訴訟を含めて「認識の統合」へのステップを策定している。

E. 結論

入院時の血栓症持ち込み症例のスクリーニングを世界に先駆けて実践し有効性を確認した。医療上のガイドライン作成者は、その問題点等についての説明責任と利害相反を明確にする責任がある。現在の無責任なガイドラインに起因する種々の医療訴訟の解決のために、司法への積極的な働きかけを開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 業績リスト

1. Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. Sugiyama, S., Hirota, H., Kimura, R., Kokubo, Y., Kawasaki, T., Suehisa, E., Okayama, A., Tomoike, H., Hayashi, T, Nishigami, K., Kawase, I., Miyata T. Thromb Res. 119(1):35-43. 2007

2. 医療紛争にみられる「認識の相違」はなぜ解消されないのか 川崎富夫 L&T 37, 29-37, 2007

3. 民事訴訟における公的医療鑑定は何のためにおこなわれるのか 川崎富夫 Jurist No.1327 2-6, 2007

H. 知的財産権の出願等
なし