

- Sakata Y.: Is thrombogenesis related to residual platelet function in ischaemic heart disease? Reply. *Eur Heart J.* 2008 Oct 25.
- 13) Ohmori, T., Ishiwata, A., Kashiwakura, Y., Madoiwa, S., Mitomo, K., Suzuki, H., Hasegawa, M., Mimuro, J., Sakata, Y.: Phenotypic correction of hemophilia A by ectopic expression of activated factor FVII in platelets. *Mol Ther.* 16(8):1359-1363 2008.
- 14) 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* 39(12):3411-7. 2008.
- 15) Yamaguchi, M., Ohmori, T., Sakata Y., Ueki M.: Oligo(tyrosine sulfate)s as heparin pentasaccharide mimic: evaluation by surface noncovalent affinity mass spectrometry. *Bioorg Med Chem.* 15;16(6):3342-51. 2008.
- 16) 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* Jul;29(14):1729-1738. 2008.
- 17) Suehisa E., Kawasaki T., Toku M.: Impaired binding of thrombin to thrombomodulin is associated with risk of deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 123(1): 85-92, 2008.
- 18) Yasunaga C., Suehisa E., Toku M., Kawasaki T., Hidaka, Y.: Frequencies of mild factor V, VII and X deficiencies in a Japanese population. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 19(6): 597-600, 2008.
- 19) Ugaki H., Enomoto T., Fujiwara K., Kimura T., Kawasaki T.: Safety and efficacy of lower-dose unfractionated heparin for prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in an Asian population. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 19(6): 585-9, 2008.
- 20) 川崎富夫: 学会セッションのテーマ変遷から見た医療水準-静脈血栓症における医療訴訟の検討- 日本血管外科学会雑誌, 17(1): 7-12, 2008.
- 21) 川崎富夫: (判例研究) 肺塞栓症予防対策における注意義務違反-医療水準とガイドライン- *L&T* 40, 75-83, 2008.
- 22) 辻 肇. 抗凝固療法. 未分画ヘパリンと低分子ヘパリン. 血栓症治療最前線. *CLINICIAN.* 55(3) : 365-368, 2008.
- 23) 辻 肇. 血栓止血の臨床—研修医のためにIII. ヘパリン類の適正使用. 血栓止血誌. 19(2) : 187-190, 2008.
- 24) 辻 肇. 内科診療ガイドライン活用法. VIII. 血液. 播種性血管内凝固症候群(DIC). *内科.* 102(6) : 1424-1429, 2008.
- 25) YYin 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. *Thromb Res* 122, 179-184, 2008.
- 26) Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawada J, and Miyata T. Genetic variations of *CYP2C9* in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan. *Hypertens Res* 31, 1549-1557, 2008.
- 27) Akiyama M, Kokame K, and Miyata T. ADAMTS13 P475S polymorphism causes a lowered enzymatic activity and urea lability in vitro. *J Thromb Haemost* 6, 1830-1832, 2008.
- 28) Ishikawa J, Okada H, Kato H, Takeshita S, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Ikeda Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, and Miyata T. Association of Asn221Ser mutation in tissue factor pathway inhibitor β with plasma total TFPI level. *Blood Coagul Fibrinol* 20, 22-26, 2009.
- 29) Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, Okada H, Takeshita S, Sakata T, Kokame K, Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, and Ikeda Y. Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res*, in press, 2009.
2. 学会発表
- 1) 宮脇由理、鈴木敦夫、田中亮子、中島大輔、藤森祐多、山田貴之、奥村 薫、高木 明、村手 隆、松下 正、高松純樹、小嶋哲人：女性血友病 A の 1 例 第 9 回愛知県医学検査学会、豊橋
 - 2) 小嶋哲人：シンポジウム 2 「血栓性素因の病態と診断の進歩」：血栓性素因のとしての AT と PC 異常 第 9 回日本検査血液学会学術集会、津
 - 3) 藤森祐多、山田貴之、奥村 薫、田中亮子、中島大輔、鈴木敦夫、宮脇由理、高木 明、村手 隆、小嶋哲人：第 VIII 因子遺伝子のイントロン 22 逆位解析法—DNA ポリメラーゼの比較— 第 9 回日本検査血液学会学術集会、津
 - 4) 古畑彩子、村上真史、高 四強、木村有美、伊藤裕美、高木 明、小嶋哲人、安部明弘、直江知樹、村手 隆：GATA-1, GATA-2 による WT1 発現調節の解析 第 70 回日本血液学会総会、京都
 - 5) 柏木隆宏、松下 正、伊藤康友、高木 明、村手 隆、勝見 章、平島寛司、直江知樹、小嶋哲人：新規 Group I 変異 L1503R の vonWillebrand 病 type 2A 発症における役割 第 70 回日本血液学会総会、京都
 - 6) 藤森祐多、奥村 薫、山田貴之、田中亮子、中島大輔、鈴木敦夫、宮脇由理、村手 隆、高木 明、小嶋哲人：日本人における血栓性素因遺伝子変異データベースの作成 第 70 回日本血液学会

- 総会、京都
- 7) 宮脇由理、鈴木敦夫、田中亮子、中島大輔、藤森祐多、山田貴之、奥村 薫、高木 明、村手 隆、松下 正、高松純樹、小嶋哲人：女性血友病 A の分子病態解析 第 31 回日本血栓止血学会学術集会、大阪
- 8) 小嶋哲人：「抗血栓薬の最近の進歩」関連学会ジョイントシンポジウム 日本循環器学会 第 31 回日本血栓止血学会学術集会、大阪
- 9) 田中亮子、中島大輔、鈴木敦夫、宮脇由理、藤森祐多、山田貴之、奥村 薫、勝見章、山本晃士、松下 正、高松純樹、高木 明、村手 隆、小嶋哲人：先天性凝固第 VII 因子欠損症の分子病態解析 第 31 回日本血栓止血学会学術集会、大阪
- 10) 平島寛司、柏木隆宏、松下 正、伊藤康友、高木 明、村手 隆、小嶋哲人、勝見 章、直江知樹：新規 Gr cm pI 変異 L1503R の v cm Willebrand 病 type2A 発症における役割 第 31 回日本血栓止血学会学術集会、大阪
- 11) H Ito, M Murakami, S Gao, A Furuhata, K Yoshida, Y Tagawa, S Sobue, A Takagi, T Kojima, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, K Koizumi, T Murate: Regulatory mechanism of neutral sphingomyelinase 2 gene expression by daJnorubicin in MCF-7 cells. 第 31 回日本分子生物学会、神戸
- 12) S Gao, M Murakami, H Ito, A Furuhata, K Yoshida, Y Tagawa, S Sobue, A Takagi, T Kojima, Y Banno, M Suzuki, Y Nozawa, T Murate: Mutated Ras-induced phospholipase D1 transcripton in a human colon adenocarcinoma celt line, DLD-1. 第 31 回日本分子生物学会、神戸
- 13) M Murakami, H Ito, S Gao, A Furuhata, K Yoshida, Y Tagawa, S Sobue, A Takagi, T Kojima, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, T Murate: ATRA inhibits ceramide kinase transcription through an ATRA-related transcription factor, COU~TF1, in a human neuroblastoma cell line, SH-SY5Y cells. 第 31 回日本分子生物学会、神戸
- 14) 祖父江沙矢加、村上真史、坂野喜子、伊藤裕美、高 四強、古畑彩子、高木明、小嶋哲人、野澤義則、村手 隆、市原正智：v-Src による SPHK1 mRNA 安定化と発現増強 第 31 回日本分子生物学会、神戸
- 15) 青木慎也、柳川芳江、原田修二、山本哲也、坂田洋一、勝村成雄、五十嵐靖之：N,N,N-トリメチルスフィンゴシン類縁化合物による FVIIa 活性の阻害効果 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 2008 .11/20-22 大阪
- 16) 窓岩清治、土海桃子、柏倉裕志、石渡彰、大森 司、諏合輝子、三室 淳、田中英之、松浦司郎、坂田洋一：敗血症 DIC における白血球エラストアーゼによる血栓溶解機構の解析 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 2008 .11/20-22 大阪
- 17) 大森 司、石渡 彰、柏倉裕志、窓岩清治、秋葉栄治、長谷川 謙、三室 淳、坂田洋一：クロマチンインスレーター挿入による安全性を高めた血小板への遺伝子導入法 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 2008 .11/20-22 大阪
- 18) 柏倉裕志、三室 淳、石渡 彰、山中一央、土海桃子、青木慎也、大森 司、窓岩清治、坂田洋一：異常第 VIII 因子遺伝子

- 正常化による血友病 A 遺伝子治療の試み 第31回日本血栓止血学会学術集会 2008.11/20-22 大阪
- 19) 窓岩清治, 三室 淳, 大森 司, 坂田洋一: Regulation of plasminogen activator-plasmin system and inflammation. 第31回日本血栓止血学会学術集会 (シンポジウム) 2008.11/20-22 大阪
- 20) 渡邊英明, 関矢仁, 高德賢三, 吉川一郎, 中間季雄, 刈谷裕成, 星野雄一, 窓岩清治, 坂田洋一, 小林茂, 杉本英治: MD-CT による人工関節術前後で肺塞栓・深部静脈血栓症の発生調査 日本整形外科学会学術集会 2008.5/22-25 札幌
- 21) 牧野伸子, 窓岩清治, 太田康, 石川敏夫, 斉藤知寿, 加藤一夫, 大河原重雄, 岡田清孝, 松尾理, 三室淳, 坂田洋一, 市村恵一: 嗅球除去後の嗅上皮再生における組織型プラスミノゲンアクチベータ (tPA) の役割の検討 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2008.5/15-17 大阪
- 22) 大森司, 石渡彰, 柏倉裕志, 窓岩清治, 鈴木英紀, 見供克之, 長谷川護, 三室淳, 坂田洋一: 血小板への活性化型血液凝固第 VII 因子の発現による血友病遺伝子治療 第70回日本血液学会総会 2008.10/10-12 京都
- 23) 柏倉裕志, 三室淳, 新村真則, 小野智子, 石渡彰, 土海桃子, 大森司, 窓岩清治, 岡田清孝, 松尾理, 坂田洋一: エンドトキシン血症における血栓性微小血管障害の発症機序の解析 第70回日本血液学会総会 2008.10/10-12 京都
- 24) 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, 保富康宏, 小澤敬也, 坂田洋一: 非ヒト霊長類モデルにおける血友病 B 遺伝子治療の基礎的検討 第70回日本血液学会総会 2008.10/10-12 京都
- 25) 水上浩明, 八木洋也, 三室淳, 石渡彰, 窓岩清治, 卜部匡司, 久米晃啓, 坂田洋一, 小澤敬也: AAV ベクターを用いた遺伝子導入法と免疫反応 血友病 B に関する検討を中心に 第70回日本血液学会総会 2008.10/10-12 京都
- 26) 小原陽子, 卜部匡司, 伊藤孝幸, 水上浩明, 三室淳, 坂田洋一, 久米晃啓, 小澤敬也: AAV を利用した第19番染色体 AAVS1 領域特異的遺伝子組込み法導入遺伝子の発現期間に関する検討 第70回日本血液学会総会 2008.10/10-12 京都
- 27) Toshiyuki Miyata, Yongchol Shin, Koichi Kokame, Masashi Akiyama, Kenji Soejima. Binding of ADAMTS13 with Lys-plasminogen. Invited Hot Topic Speaker, Gordon Research Conference, Hemostasis 2008, Waterville Valley Resort USA, June 29-July 4, 2008.
- 28) 宮田敏行、「血栓症とその予防薬に対する遺伝子のかかわり」、第42回河口湖心臓討論会、メインテーマ: 心血管系血栓症 - その病態解明と治療への応用 -、平成20年7月26日-27日、木更津市
- 29) 坂野史明, 小亀浩市, 奥田智彦, 本田繁則, 宮田茂樹, 加藤 恒, Anil K. Chauhan, 富山佳昭, Denisa D. Wagner, 宮田敏行、「血栓形成制御における ADAMTS13 とその C 末端ドメインの生理的意義」、第13回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター学会学術集会、平成20年8月22日-23日、

豊中市

- 30) Toshiyuki Miyata, Koichi Kokame, Fumiaki Banno, Yongchol Shin, Masashi Akiyama. Clinical implications of ADAMTS-13 polymorphisms. Joint Symposium of 3rd United Kingdom-Japan Platelet Conference (UKJPS) and Asian-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis (APSTH), 5th Congress of Asian-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis, Singapore, September 18-20, 2008.
- 31) Toshiyuki Miyata. Thrombophilia in Asian Countries: Myth or Reality?, Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese. Stago symposium, 5th Congress of Asian-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis, Singapore, September 18-20, 2008.
- 32) 宮田敏行、シンポジウム4 血栓止血・血管生物学、「静脈血栓症の遺伝的素因」、第70回日本血液学会総会、平成20年10月10日—12日、京都市
- 33) 坂野史明、Anil K. Chauhan、小亀浩市、Denisa D. Wagner、宮田敏行、「生体内での血小板血栓形成制御におけるADAMTS13とそのC末端ドメインの重要性」、第70回日本血液学会総会、平成20年10月10日—12日、京都市
- 34) 宮田敏行、川崎富夫、辻肇、窓岩清治、坂田洋一、小嶋哲人、村田満、阪田敏幸、竹下聡、小久保喜弘、本田繁則、池田康夫、「日本人の血栓症の遺伝的背景に関する調査研究」、第70回日本血液学会総会、平成20年10月10日—12日、京都市
- 35) 本田繁則、田所誠司、前田裕輔、富山佳昭、木下タロウ、宮田敏行、「変異導入法を用いたインテグリン機能発現分子の同定」、第70回日本血液学会総会、平成20年10月10日—12日、京都市
- 36) 西尾健治、藤岡政行、福島英賢、坂野史明、小亀浩市、宮田敏行、奥地一夫、「ADAMTS13による脳虚血再灌流障害抑制効果」、第36回日本救急医学会学術集会、平成20年10月13日-15日、札幌市
- 37) 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、平成20年11月20日-22日、大阪市
- 38) 根木玲子、池田智明、小亀浩市、宮田敏行、藤田富雄、「妊娠中の静脈血栓症および周産期事象と遺伝的素因についての検討」、第31回日本血栓止血学会学術集会、平成20年11月20日-22日、大阪市
- 39) 阪田敏幸、岡本章、塘義明、竹下聡、佐野道孝、小久保喜弘、菊尾七臣、宮田敏行、「先天性プロテインCおよびアンチトロンビン欠乏症における動静脈血栓症発症リスクの比較」、第31回日本血栓止血学会学術集会、平成20年11月20日-22日、大阪市
- 40) 阪田敏幸、岡本章、小久保喜弘、塘義明、竹下聡、佐野道孝、宮田敏行、「先天性アンチトロンビン欠乏症のフェノタイプによる静脈血栓症発症リスクの違い」、第31回日本血栓止血学会学術集会、平成20年11月20日-22日、大阪市
- 41) 小亀浩市、小久保喜弘、宮田敏行、「一

般住民を対象とした ADAMTS13 遺伝子の
変異検索」、第 31 回日本血栓止血学会
学術集会、平成 20 年 11 月 20 日-22 日、
大阪市

- 42) 辛 英哲、小亀浩市、秋山正志、副島
見事、宮田敏行、「フォンビルブラン
ド因子切断酵素 ADAMTS13 は N 末端領域
を欠失した plasminogen に特異的に結
合する」、第 31 回日本血栓止血学会学
術集会、平成 20 年 11 月 20 日-22 日、
大阪市

- 43) Kenji Nishio, Masayuki Fujioka,
Kazuhide Hayakawa, Kenichi Mishima,
Michihiro Fujiwara, Fumiaki Banno,
Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata,
Yasuaki Shida, Mitsuhiko Sugimoto,
Hidetada Fukushima, Kazuo Okuchi.
ADAMTS13 gene deletion aggravates

ischemic brain damage, Oral Session,
51st American Society of Hemostasis
Annual Meeting and Exposition, San
Francisco, USA, December 6-9, 2008.

- 44) 横山健次、松原由美子、蔵良正、澤田
海彦、鈴木英紀、村田満、池田康夫：
巨大血小板がみられた von Willebrand
disease (VWD) type IIB の症例 第 70
回日本血液学会総会、平成 20 年 10 月
10 日-12 日、京都市

H. 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. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

「静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する全国実態個別調査」へのご協力をお願い

拝啓、〇〇〇の候、先生方におかれましては益々ご健勝のことと存じ上げます。

この度、平成20年度厚生労働科学研究費補助金交付による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（研究代表者 慶應義塾大学医学部教授 村田 満）の一部として、ワルファリン療法の実態個別調査を実施することとなり、ご協力いただきたく手紙を差し上げる次第です。

私どもは、平成19年度に血液凝固異常症に関する調査研究（研究代表者 慶應義塾大学医学部教授 池田康夫）の一環としてワルファリン療法のアンケート調査を実施させていただき、静脈血栓塞栓症に対する適切なワルファリン療法中においても出血あるいは血栓症が30-50%の施設で見られること明らかにしました（血液凝固異常症に関する調査研究平成19年度総括・分担研究報告書p135-139）。この結果を踏まえ、静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法中の合併症を起こす背景因子を明らかにする目的で、先生のご施設をはじめアンケート調査の際にさらなる調査についてのご同意いただいた施設を対象に、全国実態個別調査を実施することと致しました。

臨床・研究等でご多忙のことと存じますが、何とぞご理解、ご協力のほど、お願いいたします。なお、ご協力いただきました調査結果については、国内外の学会および論文発表により、ご報告にかえさせていただきます。

敬具

平成21年〇〇月〇〇日

厚生労働省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

慶應義塾大学医学部中央検査部	村田 満（主任研究者）
京都府立医科大学輸血細胞医療部	辻 肇
名古屋大学医学部保健学科	小嶋哲人
国立循環器病センター研究所病因部	宮田敏行
大阪大学医学部心臓血管外科	川崎富夫
慶應義塾大学医学部内科	横山健次
自治医科大学分子病態治療研究センター	坂田洋一

「静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する全国実態個別調査」
事務局

自治医科大学分子病態治療研究センター 窓岩清治、坂田洋一
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
自治医科大学分子病態治療研究センター分子病態研究部
(TEL: 0285-58-7398 FAX: 0285-44-7817)

「静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する全国実態個別調査」
登録用紙 1

調査期間：平成 21 年〇月〇日～平成 21 年〇月〇日までの 3 ヶ月間

調査対象症例：上記期間中にワルファリン療法を行っている静脈血栓塞栓症の症例（ワルファリン療法の新規例および継続例のいずれも対象となります）

調査目的：ワルファリン療法中の血栓症再発・出血症状の背景因子

施設名：_____ 記入者：_____

症例の有無：

平成 21 年〇月〇日～平成 21 年〇月〇日までの 3 ヶ月間に、
ワルファリン療法を行った静脈血栓塞栓症の症例

全症例：	なし、	あり（	例）
血栓症が再発した症例：	なし、	あり（	例）
出血症状をきたした症例	なし、	あり（	例）

調査期間中に静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法を実施した症例がない場合：本調査にご協力ありがとうございました。登録用紙 1 のみをご返送下さい。

調査期間中に静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法を実施した症例がある場合：症例ごとに登録用紙 2 へのご記入をお願いします。ご記入いただいた登録用紙 2 は、調査期間終了後に登録用紙 1 とともにまとめてご返送下さい。なお登録用紙 2 が不足する場合には、お手数ですが事務局にご連絡下さい。

厚生労働省「血液凝固異常症に関する調査研究班」

「静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する全国実態個別調査」事務局
自治医科大学分子病態治療研究センター 窓岩清治、坂田洋一

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

自治医科大学分子病態治療研究センター分子病態研究部

(TEL: 0285-58-7398 FAX: 0285-44-7817)

「静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する全国実態個別調査」
登録用紙 2

施設名： _____ 病院 _____ 科

性別： 男 女

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。

「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」に関するアンケート調査

【Q1】適応基準として、「在宅自己注射により通院の身体的、時間的、経済的負担、さらに精神的苦痛が軽減され、生活の質が高められること。他の治療法で代替することができないヘパリン治療の適応患者であること。」が挙げられます。

- 適当である
 不十分である(訂正点:)

【Q2】代表的な適応は、「血栓性素因(先天性アンチトロンピン欠損症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症、抗リン脂質抗体症候群など)のある患者、習慣性流産、巨大血管腫、川崎病や心臓人工弁置換術後の患者などで、その治療のためあるいは妊娠時の抗凝固療法を受ける場合。」が考えられます。

- 適当である
 不十分である(訂正点:)

【Q3】開始に先立ち、「(1)血液凝固、血栓症に関する基礎知識(2)ヘパリンの薬理作用(3)副作用と発現時の対応(4)ヘパリンの管理と記録(5)注射の方法と実技(6)注射針などの医療廃棄物の処理(7)緊急時の連絡などの患者教育プログラム」により教育を行う。

- 適当である
 不十分である(訂正点:)

【Q4】患者は「(1)ヘパリンを規定の方法で管理する。(2)決められた方法で注射する。(3)定期的を受診する。(4)治療経過などの記録を提出し、評価と指導を受ける。(5)判断に迷う場合、担当医に連絡し指示を仰ぐ。(6)注射針や注射器などの在宅医療廃棄物を、担当医等の指示に基づき、適切に処理する。」ことを遵守することが求められます。

- 適当である
 不十分である(訂正点:)

【Q5】本療法は、「皮下注射用ヘパリンであるカプロシン(2万単/バイアル、0.8ml)を用い、1回につき5,000単位、12時間ごと(1万単位/日)にインスリン自己注射用注射器(29あるいは30G)を用い、皮下に自己注射する。カプロシンを5,000単位、12時間ごとに皮下注射するのが一般的であるが(低用量ヘパリン投与方法)、8時間ごとに注射も可能である。」によって行う。

Q5の1 投与経路

- 皮下注射が適当である
 携帯用ポンプを用いた持続静脈内投与がよい

Q5の2 ヘパリン製剤

- カプロシンがよい
 低分子ヘパリンにするべきである
 その他()

Q5の3 投与量

- 適切である
 APTT などの結果により投与量を調節するべきである
 その他()

【Q6】本療法の認可は、「(1)適応基準を満たしている(2)規定の教育プログラムに従った教育目標を達成していること(3)遵守事項を守ること同意していること」を確認した上で行う。

- 適当である
 不十分である(訂正点:)

【Q7】管理と記録に関して、「(1)ヘパリンは規定の方法で管理する。(2)処方された薬剤の名称、処方量、注射日時、注射量(単位数)、回数、注射部位、副作用の有無、疑問点などを記録する。(3)担当医師は、定期的を確認してカルテに記載し、必要な指導する。」

- 適当である
 不十分である(訂正点:)

【Q8】安全面から、「定期的に APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)や血小板数などを測定し、ヘパリン投与量や投与継続の可否を決定する。」

- 適当である
 不十分である(訂正点:)

【Q9】今後、本指針が広く認知され、普及するために必要と考えられることを御回答下さい(複数回答可)。

- ヘパリン在宅自己注射療法の保険適用
 プレパック・ヘパリン製剤の開発
 簡便なモニタリング方法の開発
 関連学会などによる啓発、普及活動
 その他()

御協力有り難うございました。

ヘパリン在宅自己注射療法の指針(改定案)

厚生省難治性疾患克服研究事業
血液凝固異常症調査研究班

はじめに

ヘパリンは、血栓症の治療や予防に有用な、最も広く用いられている抗凝固薬である。継続的なヘパリン注射を必要とする在宅患者においては、自らヘパリンを注射すること(ヘパリン在宅自己注射)により、通院の身体的、時間的、経済的負担が軽減され、より質の高い社会生活を送ることが可能になると考えられる。

「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」は、本研究班において平成17年12月～平成18年1月に実施された「ヘパリン在宅自己注射の実態調査」の調査結果を踏まえ、本療法を有効かつ安全に実施するために平成18年に作成されたものである。さらに、本指針の評価を目的としたアンケート調査(平成20年12月19日～21年1月10日実施)に寄せられた意見、要望などをもとに修正を加え、「ヘパリン在宅自己注射療法の指針(改定案)」が作成された。

I. 目的および意義

ヘパリン在宅自己注射の目的は、通院の際に生じる身体的、時間的、経済的負担を軽減させ、患者により質の高い社会生活を送らせることである。

II. 適応基準

- (1) 他の代替療法に優る効果が期待できるヘパリン治療の適応患者であること。
- (2) 在宅自己注射により通院の身体的、時間的、経済的負担、さらに精神的苦痛が軽減され、生活の質が高められること。
- (3) ①原因が明らかでない、あるいは血栓性素因(先天性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、抗リン脂質抗体症候群など)を有する血栓症の患者、②深部静脈血栓症、肺血栓症、胎盤機能不全を原因とする産科合併症などの既往のある患者、③習慣流産、反復流産、不育症、④巨大血管腫、川崎病や心臓人工弁置換術後の患者などで、その治療あるいは予防のために抗凝固療法が必要であること。
- (4) 患者ならびに家族(特に未成年者の場合)が、目的、意義、遵守事項などを十分に理解し、希望していること。
- (5) 医師、医療スタッフとの間に安定した信頼関係が築かれていること。

III. 患者教育

教育プログラムを作成し、それに従った患者教育が行われるべきである。短期間の入院による教育指導が効果的であり、積極的に行うことが望ましい。

＜教育プログラムの内容＞

- (1) 血液凝固、血栓症に関する基礎知識
- (2) ヘパリンの薬理作用
- (3) 副作用と発現時の対応
- (4) ヘパリンの管理と記録
- (5) 注射の方法と実技
- (6) 注射針などの医療廃棄物の処理
- (7) 緊急時の連絡など

IV. 患者の遵守事項

- (1) ヘパリンを規定の方法で管理する。
- (2) 決められた方法で注射する。
- (3) 定期的を受診する。
- (4) 治療経過などの記録を提出し、評価と指導を受ける。
- (5) 異常を感じた場合、不明の点は担当医に連絡し指示を仰ぐ。
- (6) 注射針や注射器などの在宅医療廃棄物は、病院へ持参し担当医等の指示に基づき、適切に処理する。

V. 方法

- (1) 皮下注射用ヘパリン^{※1)}を1回につき5,000単位、12時間ごと(1万単位/日)^{※2)}にインスリン自己注射用注射器(29あるいは30G)を用い、皮下に自己注射する^{※3)}。

- (2) 注射部位は、腹部、大腿、上腕とする。

^{※1)} 現在、わが国で用いられる皮下注射用のヘパリンは、カプロシン[®](2万単位/バイアル、0.8ml)である。海外においては低分子量ヘパリンも使用され、わが国においても有効性や安全性の面から推奨する意見がみられる。

^{※2)} カプロシンを5,000単位、12時間ごとに皮下注射するのが一般的であるが(低用量ヘパリン投与方法)、8時間ごとに注射も可能である。また、APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)を測定し、その結果により適宜投与量を調整することも行われる(容量調節法)。

^{※3)} 携帯用ポンプを用い24時間持続的に静脈内に投与することも可能であり、症例により考慮する。

VI. 認可

- (1) 適応基準を満たしている。
- (2) 規定の教育プログラムに従った教育目標を達成していること。
- (3) 遵守事項を守ることに同意していること。

VII. 管理と記録

- (1) ヘパリンは規定の方法で管理する。
- (2) 処方された薬剤の名称、処方量、注射日時、注射量(単位数)、回数、注射部位、副作用の有無、疑問点などを記録する。
- (3) 担当医師は、定期的に確認してカルテに記載し、必要な指導を行う。
- (4) 定期的にAPTT、血小版数^{※4)}、AST、ALTなどを測定し、ヘパリン投与量や投与継続の可否を決定する。

厚生労働省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 村田 満

「先天性血栓性傾向（アンチトロンピン [AT]、プロテイン C[PC]、プロテイン S[PS]欠損症）日本人患者の実態調査」へのご協力をお願い

私もはこのたび平成20年度厚生労働科学研究費補助金交付による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（研究代表者 慶應義塾大学医学部中央臨床検査部教授村田 満）の一部として上記調査を行うことと致しました。

先天性血栓傾向を有する患者では深部静脈血栓症、肺血栓症など静脈血栓症（VTE）の発症頻度が高いとされております。本調査では先天性血栓傾向を有する患者では実際にどのくらいの頻度でVTEを発症するのか、また何歳くらいで発症することが多いのか、さらにVTE発症例に対してはその後どのような再発予防の治療が行われ、それにも関わらず再発する頻度はどのくらいか、などを明らかにすることを目指しています。本調査による情報の集積とその解析は、今後エビデンスに基づいた診療を行うために、極めて重要であると思われまます。本調査をより有意義なものとするために可能な限り多くの先生方にご協力頂いて、正確な情報を収集させて頂きたく存じます。つきましては誠にご多忙中とは存じますが、同封させて頂きましたアンケート用紙、および調査用紙にご記入頂き、ご返送頂ければ誠に幸いです。

今回ご協力頂きました調査結果に関しましては、今後国内外の学会、および論文発表を行う予定でおります。何卒よろしくご高配のほどお願い申し上げます。

2008年〇月〇日

慶應義塾大学医学部中央臨床検査部
名古屋大学医学部保健学科
自治医科大学分子病態治療研究センター
大阪大学医学部心臓血管外科
京都府立医科大学輸血細胞医療部
国立循環器病センター研究所病因部
慶應義塾大学医学部内科村田 満（主任研究者）
小嶋 哲人
坂田 洋一
川崎 富夫
辻 肇
宮田 敏行
横山 健次

先天性血栓性傾向（AT、PC、PS欠損症）日本人患者の実態調査アンケート

先生がご治療ないしは経過を観察なさっている患者様の中に、AT、PC、PS欠損症の患者様はいらっしゃいますでしょうか？□にチェックをお願いします。なおVTE発症の既往の有無、投薬の有無に関わらず上記のいずれかと診断されている患者様がいらっしゃれば有にチェックをおつけください。

無 有お名前
貴施設名
メールアドレス（差し支えなければお教えください）

④

無の場合：
アンケート調査にご協力ありがとうございました。
ご返送頂ければ幸いです。有の場合：
同封しました調査用紙の質問に症例ごとにお答え頂き、ご返送頂ければ幸いです。
用紙が不足する場合にはコピーしてご使用頂ければ幸いです。
なお、お答え頂いた内容で万が一不明な点があった場合にはお問い合わせさせて頂くこともあるかと存じますので、ご了承頂きたく存じます。

添付資料 3-2

先天性血栓性傾向（AT、PC、PS欠損症）日本人患者の実態調査用紙

症例ごとに以下の質問にご 回答頂たく存じます。（選択肢のあるものは□にチェックを お願いします。）

症例番号：_____

先生の施設で診察なさっている症例に1番から順に番号をおつけください。

もし同一家系の症例があれば、その旨を合わせてご記載ください。

*例 症例番号：3（症例1の長男）

質問1：診断名をお選びください。

AT欠損症 PC欠損症 PS欠損症

質問2：診断時年齢。

0～9歳、10～19歳、20～29歳、30～39歳、40～49歳、50～59歳、60歳～

質問3：性別。

男 女

質問4：診断時の検査所見につきお知らせください。未測定の場合は空欄で結構です。

i) AT 活性値_____％ 抗原量_____％

ii) PC 活性値_____％ 抗原量_____％

iii) PS 活性値_____％ total 抗原量_____％ free 抗原量_____％

iv) 遺伝子診断 無 有

質問5：家系内に同様の症例はいらっしゃいますか。

無 有

質問6：本症例に対して現在ワルファリン投与中ですか。

投与中であれば最近の投与量、PT-INR 値もお知らせください。

無 有（投与量_____mg PT-INR _____）

質問7：本症例ではVTEを発症していますか。

無 1回のみ発症 2回以上発症

無の場合：以上で終了です。ご協力ありがとうございました。

有の場合：お手 数ですが VTE 発症が1回のみ場合は質問8に、
2回以上の場合は質問8、9にお答えください。

質問8：初回VTE発症時に關して以下の質問にお答えください。

i) VTE発症時の年齢：
0～9歳、10～19歳、20～29歳、30～39歳、40～49歳、50～59歳、60歳～

ii) 発症部位

iii) VTE発症の誘因の有無：無 有

有の場合、具体的に（妊娠、手術、長期臥床など）ご記載ください。

v) VTE発症時ワルファリン投与中でしたか。

有の場合、おわかりになれば発症時の投与量、PT-INR値もあわせてお答えください。

無 有（投与量_____mg PT-INR _____）

vi) VTE発症時ワルファリン以外の抗凝固薬投与中でしたか。

無 有（薬品名_____）

質問9：VTEを2回以上発症した症例のみ、いずれかの再発時に關して以下の質問にお答えください。

i) 再発VTE発症時の年齢：
0～9歳、10～19歳、20～29歳、30～39歳、40～49歳、50～59歳、60歳～

ii) 再発VTE発症部位

iii) 再発VTE発症の誘因の有無：無 有

有の場合、具体的に（妊娠、手術、長期臥床など）ご記載ください。

iv) 再発VTE発症時ワルファリン投与中でしたか。

有の場合、おわかりになれば発症時の投与量、PT-INR値もあわせてお答えください。

無 有（投与量_____mg PT-INR _____）

v) 再発VTE発症時ワルファリン以外の抗凝固薬投与中でしたか。

無 有（薬品名_____）

以上で終了です。大変お疲れ様でした。ご協力ありがとうございました。

プロテインS K196E 変異を保有する 日本人の静脈血栓塞栓症患者

研究分担者 宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長

研究要旨

「特発性血栓症サブグループ」として、日本人の静脈血栓塞栓症の遺伝的素因の研究を行い、プロテインS K196E 変異を同定した。静脈血栓塞栓症患者 173 名中に、本変異のヘテロ接合体 13 名、ホモ接合体 2 名が同定された。今回、静脈血栓塞栓症を発症したプロテインS K196E 変異保有者の臨床症状を検討した。プロテインS K196E 変異保有者 15 名中、6 名は他の変異との複合ヘテロ接合体、2 名は K196E 変異のホモ接合体であった。即ち、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)を併せ持っていた。プロテインS 活性もしくは遊離プロテインS 抗原量が測定されている例は 3 例および 5 例であり、両方が測定されていたのは 1 例だけであった。このように、ほとんどの症例ではプロテインS 活性(抗原量)を測定していなかった。静脈血栓塞栓症患者のプロテインS 活性測定的重要性を指摘した。

A. 研究目的

私達はこれまでに、「特発性血栓症サブグループ」として、日本人の静脈血栓塞栓症患者 173 名を登録し、遺伝子試料を収集し、VTE のリスクとなる 3 つの遺伝子(プロテインS、プロテインC、アンチトロンビン)の全シーケンスを行い、32%にあたる 55 名に、原因と考えられる変異を同定した。ここで同定した変異の中で、プロテインSK196E 変異はヘテロ接合体 13 名、ホモ接合体 2 名であり、最も多くの患者に見られた。また、15 名中 1 名はプロテインSR101C 変異との複合ヘテロ体であり、5 名はプロテインC 遺伝子にもミスセンス変異が同定された。本研究成果を、Thrombosis Research 誌に原著論文として投稿し受

理された。今回、プロテインSK196E 変異の静脈血栓塞栓症発症への寄与を更に検討するため、K196E 変異保有患者 15 名の臨床症状を検討した。

B. 研究方法

「特発性血栓症サブグループ」として登録・収集した VTE 患者の「特発性静脈血栓症 疾患遺伝子プロジェクト診療情報共通記録用紙」の情報に基づき、性別、深部静脈血栓症の家族歴、肺塞栓症の家族歴、静脈血栓塞栓症の初発年齢、静脈血栓塞栓症の再発の有無、プロテインS 活性、遊離プロテインS 抗原量、プロテインC 活性と抗原量、プラスミノーゲン活性、アンチトロンビン活性をまとめた。

(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13年3月29日)」を遵守して行った。本研究は倫理委員会の承認を受けた後、被験者に対してインフォームドコンセントを実施し、書面にて同意を得た。

C. 研究結果

次のような結果を得た。

- 1) 静脈血栓塞栓症患者 15名中、6名は他の変異との複合ヘテロ接合体、2名はK196E変異のホモ接合体であった。即ち、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)を併せ持っていた。
- 2) 男性8名、女性7名であった。女性は妊娠時などでプロテインS活性の低下が見られるので、プロテインS遺伝子変異保有者の女性に静脈血栓塞栓症発症が多いのではないかと考えられるものの、今回の結果では女性患者が多いということではなかった。
- 3) 家族歴を示す患者は3名(男性1名、女性2名)であった。そのうち、2名は別の変異を持つ複合ヘテロ接合体であった。
- 4) 静脈血栓塞栓症の再発は3名(男性2名、女性1名)であった。そのうち、2名は別の変異を持つ複合ヘテロ接合体であった。
- 5) プロテインS活性もしくは遊離プロテインS抗原量が測定されている例は3例および5例であり、両方が測定されていたのは1例だけであった。このように、ほとんどの症例ではプロテインS活性(抗原量)を測定していなかった。

D. 考察

日本人静脈血栓塞栓症患者15名がプロテインSK196E変異を保有しており、そのうち、2名はプロテインSK196E変異のホモ接合体であり、6名はプロテインC遺伝子にミスセンス変異を持っていた。即ち、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った。このことから、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。これまでの研究から、プロテインSK196E変異は、活性を低下させるものの抗原量は低下しない。したがって、プロテインSK196E変異を持つ日本人では、プロテインS活性の測定が重要であると考えられた。九州大学の報告では、プロテインSK196E変異ヘテロ接合体3名のプロテインS活性、遊離抗原量、トータル抗原量の平均値は、49%、69%、83%であり、ホモ接合体(1名)では、35%、78%、94%であった(Kinoshita et al., Clin Biochem, 2005)。

E. 結論

静脈血栓塞栓症患者では、アンチトロンビン、プロテインC、プロテインSを測定するが、その際のプロテインSの測定は活性値を用いるべきである。すなわち、プロテインSK196E変異保有者は、血中の抗原量は低下しないが活性を低下させることが知られている。日本人の先天性血栓性素因をしらべるため、プロテインSの活性測定は、重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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. *Thromb Res* 122, 179-184, 2008.

Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawada J, and Miyata T. Genetic variations of *CYP2C9* in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan. *Hypertens Res* 31, 1549-1557, 2008.

Akiyama M, Kokame K, and Miyata T. ADAMTS13 P475S polymorphism causes a lowered enzymatic activity and urea lability in vitro. *J Thromb Haemost* 6, 1830-1832, 2008.

Ishikawa J, Okada H, Kato H, Takeshita S, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Ikeda Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, and Miyata T. Association of Asn221Ser mutation in tissue factor pathway inhibitor β

with plasma total TFPI level. *Blood Coagul Fibrinol* 20, 22-26, 2009.

Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, Okada H, Takeshita S, Sakata T, Kokame K, Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, and Ikeda Y. Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res*, in press, 2009.

2. 学会発表

Toshiyuki Miyata, Yongchol Shin, Koichi Kokame, Masashi Akiyama, Kenji Soejima. Binding of ADAMTS13 with Lys-plasminogen. Invited Hot Topic Speaker, Gordon Research Conference, Hemostasis 2008, Waterville Valley Resort USA, June 29-July 4, 2008.

宮田敏行、「血栓症とその予防薬に対する遺伝子のかかわり」、第42回河口湖心臓討論会、メインテーマ：心血管系血栓症 -その病態解明と治療への応用-、平成20年7月26日-27日、木更津市坂野史明、小亀浩市、奥田智彦、本田繁則、宮田茂樹、加藤 恒、Anil K. Chauhan、富山佳昭、Denisa D. Wagner、宮田敏行、「血栓形成制御におけるADAMTS13とそのC末端ドメインの生理的意義」、第13回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター学会学術集会、平成20年8月22日-23日、豊中市

Toshiyuki Miyata, Koichi Kokame, Fumiaki Banno, Yongchol Shin, Masashi Akiyama. Clinical implications of

ADAMTS-13 polymorphisms. Joint Symposium of 3rd United Kingdom-Japan Platelet Conference (UKJPS) and Asian-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis (APSTH), 5th Congress of Asian-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis, Singapore, September 18-20, 2008.

Toshiyuki Miyata, Thrombophilia in Asian Countries: Myth or Reality?, Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese. Stago symposium, 5th Congress of Asian-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis, Singapore, September 18-20, 2008.

宮田敏行, シンポジウム4 血栓止血・血管生物学、「静脈血栓塞栓症の遺伝的素因」、第70回日本血液学会総会、平成20年10月10日—12日、京都市
坂野史明, Anil K. Chauhan, 小亀浩市, Denisa D. Wagner, 宮田敏行, 「生体内での血小板血栓形成制御におけるADAMTS13とそのC末端ドメインの重要性」、第70回日本血液学会総会、平成20年10月10日—12日、京都市

宮田敏行, 川崎富夫, 辻肇, 窓岩清治, 坂田洋一, 小嶋哲人, 村田満, 阪田敏幸, 竹下聡, 小久保喜弘, 本田繁則, 池田康夫, 「日本人の血栓症の遺伝的背景に関する調査研究」、第70回日本血液学会総会、平成20年10月10日—12日、京都市

本田繁則, 田所誠司, 前田裕輔, 富山佳昭, 木下タロウ, 宮田敏行, 「変異導入法を用いたインテグリン機能発現分子の同定」、第70回日本血液学会総会、平成20年10月10日—12日、京都市

西尾健治, 藤岡政行, 福島英賢, 坂野史明, 小亀浩市, 宮田敏行, 奥地一夫, 「ADAMTS13による脳虚血再灌流障害抑制効果」、第36回日本救急医学会学術集会、平成20年10月13日-15日、札幌市

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、平成20年11月20日-22日、大阪市

根木玲子, 池田智明, 小亀浩市, 宮田敏行, 藤田富雄, 「妊娠中の静脈血栓塞栓症および周産期事象と遺伝的素因についての検討」、第31回日本血栓止血学会学術集会、平成20年11月20日-22日、大阪市

阪田敏幸, 岡本章, 塘義明, 竹下聡, 佐野道孝, 小久保喜弘, 菊尾七臣, 宮田敏行, 「先天性プロテインCおよびアンチトロンビン欠乏症における動静脈血栓症発症リスクの比較」、第31回日本血栓止血学会学術集会、平成20年11月20日-22日、大阪市

阪田敏幸, 岡本章, 小久保喜弘, 塘義明, 竹下聡, 佐野道孝, 宮田敏行, 「先天性アンチトロンビン欠乏症のフェノタイプによる静脈血栓症発症リスクの違い」、第31回日本血栓止血学会学術集会、平成20年11月20日-22日、大阪市
小亀浩市, 小久保喜弘, 宮田敏行, 「一般住民を対象としたADAMTS13遺伝子の変異検索」、第31回日本血栓止血学会学術集会、平成20年11月20日-22日、大阪市

辛英哲, 小亀浩市, 秋山正志, 副島見事, 宮田敏行, 「フォンビルブランド因

子切断酵素 ADAMTS13 は N 末端領域を欠失した plasminogen に特異的に結合する」、第 31 回日本血栓止血学会学術集会、平成 20 年 11 月 20 日-22 日、大阪市 Kenji Nishio, Masayuki Fujioka, Kazuhide Hayakawa, Kenichi Mishima, Michihiro Fujiwara, Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Yasuaki Shida, Mitsuhiko Sugimoto, Hidetada Fukushima, Kazuo Okuchi. ADAMTS13 gene deletion aggravates ischemic brain damage, Oral Session,

51st American Society of Hemostasis Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA, December 6-9, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する 全国実態個別調査の実施

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

研究要旨

本邦における静脈血栓塞栓症に対する経口抗凝固療法（ワルファリン療法）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。その結果、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た。ところが、調査施設の32.4%においてワルファリン療法中の血栓症再発例および52.8%の施設で出血例を経験していた。これらの調査結果を踏まえ、ワルファリン療法中にみられる血栓症の再発および出血症例と、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することを目的に、ワルファリン療法の実態について二次調査協力施設を対象に個別の症例ごとに前向き調査を実施案を作成した。本実態調査により日本人に適したワルファリン療法を確立するための重要な知見が得られるものと考えられる。

A. 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、PT-INR簡易型迅速測定装置の導入によるワルファリン療法に伴う合併症の軽

減効果に関する調査へと展開することを目的とする。

B. 研究方法と結果

(1) ワルファリン使用に関するアンケート調査

平成18年12月15日-平成19年1月31日に実施したアンケート調査（一次調査）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附属病院本院及び500床以上の一般病院内科・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。485件（33.0%）が回収され、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。

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。ワルファリン療法中における静脈血栓塞栓症の再発例を 141 施設 (32.4%) が経験していた。このうち PT-INR 値を 1.5-2.5 に設定していたにも関わらず血栓症を再発した症例が 63.3% を占めていた。また出血例は 231 施設 (52.8%) で経験され、PT-INR 値を 1.5-2.5 に設定された出血例が 51.7% であった。

(2) 静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する全国実態個別調査

一次調査では、各施設におけるワルファリン療法に伴う血栓症再発および出血症例の有無のみを把握することが主たる目的であった。このため、ワルファリン療法を受けている各々の症例ごとにワルファリン療法の実態や合併症を含むの詳細な背景因子を明らかにすることは困難である。そこで、本研究では、二次調査として「静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する全国実態個別調査」を実施することとした。対象施設は、一次調査の際に二次調査に協力する旨の同意を得た 268 施設である。調査期間は 2 ヶ月間とし、調査期間内にワルファリン療法を実施している静脈血栓塞栓症症例 (入院および外来患者) を登録用紙に記入する形式で行う前向き調査である。調査実施主施設である自治医科大学の倫理委員会承認を受け、実施予定である。

(3) ワルファリン療法中の静脈血栓塞

栓症患者を対象とした PT-INR 簡易型迅速測定装置の導入に関する調査研究

ワルファリン療法中の自己測定による随時 PT-INR 値と合併症 (血栓症の再発、出血症状) 発症との関連を明らかにすることを目的とし、step 1. 外来受診時における患者実施 PT-INR 簡易型迅速測定装置と通常検査値との相関、step 2. 外来受診時の PT-INR 値と自宅での自己測定 PT-INR 値の差異、step 3. 血栓症症状や出血症状時の自己測定 PT-INR 値の確認、step 4. 自己測定 PT-INR 値から、ワルファリン内服量の調節の順に進める。PT-INR 値の自己測定が、ワルファリン療法に起因する合併症の軽減に寄与するかどうかを検討する。

C. 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、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た。ところが、調査施設の 32.4% においてワルファリン療法中の血栓症再発例および 52.8% の施設で出血例を経験していたことが明らかとなった。このことは、現状のワルファリン療法が適切に実施されていない可能性を示唆するものである。

一次調査の結果を踏まえ、二次調査協力施設を対象にワルファリン療法の実態について、個別の症例ごとに前向き調査を実施することにより、ワルファリン療法中にみられる血栓症の再発および出血症