

減するタイプ、もう一つは ADAMTS13 活性が著減しない非定型タイプである。

ADAMTS13 活性が著減するタイプの比率は、ai-TTP では 70%と高率であるのに対し、CTD-TMA では 17%で、また基礎疾患によってその比率は大きく異なっていた。活性著減例の多くの症例の血漿中には IgG 型の自己抗体が認められ、ai-TTP と同じ機序であることが確認された。

ADAMTS13 活性が著減しない非定型のタイプが CTD-TMA の 83%を占めていた。このタイプの病因は現在のところ不明であるが、1つの要因として CTD-TMA では VWF 抗原量が 250-400%と高値であり、ADAMTS13 活性が著減しなくとも、酵素 (ADAMTS13) と基質 (VWF) のアンバランスが発生していることが予想された。このことによって、活性著減と同じような機序が発生している可能性がある。また、膠原病では血管炎が合併することがあるが、これによって血管内皮細胞が障害されることが予想される。内皮細胞障害は、局所の血行力学的変化を引き起こし、TMA が発生するという物理学的要因も想定されている。いずれにしても、非定型 TMA の病態解明が今後の CTD-TMA の診断治療の改善には必要である。

ADAMTS13 活性別に臨床的特徴を比較してみると、活性著減例の方がそれ以外に比べて、発症年齢が若く、血小板減少が高度で、腎障害が軽度である傾向が認められた。さらに、統計学的有意差は認めなかったが、ADAMTS13 活性著減例ほど死亡率が低く、予後が良い傾向があることが確認された。この傾向は、CTD-TMA のみでなく、ai-TTP でも同様であり、ai-TTP において既に報告されている解

析結果と同様である。

## E. 結論

CTD-TMA でも、IgG 型自己抗体による ADAMTS13 著減という ai-TTP と同様の機序で、TMA が発症していることを確認した。また、ADAMTS13 活性が著減する症例の頻度は基礎疾患によって大きく異なっていた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

### 英文原著

1. Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Matsuyama T, Isonishi A, Ishikawa M, Yagita M, Morioka C, Yoshiji H, Tsujimoto T, Kurumatani N, Fukui H. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 99:1019-1029, 2008
2. Furukoji E, Tanaka N, Yamashita A, Matsumoto M, Fujimura Y, Yamamoto R, Tamura S, Asada Y. Ecto-nucleotide triphosphate diphosphohydrolase inhibits ATP- and ADP-induced vasoconstriction. *Thromb Res* 121:583-585, 2008
3. Kokame K, Aoyama Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. Inherited and *de novo* mutations of *ADAMTS13* in a patient with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost* 6:213-215, 2008 (letter)
4. Shida S, Nishio K, Sugimoto M, Mizuno T, Hamada M, Kato S, Matsumoto M, Okuchi K, Fujimura Y, Yoshioka A. Functional imaging of shear-dependent activity of

- ADAMTS13 in regulating mural thrombus growth under whole blood flow conditions. *Blood* 111:1295-1298, 2008
5. Horii M, Uemura S, Uemura M, Matsumoto M, Ishizashi H, Imagawa K, Iwama H, Takeda Y, Kawata H, Nakajima T, Fujimura Y, Saito Y. Acute Myocardial Infarction as a Systemic Prothrombotic Condition Evidenced by Increased von Willebrand Factor Protein Over ADAMTS13 Activity in Coronary and Systemic Circulation. *Heart and Vessels* 23:301-307, 2008
  6. Morioka C, Uemura M, Matsuyama T, Matsumoto M, Kato S, Ishikawa M, Ishizashi H, Fujimoto M, Sawai M, Yoshida M, Mitoro A, Yamao J, Tsujimoto T, Yoshiji H, Urizono Y, Hata M, Nishio K, Okuchi K, Fujimura Y, Fukui H. Plasma ADAMTS13 activity parallels the APACHE II score, reflecting an early prognostic indicator for patients with severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 43:1387-1396, 2008
  7. Kanno M, Nakamura S, Kawahara M, Ueno S, Nakamine H, Matsumoto M, Fujimura Y. Chemotherapy-resistant intravascular lymphoma accompanied by ADAMTS13 inhibitor successfully treated with rituximab. *Int J Hematol* 88:345-347, 2008. (letter)
  8. Kato K, Kobayashi C, Katayama Y, Moriyama N, Shiono J, Kudo K, Koide K, Aoki K, Fujisawa K, Okada M, Matsumoto M, Fujimura Y, Tsuchida M. A one-month-old boy with acute idiopathic thrombocytopenic purpura complicated with intracranial hemorrhage in association with minor head trauma. *J Ped Hematol Onc* 2008 (in press).
  9. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, Mckoy JM, Yarnold PR, Raisch DW, Winters JL, Raife TJ, Cursio JF, Luu TH, Richey EA, Fisher MJ, Ortel TL, Tallman MS, Zheng XL, Matsumoto M, Fujimura Y, Bennett C. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int* 75:S20-S24, 2009
  10. Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, Isonishi A, Soejima K, Akiyama N, Tomiyama J, Kazuhiko Natori K, Kuranishi Y, Imamura Y, Inoue N, Higasa S, Seike M, Kozuka T, Hara M, Wada H, Murata M, Ikeda Y, Miyata T, George JN. Pregnancy-induced thrombocytopenia and thrombotic microangiopathy in Upshaw-Schulman syndrome: Clinical observations and ADAMTS13 gene analysis in nine patients representing six families. *Br J Haematol* 144:742-754, 2009

## 英文総説

1. Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H. Thrombotic microangiopathy. *Recent Advances of Thrombosis and Hemaostasis*. Springer Verlag, pp625-639, 2008.
2. Uemura M, Fujimura Y, Matsuyama T, Matsumoto M, Ishikawa M, Ishizashi H, Tsujimoto T, Yoshiji H, Fukui H. Potential roles of ADAMTS13 in the development of alcoholic hepatitis. *Current Drug Abuse Reviews* 1:188-196, 2008

## 日本語総説

1. 加藤誠司、藤村吉博. 凝固因子活性測定 VWF 切断酵素 [VWF-CP] 《ADAMTS13》 von Willebrand factor-cleaving protease. 臨床検査データブック 2009-2010. pp371, 2009
2. 藤村吉博、石西綾美、松本雅則. ADAMTS13 の最近の話題. Coagulation & Inflammation 3 : 1-9, 2009
3. 松本雅則、藤村吉博. ADAMTS13 と TTP -最近の進歩-. Annual Review 血液 2009. pp209-216, 2009
4. 松本雅則、藤村吉博. von Willebrand 病 -最近の進歩. Annual Review 血液 2008. pp211-220, 2008
5. 植村正人、藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病. 血栓と循環 16 : 15-21, 2008
6. 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病. 講義録 血液・造血器疾患学. pp250-252, 2008
7. 藤村吉博. 溶血性尿毒症症候群. 講義録 血液・造血器疾患学. pp253-255, 2008
8. 藤村吉博. TTP/TMA の診断と治療. CLINICIAN 55 : 110-114, 2008
9. 藤村吉博. TTP/の診断と治療. 日本血栓止血学会誌 19 : 358-362, 2008
10. 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療. 日本内科学会雑誌 97 : 295-302, 2008
11. 藤村吉博、植村正人. 肝産生酵素 ADAMTS13 と血栓症. 臨床血液 49 : 1420-1433, 2008
12. 植村正人、藤村吉博. TTP. 腎と透析. 65 : 421-427, 2008

## 学会発表

1. 西口貴司、西尾健治、田淵由希子、浅井英樹、北岡寛教、石西綾美、松本雅則、藤村吉博、渡邊知朗、奥地一夫. 血漿交換・ステロイドパルス療法に抵抗するもリツキマシブが奏効した TTP の一例. 第 70 回日本血液学会総

会 (於 : 国立京都国際会館、平成 20 年 10 月 11 日)

2. 東浦壮志、岡田恵子、朴永東、大杉夕子、松尾崇史、大塚康義、宇城敦司、徳平夏子、嶋岡英輝、松本雅則、石西綾美、藤村吉博、原純一. 早期の Rituximab 投与が奏功した血栓性血小板減少性紫斑病の小児例. 第 70 回日本血液学会総会 (於 : 国立京都国際会館、平成 20 年 10 月 12 日)
3. 植村正人、福井博、藤村吉博. 重症肝臓疾患と ADAMTS13. 第 29 回日本アフェレーシス学会学術大会 (於 : 広島国際会議場、平成 20 年 11 月 23 日)
4. 小西康司、森田友規、切畑屋智史、岩下裕一、横田基次、萱島道徳、米田龍生、吉田克法、石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 第 29 回日本アフェレーシス学会学術大会 (於 : 広島国際会議場、平成 20 年 11 月 22 日)
5. 藤田百合、武山雅博、内田賀子、柴田真理、釜本智之、新居育世、井崎和史、西久保敏也、高橋幸博、佐道俊幸、赤坂珠理晃、西岡和弘、小林浩、西田幸世、前田美和、辻内智美、門池真弓、結石杏奈、松本雅則、藤村吉博. 胎児期治療で管理した重症 Rh 不適合妊娠の 2 例. 第 52 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会学術講演会 (於 : 奈良県立医科大学、平成 20 年 11 月 29 日)
6. 松本雅則、石西綾美、藤村吉博. 造血幹細胞移植後 TMA に対する FFP 定期輸注による治療効果. 第 52 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会学術講演会 (於 : 奈良県立医科大学、平成 20 年 11 月 29 日)
7. 西田幸世、前田美和、辻内智美、門池真弓、結石杏奈、松本雅則、藤村吉博. 奈良医大輸血部における血漿分画製剤管理体制の確立をめざして. 第 52 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会学術講演会 (於 : 奈良県立医科大学、平成 20 年 11 月 29 日)

8. 松本雅則、植村正人、加藤誠司、石指宏通、松山友美、石川昌利、森岡千恵、辻本達寛、藤本正男、福井博、藤村吉博。新鮮凍結血漿 (FFP) の予防的投与は造血幹細胞移植後の肝 VOD 発症を予防する。第 44 回日本肝臓学会総会 (於：愛媛県県民文化会館、平成 20 年 6 月 6 日)
  9. 石西綾美、藤村吉博、松本雅則、加藤誠司、小亀浩市、宮田敏行。本邦 Upshaw-Schulman 症候群 37 例の phenotype-genotype 解析。第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (於：大阪国際交流センター、平成 20 年 11 月 21 日)
  10. 竹田知広、松本雅則、櫻井嘉彦、嶋緑倫、藤村吉博。ADAMTS13 活性の低下がみられた悪性高血圧の 1 例。第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (於：大阪国際交流センター、平成 20 年 11 月 21 日)
  11. 松本雅則、石西綾美、藤村吉博、中山京子、井上雅美、河敬世。造血幹細胞移植後 TMA に対する FFP 定期輸注による治療効果。第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (於：大阪国際交流センター、平成 20 年 11 月 21 日)
  12. 山口雄亮、森木隆典、和田英夫、松本雅則、藤村吉博、池田康夫、村田満。血栓性血小板減少性紫斑病にみられる自己抗体 IgG が結合する ADAMTS13 エピトープ配列。第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (於：大阪国際交流センター、平成 20 年 11 月 22 日)
  13. 岩田宏紀、鈴木崇、松本雅則、藤村吉博、一瀬白帝。重度 Plasminogen 欠損症における代替的線溶機構の解析。第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (於：大阪国際交流センター、平成 20 年 11 月 22 日)
  14. Yusuke Yamaguchi, Takanori Moriki, Hideo Wada, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Terumichi Nakagawa, Atsuko Igari, Yasuo Ikeda, Mitsuru Murata. Identification of ADAMTS13 peptide sequences recognized by autoantibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. 50<sup>th</sup> ASH annual meeting. San Francisco (USA), 2008
  15. Masatoshi Ishikawa, Masahito Uemura, Tomomi Matsuyama, Masanori Matsumoto, Masao Fujimoto, Hiromichi Ishizashi, Seiji Kato, Chie Morioka, Tatsuhiro Tsujimoto, Toshiyuki Kitazawa, Hidehito Kawaratani, Yoshihiro Fujimura, Hiroshi Fukui. Potential role of enhanced cytokinemia and endotoxemia on the decreased activity of plasma ADAMTS13 in patients with alcoholic hepatitis. 50<sup>th</sup> ASH annual meeting. San Francisco (USA), 2008
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

表1. CTD-TMAとai-TTPの臨床的特徴と予後

	CTD-TMAs (n=127)				ai-TTP (n=64)	Overall P*
	SLE (n=64)	SSc (n=42)	M/DM (n=11)	RA (n=10)		
<b>Clinical features</b>						
Median age at onset of TMAs, year	44 (8-78)	59 (38-82)	57 (32-69)	62 (7-79)	54 (2-87)	<0.01*
Female (%)	84	95	82	90	64	<0.01 <sup>b</sup>
Renal involvement (%)	91	95	100	100	83	NS
CNS involvement (%)	69	48	64	80	70	NS
<b>Laboratory findings at TMA</b>						
Median platelet count, 10 <sup>9</sup> /L (range)	29 (2-93)	50 (7-100)	32 (5-74)	23 (8-53)	9 (1-54)	<0.01 <sup>c</sup>
Median hemoglobin, g/dl (range)	7.5 (4.6-12)	8.3 (5-11.6)	7.4 (4.1-11.3)	7.2 (5-9.2)	8.1 (8.1-11.9)	NS
Median serum creatinine, mg/dl (range)	1.6 (0.4-9.6)	81 (0.6-9.36)	1.5 (0.4-5.2)	3.1 (0.9-6.7)	2.1 (0.3-17.6)	NS
Median VWF:Ag, % (range)	207 (60-758)	256 (85-977)	39 (157-945)	102 (168-644)	147 (38-323)	<0.01 <sup>d</sup>
<b>Therapies</b>						
Plasma exchange (%)	70	79	81	60	77	NS
Plasma infusion without plasma exc	27	21	18	40	25	NS
Steroid therapy without pluse thera	53	40	82	60	39	NS
Steroid pulse therapy (%)	38	26	0	20	30	NS
Rituximab (%)	0	0	0	0	9	NS
Immunosuppressants (%)	31	14	9	20	10	NS
<b>Therapeutic response</b>						
	(n=50)	(n=26)	(n=7)	(n=9)	(n=61)	
Remission of TMAs (%)	74	42	57	33	79	<0.01*
Death due to TMAs (%)	26	58	43	67	21	<0.01 <sup>f</sup>

NS: not significant differences ( $P \geq 0.05$ )\* Overall P values were calculated using one way factorial ANOVA or chi-square tests with Yates' correction for 2 x 5 tables. Significant differences between 5 groups (overall  $P < 0.5$ ) were further analyzed by Student-Netman-Keuls test or<sup>a</sup>  $P < 0.01$  between SLE and SSc, RA, ai-TTP.  $P < 0.05$  between SLE and PM/DM.<sup>b</sup>  $P < 0.01$  between SLE, SSc, PM/DM, RA and ai-TTP.<sup>c</sup>  $P < 0.01$  between SLE and SSc, ai-TTP.  $P < 0.01$  between SSc and PM/DM, RA, ai-TTP.<sup>d</sup>  $P < 0.01$  between SLE, SSc, PM/DM, RA and ai-TTP.  $P < 0.05$  between SLE, SSc and PM/DM.<sup>e</sup>  $P < 0.01$  between SLE and SSc.  $P < 0.01$  between SSc, RA and ai-TTP.  $P < 0.05$  between SLE and RA.<sup>f</sup>  $P < 0.01$  between SLE and SSc.  $P < 0.01$  between SSc, RA and ai-TTP.  $P < 0.05$  between SLE and RA.

表2. ADAMTS13活性別による臨床的特徴と予後

	CTD-TMAs (n=127)				ai-TTP (n=64)			Overall P**
	Severe deficiency (n=21)	Moderate-to-mild deficiency (n=40)	Subnormal-to-normal activity (n=66)		Severe deficiency (n=45)	Moderate-to-mild deficiency (n=15)	Subnormal-to-normal activity (n=4)	
<b>Clinical features</b>								
ADAMTS13:AC (%)	< 0.5	0.5 - <25	25 -		< 0.5	0.5 - <25	25 -	
Median Age at onset of TMAs, years	44 (8-79)	60 (25-82)	49 (7-78)	< 0.01*	46 (7-87)	69 (2-80)	77 (73-84)	< 0.01*
Female (%)	86	90	88	NS	71	53	25	NS
Renal involvement (%)	71	100	97	< 0.01 <sup>b</sup>	78	93	100	NS
CNS involvement (%)	71	73	53	NS	67	87	50	NS
<b>Laboratory findings at TMA diagnosis</b>								
Median platelet count, 10 <sup>9</sup> /L (range)	8 (2-47)	37 (6-98)	41 (5-100)	< 0.01*	15 (4-54)	19 (4-45)	19 (7-64)	NS
Median hemoglobin, g/dl (range)	7.6 (5.8-12)	7.3 (4.1-11)	7.8 (4.6-11.6)	NS	7.8 (4.3-11.3)	8.1 (6.6-10.8)	7.5 (5.7-11.9)	NS
Median serum creatinine, mg/dl (range)	0.9 (0.4-6.68)	2.7 (0.4-9.6)	2.3 (0.4-9.36)	< 0.05 <sup>d</sup>	1.2 (0.3-3.3)	2.2 (0.6-4.6)	5.0 (2.2-17.6)	< 0.01 <sup>f</sup>
Median VWF:Ag, % (range)	207 (79-945)	248 (98-710)	273 (60-977)	NS	143 (53-323)	147 (38-291)	171 (73-313)	NS
<b>Therapies</b>								
Plasma exchange (%)	81	70	73	NS	82	53	100	NS
Plasma infusion without plasma excha	24	23	27	NS	15	40	75	NS
Steroid therapy without pluse therapy	100	80	76	NS	60	60	50	NS
Steroid pulse therapy (%)	100	80	76	NS	11	20	25	NS
Rituximab (%)	0	0	0	NS	11	0	0	NS
Immunosuppressants (%)	33	18	23	NS	7	13	0	NS
<b>Therapeutic response</b>								
	(n=21)	(n=31)	(n=41)		(n=45)	(n=13)	(n=3)	
Remission of TMAs (%)	76	45	61	NS	87	54	67	NS
Death due to TMAs (%)	24	55	39	NS	13	46	33	NS

NS: not significant differences ( $P \geq 0.05$ )Significant differences between 3 groups (overall  $P < 0.05$ ) were further analyzed by Student-Netman-Keuls test or chi-square test.<sup>a</sup>  $P < 0.01$  between Moderate-to-mild deficiency and Subnormal-to-normal activity.  $P < 0.05$  between Severe deficiency and Moder<sup>b</sup>  $P < 0.01$  between Severe deficiency and Moderate-to-mild deficiency, Subnormal-to-normal activity.<sup>c</sup>  $P < 0.01$  between Severe deficiency and Moderate-to-mild deficiency, Subnormal-to-normal activity.<sup>d</sup>  $P < 0.05$  between Severe deficiency and Moderate-to-mild deficiency, Subnormal-to-normal activity.<sup>e</sup>  $P < 0.01$  between Severe deficiency and Subnormal-to-normal activity.  $P < 0.05$  between Severe deficiency and Moderate-to-mil<sup>f</sup>  $P < 0.01$  between Severe deficiency, Moderate-to-mild deficiency and Subnormal-to-normal activity.  $P < 0.05$  between Severe deficiency and Moderate-to-mild deficiency.

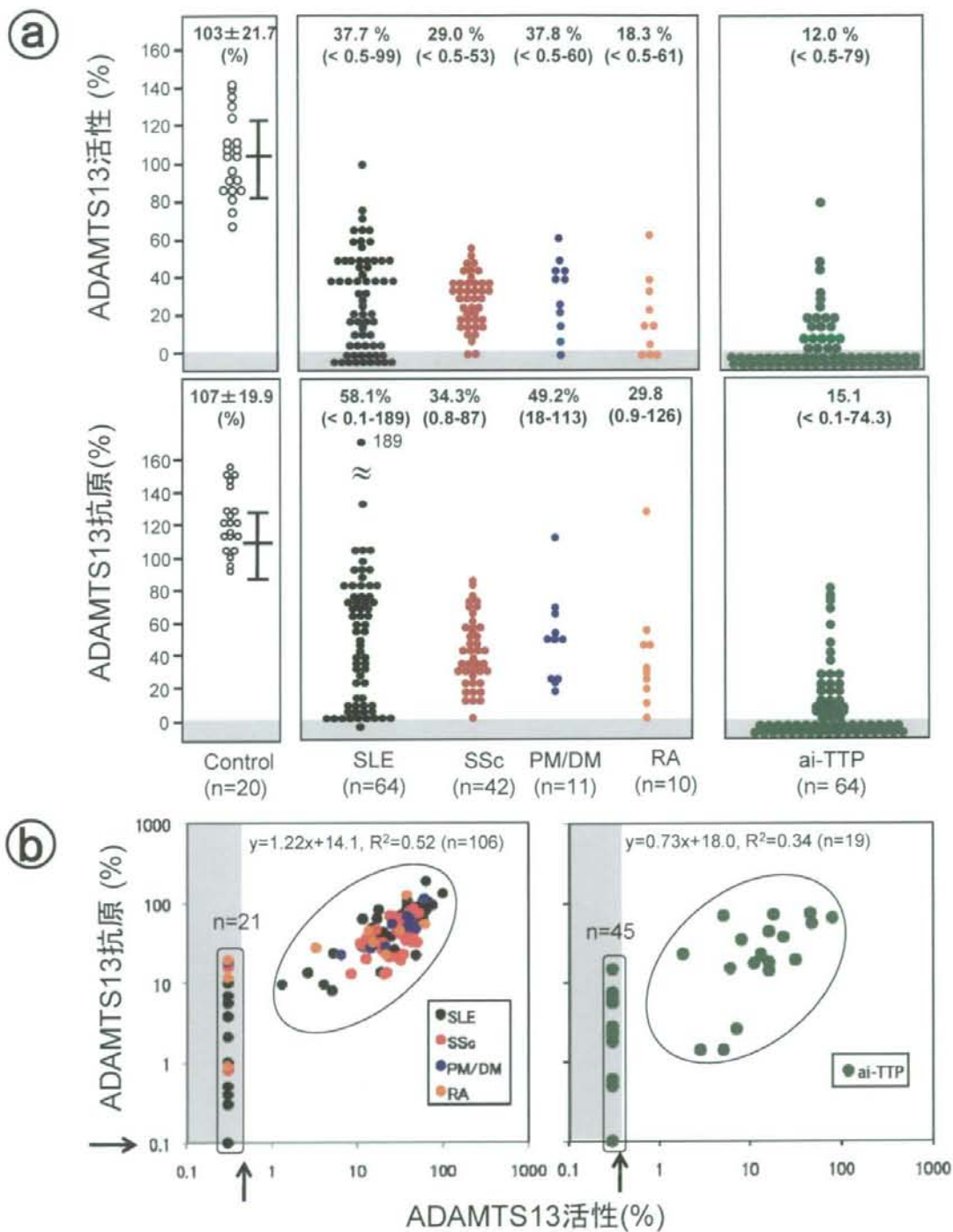


図1. ADAMTS13活性と抗原

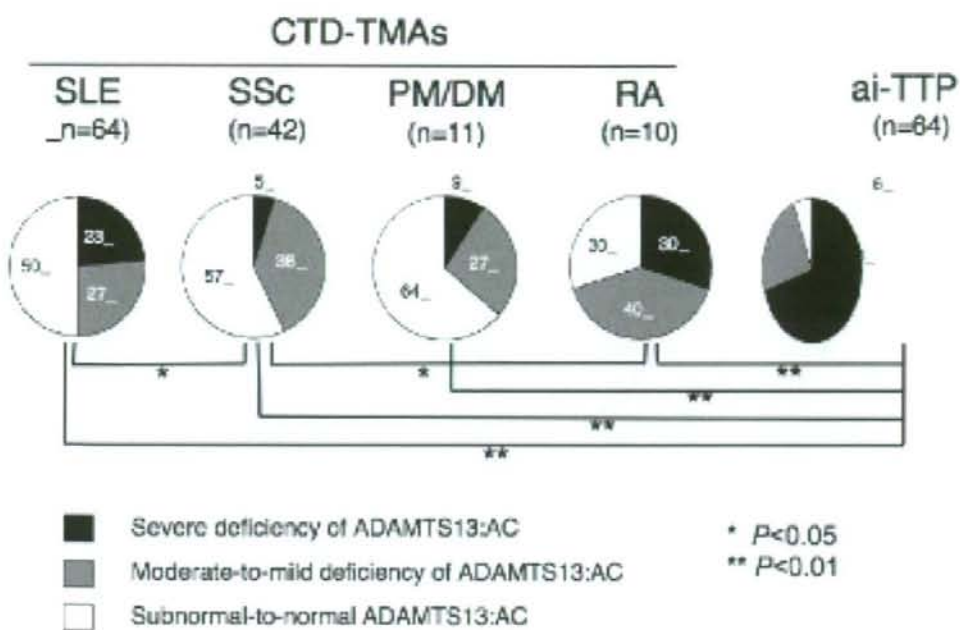


図2.ADAMTS13活性の分布

## TMA の全国アンケート調査における治療に関する報告

研究分担者 和田英夫 三重大学大学院医学系研究科  
病態解明医学講座 臨床検査医学 准教授  
研究協力者 伊藤尚美 三重大学大学院医学系研究科  
病態制御医学講座 造血病態内科学

### 研究要旨

全国の TMA 症例に向けてアンケート調査を行い、第 1 回：185 例、第 2 回：212 例、合計 397 例の検討を行った。先天性 TMA：19 例 (ADAMTS13 低下：13 例)、後天性 TMA：378 例 (ADAMTS13 低下：70 例、0-157 関連：165 例) であった。

0-157 関連 TMA は 0-15 歳に高頻度に発症した。新生児黄疸は、先天性 ADAMTS13 低下群で高頻度に認められた。精神症状は、有意差はないが後天性 ADAMTS13 低下群で高頻度に認められた。FFP 輸注は先天性 ADAMTS13 低下群で有効な傾向を認めた。ステロイド療法は、有意差はないが後天性 ADAMTS13 低下群で有効な傾向を認めた。ステロイドパルス療法は、第 2 回目の調査において、後天性 ADAMTS13 低下群で有効な傾向を認めた。透析療法は、0-157 関連群で有効な傾向を認めた。抗凝固療法は、0-157 関連群で有効な傾向を認めた。PC 輸血は、後天性 ADAMTS13 低下群において無効であった。

#### A. 研究目的

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) あるいは溶血性尿毒症症候群 (HUS) は、血小板減少に伴う出血傾向、破碎赤血球を伴う溶血性貧血を主徴として、重症化すると動揺性の神経症状、腎障害、高熱などを呈する病態で、近年では thrombotic microangiopathy (TMA) という概念で包括されている。TMA は予後が未だに悪く、生存率は約 80% 前後である。今回は、全国アンケート調査の解析結果について、主に TMA の治療に関して報告する。

#### B. 研究方法

全国の TMA 症例に向けて、2004 年に第

1 回アンケート調査 (1999 年～2003 年) 185 例、2005 年に第 2 回アンケート調査 (2004 年) 212 例を行った。計 397 例を先天性、後天性に分類し、さらに先天性では著しい ADAMTS13 活性の低下があるもの (ADAMTS13 群)、ADAMTS13 活性の著しい低下がないもの (原因不明群)、ADAMTS13 活性未測定のもの (未測定群) の 3 群に分類した。後天性では先天性と同様の 3 群に加え 0-157 に関連するもの (0-157 関連群) の 4 群に分類した。以上の 7 群において検討を行った。  
(倫理面への配慮)

慶應義塾大学ならびに三重大学の倫理委員会の指針に従い、個人情報の保護



に留意して、患者名は匿名化して行った。

### C. 研究結果

アンケート調査における性差は、第1回目：男性 83 例、女性 101 例、不明 1 例、第2回目：男性 77 例、女性 135 例であった。先天性 TMA は、第1回目 13 例、第2回目 6 例であり、ADAMTS13 群は第1回目 8 例、第2回目 5 例であった。後天性 TMA は、第1回目 172 例、第2回目 206 例であり、ADAMTS13 群は、第1回目 35 例、第2回目 35 例であり、O-157 関連群は第1回目 66 例、第2回目 99 例であった(表1)。

表1 対象症例

			第1回目		第2回目	
	ADAMTS13活性低下(+)	ADAMTS13	例数	割合	例数	割合
先天性	ADAMTS13活性低下(+)	ADAMTS13	13	8例	6	5例
	ADAMTS13活性低下(-)	原因不明	1	1例	1	1例
	ADAMTS13活性未測定	未測定	4	4例	0	0例
後天性	ADAMTS13活性低下(+)	ADAMTS13	35	35例	35	35例
	O-157関連	O157関連	172	66例	206	99例
	O-157(-)ADAMTS13活性低下(-)	原因不明	8	22例	16	16例
	O-157(-)ADAMTS13活性未測定	未測定	49	49例	56	56例

2004年・第1回(1999年～2003年分) 185例(男性:83例 女性:101例 不明:1例)  
2005年・第2回(2004年分) 212例(男性:77例 女性:135例)

発症年齢の分布は、O-157 関連群が 15 歳以下、特に 5 歳以下に多い傾向があった。後天性 ADAMTS13 群は、分布に差を認めなかった(図1)。

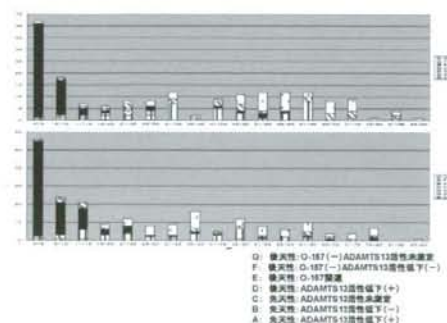


図1 発症年齢

前駆症状は O-157 関連群では全例に認め、それ以外では 20%程度に認めた(表2)。

表2 前駆症状

		第1回目	第2回目	合計
		あり	あり	あり
先天性	ADAMTS13	1/8(13%)	1/5(20%)	2/13(15%)
	原因不明	1/1(100%)	0/1(0%)	1/2(50%)
	未測定	1/4(25%)		1/4(25%)
後天性	ADAMTS13	11/35(31%)	8/35(23%)	19/70(27%)
	O157関連	66/66(100%)	99/99(100%)	165/165(100%)
	原因不明	4/22(18%)	4/16(25%)	8/38(21%)
	未測定	10/49(20%)	10/56(18%)	20/105(19%)

O-157 感染ならびに基礎疾患で分類した場合、O-157 感染によるものが最も多く、基礎疾患では、膠原病、移植、悪性腫瘍、薬剤、妊娠、手術の順に多かった(表3)。

表3 O-157 感染ならびに基礎疾患

	O-157 感染	膠原病	移植	悪性腫瘍	薬剤	妊娠	手術	その他
第1回目 185人 (%)	66人 (36%)	14人 (8%)	9人 (5%)	12人 (6%)	10人 (5%)	4人 (2%)	2人 (1%)	13人 (7%)
第2回目 212人 (%)	99人 (47%)	30人 (14%)	13人 (6%)	9人 (4%)	7人 (3%)	6人 (3%)	1人 (0.5%)	12人 (6%)
合計 397人 (%)	165人 (42%)	44人 (11%)	22人 (6%)	21人 (5%)	17人 (4%)	10人 (3%)	3人 (0.8%)	25人 (6%)

基礎疾患で頻度の多かった膠原病、移植、悪性腫瘍について分類別に頻度を調査したところ、0-157 関連群以外の群において、明らかな傾向は認めなかった(表4)。

表4 基礎疾患別頻度

		膠原病		移植		悪性腫瘍	
		第1回目 (14例)	第2回目 (20例)	第1回目 (9例)	第2回目 (12例)	第1回目 (12例)	第2回目 (9例)
先天性	ADAMTS13	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	原因不明	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	未測定	0%		0%		0%	
後天性	ADAMTS13	17%	40%	0%	9%	3%	9%
	O157関連	0%	2%	3%	1%	2%	1%
	原因不明	9%	31%	9%	13%	23%	6%
	未測定	12%	16%	10%	13%	10%	7%

新生児黄疸の既往は先天性 ADAMTS13 群で多い傾向が認められた(表5)。

表5 新生児黄疸

		第1回目		第2回目		合計	
		記入例	あり	記入例	あり	記入例	あり
先天性	ADAMTS13	7/8	88%	5/5	80%	12/13	83%
	原因不明	1/1	100%	1/1	0%	2/2	50%
	未測定	2/4	0%			2/4	0%
後天性	ADAMTS13	15/35	7%	31/35	6%	46/70	7%
	O157関連	37/66	11%	68/99	9%	105/165	10%
	原因不明	6/22	17%	9/16	0%	15/38	7%
	未測定	40/49	0%	31/56	6%	71/115	3%

急性期症状における精神症状は、後天性 ADAMTS13 群で出現頻度が高い傾向を認められたが、原因不明群との有意差は認めなかった。腎機能障害は、後天性 ADAMTS13 群と比較し原因不明群で出現頻度が高く、第1回目の調査において有意差を認めた。また、0-157 関連群についても50~60%程度に腎機能障害を認めた(表6)。

表6 急性期症状(精神症状・腎機能障害)

		精神症状				腎機能障害			
		第1回目		第2回目		第1回目		第2回目	
		記載	あり	記載	あり	記載	あり	記載	あり
先天性	ADAMTS13	6/8	33%	5/5	40%	8/8	38%	3/5	33%
	原因不明	1/1	0%	1/1	0%	1/1	0%	1/1	100%
	未測定	2/4	0%			2/4	0%		
後天性	ADAMTS13	34/35	75%	35/35	71%	34/35	28%	32/35	54%
	O157関連	64/66	17%	99/99	21%	64/66	52%	96/99	50%
	原因不明	22/22	64%	16/16	59%	22/22	88%	16/16	55%
	未測定	46/49	63%	52/56	58%	49/49	37%	48/56	57%

発熱は50%以上の症例に認められたが、呼吸器症状の発現はあまり認めなかった。発熱・呼吸器症状ともに各群間に明らかな傾向は認めなかった(表7)。

表7 急性期症状(発熱・呼吸器症状)

		発熱(37°C以上)				呼吸器症状			
		第1回目		第2回目		第1回目		第2回目	
		記載	あり	記載	あり	記載	あり	記載	あり
先天性	ADAMTS13	8/8	38%	4/5	50%	8/8	13%	4/5	0%
	原因不明	1/1	100%	1/1	100%	1/1	0%	1/1	0%
	未測定	2/4	100%			2/4	0%		
後天性	ADAMTS13	32/35	78%	33/35	67%	20/35	5%	32/35	6%
	O157関連	64/66	56%	98/99	78%	66/66	5%	99/99	2%
	原因不明	29/22	70%	16/16	75%	7/22	0%	16/16	25%
	未測定	49/49	65%	53/56	75%	49/49	18%	53/56	21%

血漿交換療法は、後天性 TMA において ADAMTS13 群で 91%に、原因不明群では 68%に行われ、0-157 関連群ではほとんど行われなかった。主治医判定の治療効果は、原因不明群と比較し ADAMTS13 群で有効な傾向を認めたが、有意差は認めなかった(表 8)。

表 8 血漿交換療法の有効性

		第1回目		第2回目		合計	
		施行	有効	施行	有効	施行	有効
先天性	ADAMTS13	2/8	50%	3/5	33%	8/10	40%
	原因不明	0/1		1/1	0%	1/2	0%
	未測定	1/4	100%			1/4	100%
後天性	ADAMTS13	33/35 (94%)	45%	31/35 (89%)	55%	64/70 (91%)	50%
	O157関連	5/66 (8%)	60%	16/99 (16%)	69%	21/165 (13%)	67%
	原因不明	17/22 (77%)	18%	9/16 (56%)	67%	26/38 (68%)	35%
	未測定	32/49 (65%)	47%	39/56 (70%)	64%	71/105 (68%)	56%

FFP 輸注は先天性 ADAMTS13 群で有効な傾向を認めた。後天性のものに関しては0-157 関連群以外で比較的高頻度に施行されていたが、有効率はあまり高くなかった(表 9)。

表 9 FFP 輸注の有効性

		第1回目		第2回目		合計	
		施行	有効	施行	有効	施行	有効
先天性	ADAMTS13	5/8	80%	3/5	67%	8/13	75%
	原因不明	0/1		1/1	0%	1/2	0%
	未測定	2/4	0%			2/4	0%
後天性	ADAMTS13	23/35 (66%)	22%	21/35 (60%)	24%	44/70 (63%)	23%
	O157関連	12/66 (18%)	42%	20/99 (20%)	50%	32/165 (19%)	47%
	原因不明	7/22 (32%)	0%	9/16 (56%)	44%	16/38 (42%)	25%
	未測定	29/49 (59%)	34%	35/56 (63%)	40%	64/105 (61%)	38%

ステロイド療法は、後天性 TMA において ADAMTS13 群で 63%に、原因不明群では 42%に行われ、0-157 関連群ではほとんど行われなかった。主治医判定の治療効果は、原因不明群と比較し ADAMTS13 群で有効な傾向を認めたが、有意差は認めなかった(表 10)。

表 10 ステロイド療法の有効性

		第1回目		第2回目		合計	
		施行	有効	施行	有効	施行	有効
先天性	ADAMTS13	2/8	50%	2/5	0%	4/13	25%
	原因不明	0/1		0/1		0/2	
	未測定	0/4				0/4	
後天性	ADAMTS13	17/35 (49%)	22%	30/35 (86%)	43%	47/70 (67%)	38%
	O157関連	2/66 (3%)	50%	7/99 (7%)	14%	9/165 (5%)	22%
	原因不明	4/22 (18%)	0%	11/16 (69%)	27%	15/38 (39%)	20%
	未測定	28/49 (57%)	25%	32/56 (57%)	31%	60/105 (57%)	28%

ステロイドパルス療法は後天性 TMA において、原因不明群と比較し ADAMTS13 群で有効な傾向を認めた。第2回目に関しては有意差を認めたが、合計では有意差を認めなかった(表 11)。

表 11 ステロイドパルス療法の有効性

		第1回目		第2回目		合計	
		施行	有効	施行	有効	施行	有効
先天性	ADAMTS13	0/8		0/5		0/13	
	原因不明	0/1		0/1		0/2	
	未測定	1/4	0%			1/4	0%
後天性	ADAMTS13	23/35 (66%)	13%	18/35 (51%)	44%	41/70 (59%)	27%
	O157関連	2/66 (3%)	50%	4/99 (4%)	25%	6/165 (4%)	33%
	原因不明	15/22 (68%)	13%	8/16 (50%)	0%	23/38 (61%)	9%
	未測定	18/49 (37%)	38%	19/56 (34%)	32%	35/105 (33%)	34%

抗血小板療法は、後天性ADAMTS13群、原因不明群に50%程度行われ、O-157関連群にはほとんど行われなかった。有効率は低く、各群間に明らかな傾向は認めなかった(表12)。

表12 抗血小板剤の有効性

		第1回目		第2回目		合計	
		施行	有効	施行	有効	施行	有効
先天性	ADAMTS13	2/8	100%	0/5		2/13	100%
	原因不明	1/1	100%	0/1		1/2	100%
	未測定	0/4				0/4	0%
後天性	ADAMTS13	20/35 (57%)	20%	16/35 (46%)	31%	36/70 (51%)	25%
	O157関連	2/66 (3%)	60%	12/99 (12%)	42%	14/165 (8%)	43%
	原因不明	13/22 (59%)	8%	6/16 (38%)	17%	19/38 (50%)	11%
	未測定	20/49 (41%)	20%	13/56 (23%)	54%	33/105 (31%)	33%

透析療法は、後天性TMAに対し20~30%程度行われ、O-157関連群に有効な傾向を認めた(表13)。

表13 透析療法の有効性

		第1回目		第2回目		合計	
		施行	有効	施行	有効	施行	有効
先天性	ADAMTS13	0/8		0/5		0/13	
	原因不明	0/1		1/1	100%	1/2	100%
	未測定	1/4	0%			1/4	0%
後天性	ADAMTS13	1/35 (3%)	100%	10/35 (29%)	40%	11/70 (16%)	45%
	O157関連	25/66 (38%)	45%	32/99 (32%)	54%	57/165 (35%)	65%
	原因不明	7/22 (32%)	0%	5/16 (31%)	40%	12/38 (32%)	17%
	未測定	9/49 (18%)	67%	22/56 (39%)	55%	31/105 (30%)	58%

ヘパリン・FOY・フサンなどの抗凝固療法は、後天性TMAに対し30~40%程度行われ、O-157関連群に有効な傾向を認めた(表14)。

表14 抗凝固療法の有効性

		第1回目		第2回目		合計	
		施行	有効	施行	有効	施行	有効
先天性	ADAMTS13	0/8		0/5		0/13	
	原因不明	0/1		1/1	100%	1/2	100%
	未測定	1/4	0%			1/4	0%
後天性	ADAMTS13	7/35 (20%)	0%	10/35 (29%)	30%	17/70 (24%)	18%
	O157関連	23/66 (35%)	45%	34/99 (34%)	53%	57/165 (35%)	51%
	原因不明	7/22 (32%)	0%	11/16 (69%)	9%	18/38 (47%)	6%
	未測定	15/49 (31%)	20%	24/56 (43%)	42%	39/105 (37%)	33%

PC輸血は、TMAの30~40%程度に行われ、後天性ADAMTS13群にも30%程度行われていた。PC輸血の有効性は、後天性TMAにおいてADAMTS13群以外では30~40%程度に認められたが、ADAMTS13群では0%であった。第2回目と合計においてADAMTS13群と原因不明群との間に有意差を認めた(表15)。

表15 PC輸血の有効性

		第1回目		第2回目		合計	
		施行	有効	施行	有効	施行	有効
先天性	ADAMTS13	2/8	0%	1/5	0%	3/13	0%
	原因不明	1/1	100%	1/1	100%	2/2	100%
	未測定	1/4	0%			1/4	0%
後天性	ADAMTS13	7/35 (20%)	0%	14/35 (40%)	0%	21/70 (30%)	0%
	O157関連	23/66 (35%)	43%	28/99 (28%)	46%	51/165 (31%)	45%
	原因不明	5/22 (23%)	20%	10/16 (63%)	40%	15/38 (39%)	33%
	未測定	24/49 (49%)	17%	25/56 (45%)	27%	50/105 (48%)	22%

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Wada H, Sakuragawa N.: Are fibrin-related markers useful for the diagnosis of thrombosis? *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34: 33-8
- 2) Wada H, Hatada T: Pathophysiology diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2008; 36: 348-349
- 3) Kobayashi T, Wada H, Nishioka J, Yamamoto M, Matsumoto T, Tamaru T, Nomura S, Masuya M, Mori Y, Nakatani K, Nishikawa M, Katayama N, Nobori T: ADAMTS13 Related Markers and Von Willebrand Factor in Plasma from Patients with Thrombotic Microangiopathy (TMA), *Thromb Res* 2008;121: 849-854
- 4) Ota S, Wada H, Abe Y, Yamada E, Sakaguchi A, Nishioka J, Hatada T, Ishikura K, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Elevated Levels of Prothrombin Fragment 1 + 2 Indicate High Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008; 14: 279-285
- 5) Tamaru S, Kitajima K, Nakano T, Eto K, Yazaki A, Kobayashi T, Matsumoto T, Wada H, Katayama N, Nishikawa M: Calyculin A retraction of mature megakaryocytes pro- platelets from embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 366: 763-768
- 6) Kaneko T, Wada H, Onishi K, Abe Y, Ota S, Yamada N, Matsumoto T, Katayama N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Cutoff values of D-dimer and FDP in plasma for the diagnosis of thrombosis. *Vascular Disease Prevention* 2008; 5: 81-88
- 7) Matsumoto T, Wada H, Tamaru S, Sugimoto Y, Fujieda A, Yamamura K, Kobayashi T, Kaneko T, Yamaguchi M, Nobori T, Katayama N: Central venous catheter-related thrombosis after replacement therapy for intracranial bleeding in a patient with afibrinogenemia. *Haemophilia.* 2008; 14:153-156
- 8) Nomura H, Wada H, Mizuno T, Katayama N, Abe Y, Noda M, Nakatani K, Matsumoto T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Int J Hematol.* 2008; 87: 250-255
- 9) Matsumoto T, Kaneko T, Seto M, Wada H, Kobayashi T, Nakatani K, Tonomura H, Tono Y, Ohyabu M, Nobori T, Shiku H, Sudo A, Uchida A, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S: The measurement membrane proteinase 3 expression on neutrophils was downregulated after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008; 14: 186-192
- 10) Kato S, Onishi K, Yamanaka T, Takamura T, Dohi K, Yamada N, Wada H, Nobori T, Ito M: Exaggerated

Hypertensive Response to Exercise in Patients with Diastolic Heart Failure. Hypertension Research, 2008; 31: 679-684

- 11) Tsuji A, Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Ota S, Yamada N, Sugiyama T, Sudo A, Onishi K, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T: Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism. Int J Hematol. 2008; 88: 448-453
- 12) Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Hatada T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Nakatani K, Uchida A, Masaaki Ito, Suzuki K, Nobori T: Elevated levels of soluble fibrin in patients with thrombosis or prethrombotic state. Vascular Disease Prevention 2008; 5: 227-233

## 2. 学会発表 シンポジウム

- 1) Wada H: Disseminated Intra-vascular Coagulopathy, S-VI HAEMOSTASIS, The International Society for Laboratory Hematology 2008, Sydney, Inter J Lab Hematol, 2008; 30(s): 29-30
- 2) Wada H: Disseminated Intra-vascular Coagulation. S3 Bleeding Disorders, XXXI Ind Congress of the International Society of Hematology, Bangkok, Education Book Symposium Abstracts, 2008; 18(s): 15
- 3) 和田英夫: DIC における輸血療法、

シンポジウム6 血小板輸血と疾患: 適応と禁忌、第56回日本輸血・細胞治療学会、日本輸血・細胞治療学会誌、2008; 54: 156

- 4) 和田英夫、池尻誠: 血栓・止血異常診療センターにおける血栓性素因の診療、シンポジウム2 血栓性素因の病態と診断のシンポ、第9回日本検査血液学会学術集会、日本検査血液学会誌、2008; 9: S51
- 5) 和田英夫: Thrombotic Microangiopathy (TMA)、シンポジウム1. 血小板(数)異常を呈する疾患の病態ならびに診断、第55回日本臨床検査医学会学術集会、臨床病理、2008; 56(補冊): 12
- 6) 藤井忍、福田はるみ、櫻井裕子、坂口茜、丸山美津子、田中由美、松田真珠美、信田憲行、西岡淳二、辻明宏、太田覚史、山田典一、大西勝也、中村真潮、和田英夫、伊藤正明、登勉: 下肢深部静脈血栓症における新しい解析法として一超音波エラストグラフィの有用性の検討、シンポジウム8 深部静脈血栓症診断の最前線、第55回日本臨床検査医学会学術集会、臨床病理、2008; 56(補冊): 50
- 7) 太田覚史、山田典一、辻明宏、藤井忍、福田はるみ、櫻井裕子、坂口茜、丸山美津子、田中由美、松田真珠美、大西勝也、中村真潮、和田英夫、登勉、伊藤正明: 深部静脈血栓症とは、シンポジウム8 深部静脈血栓症診断の最前線、第55回日本臨床検査医学会学術集会、臨床病理、2008; 56(補冊): 47

- F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
- |         |           |
|---------|-----------|
| 1. 特許特得 | 2. 実用新案登録 |
| なし      | なし        |
|         | 3. その他    |
|         | なし        |

## 平成 20 年度 特発性血栓症サブグループ

グループリーダー：小嶋哲人 名古屋大学医学部 保健学科 教授

班員：坂田洋一 自治医科大学 教授

宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長

川崎富夫 大阪大学医学部 心臓血管外科 助教

辻 肇 京都府立医科大学 輸血部 準教授

横山健次 慶應義塾大学医学部 内科 講師

特別協力者：(疫学班)杉田稔 東邦大学医学部衛生学

島田直樹 慶應義塾大学医学部衛生学



## グループ総括

分担研究者：小嶋哲人

### 研究要旨

本研究班における特発性血栓症サブグループ研究は、近年増加している我が国における静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、静脈血栓塞栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、エコノミークラス症候群として国民から注目される静脈血栓塞栓症の予知・予防のための対策の確立を目的とする。本研究は、全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究と日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究から構成される。本年度は、アンケート調査研究として本邦における静脈血栓塞栓症に対する「ワルファリン使用に関するアンケート調査」の結果、大半の調査対象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ることが判明し、二次調査が計画された。さらに、静脈血栓塞栓症治療における「ヘパリン在宅自己注射療法の指針（案）」に対するアンケート調査が全国の大学付属病院産婦人科教室を対象に実施され、諸意見を検討の上で指針の修正提示が計画された。また、「先天性血栓性傾向（AT、PC、PS欠損症）日本人患者の実態調査」として発症頻度、好発年齢、再発予防治療法、再発頻度など日本人患者における実態アンケート調査計画がまとめられ速やかに実施予定となった。一方、日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究として、日本人の静脈血栓塞栓症患者 173 名中に PS K196E 変異のヘテロ接合体 13 名、ホモ接合体 2 名が同定された。また、凝固第 V 因子の低下が日本人における新しい深部静脈血栓塞栓症の危険因子の可能性が指摘された。さらに、静脈血栓塞栓症家族内発生の見られた先天性 AT 欠損症ならびに拡張型心筋症合併症家系において、それぞれ原因と思われる遺伝子変異が同定された。

#### A. 研究目的

本研究班における特発性血栓症サブグループ研究は、近年増加している我が国における静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、静脈血栓塞栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、エコノミークラス症候群として国民から注目される静脈血栓塞栓症の予知・予防のための対策の確立を目的とする。

#### B. 研究方法

特発性血栓症研究班サブグループ研究は、以下に示す如く全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究と日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究から構成される。

全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究

(1) 本邦における静脈血栓塞栓症に対す

るワルファリン使用の実態調査研究：

我が国におけるワルファリン使用の実態に関するアンケート調査結果の解析を行い、二次調査の立案を検討した。

(2) ヘパリン在宅自己注射に関する治療指針：

ヘパリンの自己注射の実態に関するアンケート調査を実施し、血栓性素因をもつ妊娠経過中などにおけるヘパリン療法の有効かつ安全な治療指針(案)をまとめ、この「ヘパリン在宅自己注射の指針(案)」に関するアンケート調査を実施した。

(3) 先天性血栓性傾向(AT、PC、PS欠損症)日本人患者の実態調査：

先天性血栓傾向を有する患者での静脈血栓塞栓症の発症頻度、好発年齢、再発予防治療法、再発頻度など日本人患者における実態アンケート調査を計画した。

日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究

(1) 特発性血栓症サブグループとして収集した日本人VTE発症患者173名における血栓リスクとなる3つの遺伝子(PC、PS、AT)変異解析による調査研究、ならびにPS Tokushima 変異に関する調査研究を行った。

(2) 深部静脈血栓症患群123名と、年齢・性一致させた100名のコントロール群を対象とし、凝固第V因子の抗原量とリン脂質結合能を測定し、比較検討を行った。

(3) 家族内静脈血栓塞栓症発生の見られる先天性AT欠損症ならびに拡張型心筋症合併症家系において、それぞれ原因と思われる遺伝子変異を解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の遺伝子解析研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を

遵守して行う。研究計画は、当該施設の倫理委員会で審査を受け承認を受けた上で行う。研究対象者には人権を配慮し、研究への参加は自由意思で書面にてインフォームドコンセントを得て施行。

## C. 研究結果

全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究

(1) 本邦における静脈血栓塞栓症に対するワルファリン使用の実態調査研究：

アンケート調査の結果、静脈血栓塞栓症の再発、出血などの見られる例がかなりあり、併用薬剤、基礎疾患や誘因などの背景因子との関連を明らかにする二次調査、ならびにPT-INR簡易型迅速測定装置の導入に関する調査を計画した(添付資料1)。

(2) ヘパリン在宅自己注射に関する治療指針：

アンケート調査の結果、概ね適切との回答が得られたが、さらに個々の寄せられた意見、要望などについて、その詳細を検討した上で修正し、最終的に研究班として治療指針の提示が計画された(添付資料2)。

(3) 先天性血栓性傾向(AT、PC、PS欠損症)日本人患者の実態調査：

すでに慶應義塾大学医学部の倫理委員会の承認を得て、日本血栓止血学会、日本静脈学会、日本血管外科学会の理事会からの承諾を得た後、各評議員(医師)あてにアンケート送付を計画した(添付資料3)。

日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究

(1) 特発性血栓症サブグループとして収集した日本人静脈血栓塞栓症患者173名中に、プロテインSK196E変異のヘテロ接合体13名、ホモ接合体2名が同定された。ま

た、プロテインSK196E 変異保有者の半数以上の患者(8名)が、別の変異(ホモ接合体も含めて)を併せもつことが判明した。

(2) 深部静脈血栓症患群と、年齢・性一致させたコントロール群のオッズ比は、第V因子抗原量において6.1、リン脂質結合能においては6.7となり、凝固第V因子低下は日本人における深部静脈血栓症の危険因子と推測された。

(3) 家族内静脈血栓塞栓症発生の見られた先天性AT欠損症ならびに拡張型心筋症合併症家系において、それぞれ原因と思われる遺伝子変異(*SERPINC1*; c.1391C>A; p.Pro439Thr [AT Budapest5]、および*LMNA*; c.1283G>C; p.Asp357His)を同定した。

#### D. 考察

本邦におけるワルファリン使用の実態調査研究は、静脈血栓塞栓症の再発や出血と併用薬剤、基礎疾患や誘因などの背景因子との関連を明らかにし、個々の症例に応じたより安全なワルファリン療法へと繋げる必要がある。また、ヘパリン在宅自己注射療法は現在のところ保険適用されておらず、経費面での負担や実施に関する問題点について各医療機関における倫理委員会などの取り決めに従い慎重に協議した上で行われるべきであるが、「ヘパリン在宅自己注射療法の指針(改正案)」がその実施の一助になることを期待する。さらに、先天性血栓性傾向(AT、PC、PS欠損症)日本人患者の実態調査が必要と思われた。

特発性血栓症サブグループとして収集した日本人静脈血栓塞栓症患者173名の解析から、プロテインSK196E 変異保有者の半数以上がホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体であり、プロテインSK196E 変異は静脈血栓症を促進させる遺伝子変異であると

考えられた。また、凝固第V因子低下は日本人における深部静脈血栓症の危険因子と推測された。さらに、日本人先天性アンチトロンビン欠損症の原因遺伝子変異解析で、AT Budapest5 (p.Pro439Thr, c.1391C>A in *SERPINC1*)は、pleiotropic effect (タイプ2)でなく、軽度の分泌低下と軽度活性の低下を合わせもつAT欠損症の原因であることが示唆された。

#### E. 結論

日本人での静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、発症原因・発症メカニズムの解明は、我が国における静脈血栓塞栓症の予知・予防のための対策の確立に重要な知見が得られると思われた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) T Kojima and H Saito: Hypercoagulable States. K. Tanaka, and E.W. Davie, eds; Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008. pp.507-520, Springer, printed in Japan, 2008.
- 2) S Sobue, S Nemoto, M Murakami, H Ito, A Kimura, S Gao, A Furuhashi, A Takagi, T Kojima, M Nakamura, M Ito, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, T Murate: Implications of sphingosine kinase 1 expression level for the cellular sphingolipid rheostat: relevance as a marker for daunorubicin sensitivity of leukemia cells. *Int J Hematol*, 87(3): 266-275, 2008.
- 3) T Nakayama, T Matsushita, K Yamamoto, N Mutsuga, T Kojima, A Katsumi, N

- Nakao, JE Sadler, T Naoe, H Saito: Identification of amino acid residues responsible for von Willebrand factor binding to sulfatide by charged- to- alanine- scanning mutagenesis. *Int J Hematol*, 87(4): 363-370, 2008.
- 4) T Kashiwagi, T Mstusushita, Y Ito, K Hirashima, N Sanda, Y Fujimori, T Yamada, K Okumura, A Takagi, T Murate, A Katsumi, J Takamatsu, K Yamamoto, T Naoe, T Kojima: L1503R is a member of group I mutation and has dominant-negative effect on secretion of full-length VWF multimers: an analysis of two patients with type 2A von Willebrand disease. *Haemophilia* 14(3), 556-563, 2008.
- 5) F Ozlu, M Kyotani, E Taskin, K Ozcan, T Kojima, T Matsushita, H Yapicioğlu, A Takagi, I Saşmaz, M Satar, and N Narli: A neonate with homozygous protein C deficiency with a homozygous Arg178Trp mutation. *J Pediatr Hematol Oncol* 30: 608-611, 2008.
- 6) Y Fujimori, H Okimatsu, T Kashiwagi, N Sanda, K Okumura, A Takagi, K Nagata, T Murate, A Uchida, K Node, H Saito and T Kojima: Molecular Defects Associated with Antithrombin Deficiency and Dilated Cardiomyopathy in a Japanese Patient. *Inter Med.* 47(10): 925-931, 2008.
- 7) K Okumura, Y Fujimori, A Takagi, T Murate, M Ozeki, K Yamamoto, A Katsumi, T Mstusushita, T Naoe, and T Kojima: Skewed X chromosome inactivation in fraternal female twins results in moderately severe and mild haemophilia B. *Haemophilia* 14(5), 1088-1093, 2008.
- 8) S Sobue, M Murakami, Y Banno, H Ito, A Kimura, S Gao, A Furuhata, A Takagi, T Kojima, M Suzuki, Y Nozawa, T Murate: v-Src oncogene product increases sphingosine kinase 1 expression through mRNA stabilization: alteration of AU-rich element-binding proteins. *Oncogene* 27(46), 6023-6033, 2008.
- 9) R Tanizaki, A Katsumi, H Kiyoi, S Kunishima, T Iwasaki, Y Ishikawa, M Kobayashi, A Abe, T Matsushita, T Watanabe, T Kojima, K Kaibuchi, S Kojima, T Naoe. Mutational analysis of SOS1 in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 88(4): 460-462, 2008.
- 10) T Iwasaki, A Katsumi, H Kiyoi, R Tanizaki, Y Ishikawa, K Ozeki, M Kobayashi, A Abe, T Matsushita, T Watanabe, M Amano, T Kojima, K Kaibuchi, T Naoe. Prognostic implication and biological roles of RhoH in acute myeloid leukaemia. *Eur J Haematol.* 81(6): 454-60, 2008.
- 11) Kimura. A., Ohmori. T., Kashiwakura. Y., Ohkawa. R., Madoiwa. S., Mimuro. J., Shimazaki. K., Hoshino. Y., Yatomi. Y., Sakata. Y.: Antagonism of sphingosine 1-phosphate receptor-2 enhances migration of neural progenitor cells toward an area of brain infarction. *Stroke*, 2008 Dec;39(12):3411-7.
- 12) Ohmori T, Yano Y, Shimada K, Kario K,