

例と併用薬剤、基礎疾患や誘因などの背景因子との関連が明らかにされ、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。さらに、ワルファリン療法の合併症の軽減を目的とした PT-INR 簡易型迅速測定装置の導入に関する調査へと展開することにより、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がるものと考えられる。

D. 結論

ワルファリン療法の実態調査をもとに、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立案、実施するとともに、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、PT-INR 簡易型迅速測定装置の導入に関する調査を立案した。

E. 健康危険情報

特記事項なし。

F. 研究発表

a) 原著論文

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. Epub
2008 Aug 28. Click here to read

Ohmori T, Yano Y, Shimada K, Kario K,
Sakata Y. : Is thrombogenesis related

to residual platelet function in
ischaemic heart disease? Reply. Eur
Heart J. 2008 Oct 25. [Epub ahead of
print] No abstract available.

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., Ikeda, Y. : Prevalence of
genetic mutations in protein S,
protein C and antithrombin genes in
Japanese patients with deep vein
thrombosis. Thromb Res. 2008 Oct 25.
[Epub ahead of print]

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.

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.

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.

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.

b) 学会発表

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

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タ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

大森 司, 石渡 彰, 柏倉裕志, 窓岩清治, 秋葉栄治, 長谷川 譲, 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

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

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

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

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トリナーゼ (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

大森司, 石渡彰, 柏倉裕志, 窓岩清治, 鈴木英紀, 見供克之, 長谷川譲, 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

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

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

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

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

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, 小亀浩市, 岡田浩美, 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 2008.10/10-12 京都 (臨床血液(0485-1439)49巻9号)

G. 知的財産権の出願・登録

特記事項なし。

別紙

「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」

へのご協力のお願い

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ガイドラインに沿った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	富田敏行
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、お手数ですがコピーしてご使用願います。

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

日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略に関する研究 —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 心臓血管外科 助教

研究要旨

個人研究として、阪大ガイドラインの有効性の検討、静脈血栓症の新しい危険因子としての凝固第V因子欠乏症、ガイドライン運用に関わる法的整備がある。このうち初年度は、凝固第V因子欠乏症について報告する。深部静脈血栓症患者（DVT）群123名（男性53名、女性70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た。凝固第V因子の抗原量とリン脂質結合能を測定した。その結果、DVT群とコントロール群のOR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であり、この結果は、他の抗凝固因子欠乏症の患者を除いても、変化しなかった。凝固第V因子低下は日本における新しい深部静脈血栓症の危険因子と考えられる。

A. 研究目的

肺塞栓症ガイドラインは、2004年に肺塞栓症研究会および日本循環器学会から出された。欧米の血栓症予防ガイドラインを殆どそのまま日本にあてはめたため、日本の実情にあわないと予想されていた。そのため、日本のデータを得ることが急務となっている。

血栓症の遺伝子解析が進み、日本特有の危険因子がある程度分かってきた。現在、社会的不安を取り除く目的で、危険因子の確定、実効的な予防法の確定、頻発する訴訟への対応を行うことが急務である。

大阪大学病院では、2003年から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」を運用してきた。阪大ガイ

ドラインを構築している概念の特徴は、教育・診療・研究における実効性に特に注目した点である。血栓止血学や予防概念の教育とともに、診療科の種類や病院規模を超えて病院外でも有効なガイドラインとなっている。

個人研究として、阪大ガイドライン運用結果、静脈血栓症の新しい危険因子としての凝固第V因子欠乏症の重要性、ガイドライン運用に関わる法的整備がある。このうち初年度は、凝固第V因子欠乏症について報告する。

B. 研究方法

大阪大学病院における深部静脈血栓症患者（DVT）群123名（男性53名、女性70名、平均年齢54歳）と、年齢・性一致させた100名のコントロール群を、対象とした。凝固第V因子の抗原量とリン脂質結合能を、マイクロブ

レートを使用して測定した。

C. 結果・考察・結論

DVT群とコントロール群のOR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であった。またこれらの結果は、他の抗凝固因子欠乏症の患者を除いても、変化がなかった。

凝固第V因子欠乏症は、今まで見つけられていない深部静脈血栓症の危険因子である。機序として、凝固第V因子欠乏によるMeizothrombin産生の低下によるAPC活性化の低下と、APCによる活性化凝固第V因子の不活性化の抑制が関わっていると考えられる(論文投稿中、掲載後に詳述する)。

凝固第V因子欠乏症は日本における新しい深部静脈血栓症の危険因子と考えられる。

D. 健康危険情報

なし

E. 業績リスト

学会発表

川崎富夫

学会総会セッションテーマ解析の意義—ガイドラインの評価と医療水準の明確化—

第28回日本静脈学会総会、平成20年6月12日、東京、日本静脈学会誌第19巻2号150頁。

川崎富夫

提言:学会総会に求められるコンセンサスの形成

第49回日本脈管学会総会、2008年10月24日、東京、脈管学第48巻 Supplement S33頁。

川崎富夫

血栓検査医学創出の成否にかかわる「予防概念と予防戦略」の重要性

第31回日本血栓止血学会総会、平成20年11月20日、大阪、日本血栓止血学会誌第19巻5号599頁。

川崎富夫

訴訟に求められる「認識の統合」

第38回日本医事法学会総会、2008年11月16日、下野市、日本医事法学会会報No904頁。

論文発表

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.

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.

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.

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.

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.

F. 知的財産権の出願等

なし

「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と 改正指針（案）

研究分担者 辻 肇 京都府立医科大学 輸血・細胞医療部・病院教授

研究要旨

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年度に作成されたものである。

今回、本指針の評価を目的として、全国の大学付属病院産婦人科学教室（79施設）を対象として、郵送方式によるアンケート調査を実施した（調査期間；平成20年12月19日～21年1月10日）。アンケートは、I. 目的および意義、II. 適応基準、III. 患者教育、IV. 患者の遵守事項、V. 方法VI. 認可、VII. 管理と記録のそれぞれの指針項目に関して、その適切性や意見を求めるものである。

43施設（54%）から回答が寄せられ、概ね適切との回答が得られた。さらに、個々の寄せられた意見、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（改正案）」を作成した。

A. 研究目的

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年度に作成されたものである。

今回、本指針の評価に関するアンケート調査を行い、よりよい指針の策定に資することを目的にした。

B. 研究方法

ヘパリン在宅自己注射療法の適応患者が最も多いと考えられる産婦人科領域を調査対象とした。

全国の大学付属病院産婦人科学教室（79施設）にアンケート用紙（資料1）を郵送した。調査期間は、平成20年12

月 19 日～21 年 1 月 10 日とした。

C. 研究結果

43 施設 (54%) から回答が得られた。

(1) アンケート調査結果

①適応基準について

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が対象とされることに関して、適当であると回答されたのは 95% (41/43)、不十分であるとされたのは 5% (2/43) であった。

②代表的な適応疾患について

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) 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代表的な適応疾患とされることに対し、適当である 77% (33/43)、不十分である 23% (10/43) であった。

深部静脈血栓、肺塞栓症の既往のある患者、既往産科合併症 (胎盤機能不全を原因とするもの)、不育症、反復流産 (2 回以上の連続した流産) が適応になるとの意見が寄せられた。

③患者教育について

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こと。短

期間の入院による教育指導も効率的であり、必要に応じて考慮することに関しては、適当である 98% (42/43)、不十分である 2% (1/43) と回答された。また、積極的に教育入院をするべきであるとの意見が見られた。

④患者の遵守事項について

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) 定期的に受診する、(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ることに関して、適当である 93% (40/43)、不十分である 7% (3/43) であった。「判断に迷う場合」は「異常を感じたり、不明な点は」と表現、「医療廃棄物は病院へ持参する」と明記するべきであるとされた。

⑤投与方法について

皮下注射用ヘパリンであるカプロシン® (2 万単位/バイアル、0.8ml) を用い、1 回につき 5,000 単位を、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という投与方法には多くの意見が寄せられた。

投与経路については、皮下注射が適当である 98% (42/43)、携帯用ポンプによる持続静脈内投与がよい 2% (1/43) であった。投与方法を制限することがないように、皮下および静脈内の両投与方法が使

い分けられるようにする配慮が望まれた。

ヘパリン製剤については、カプロシン[®]がよい65% (28/43)、低分子量ヘパリンにするべきである19% (8/43)、その他16% (7/43)であった。意見としては、低分子量ヘパリンの使用を制限することは避け、どちらも使用出来るような記載が望まれた。

投与量については、適切である51% (22/43)、APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) などの結果により投与量を調節するべきである28% (12/43)、その他14% (6/43)であった。投与量の決定に関しては施設間で意見の相違が大きく、画一的な投与は避け、APTTにより投与量を調節する選択肢も残すべきであるとの意見が代表的なものであった。

⑥認可について

本療法は、(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に同意していることを確認した上で行うこととしているが、適当である95% (41/43)、不十分である5% (2/43)であった。

⑦管理と記録について

(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、定期的に確認してカルテに記載し、必要な指導しているが、これは全施設より適当であるとの回答が得られた。

⑧定期検査

定期的にAPTT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としているが、適当である91% (39/43)、不十分である9% (4/43)であった。AST、ALTを検査項目に加えること、ヘパリン惹起血小板減少症 (HIT) 予防のため、投与開始1週間以内に必ず血小板数の検査を行うべきであるとの貴重な意見が寄せられた。

⑨ 指針の認知と普及について

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は、ヘパリン在宅自己注射療法の保険適用100% (43/43)、関連学会などによる啓発、普及活動61% (26/43)、プレフィルド・ヘパリン製剤の開発53% (23/43)、簡便なモニタリング方法の開発40% (17/43)であった。

(2) ヘパリン在宅自己注射療法の指針 (改定案) の設定

アンケート調査結果を踏まえ、特に実施上の安全性に十分配慮した上で、「ヘパリン在宅自己注射療法の指針 (改定案)」(資料2)を設定した。

(3) 考察および結論

今回、本指針の評価を目的として、郵送方式によるアンケート調査を実施した。指針は、概ね適切との回答が得られたが、個々にさまざまな意見、要望などが寄せられ、本療法が血栓症の治療法の選択肢の一つとして強く望まれていることが明らかにされた。これらを踏まえ、「ヘパリン在宅自己注射療法の指針 (改正案)」を作成した。

現在、ヘパリン在宅自己注射療法は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ものである。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 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.

2. 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.
3. 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.

F. 知的財産権の出願・登録

特になし

【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。

1. 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。

2. 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。

3. 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。

4. 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(2万単位/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に同意していること」を確認した上で行う。

5. 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、定期的に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。」

6. 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

7. プレパック・ヘパリン製剤の開発

8. 簡便なモニタリング方法の開発

9. 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。

(資料2) ヘパリン在宅自己注射療法の指針(改定案)

厚労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、肺血栓塞栓症、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率的であり、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)定期的に受診する。
- (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^{注1)}を1回につき5,000単位、12時間ごと(1万単位/日)^{注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^{注3)}。
- (2)注射部位は、腹部、大腿、上腕とする。

^{注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。

^{注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)。

^{注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、血小板数^{注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。

^{注4)}HIT(ヘパリン惹起血小板減少症)を予防するため、投与開始1週間以内に必ず検査を行う。

おわりに

わが国における血栓症の治療法の選択肢のひとつとして本指針が広く認知され、普及することが望まれるとともに、本指針の評価が継続して行われるべきと考えられた。そのためには、現在は承認されていないヘパリン在宅自己注射療法が保険適用されるべきであることはいままでもないが、現時点においては経費面での負担や実施に関する問題点について、目的、意義を十分に理解した上で、医療機関における倫理委員会などの取り決めに従い、あらかじめ協議した上で、円滑に実施されることが望まれる。

VIDAS D-dimer assayによる血栓性疾患の評価 動脈硬化性疾患発症リスクを有する高齢者での検討

研究分担者 横山 健次 慶應義塾大学医学部内科 講師

研究要旨

健診受診者および2型糖尿病患者を対象としてD-dimerを測定、病歴、身体所見、各種検査値との関連を解析して動脈硬化性疾患発症リスクを有する高齢者でのD-dimer測定の意義を検討した。

A. 研究目的

凝固線溶系活性化のマーカーであるD-dimer測定は静脈血栓塞栓症(VTE)の除外診断の指標として有用であるが、D-dimer高値と心筋梗塞、脳梗塞などの動脈硬化性疾患発症、進展との関連も示唆されている。動脈硬化性疾患発症率が高い2型糖尿病患者におけるD-dimer測定の意義を検討することを目的として、D-dimer値と患者背景、検査データなどとの関連を解析した。

B. 研究方法

2型糖尿病患者55人(64.6±12.7歳)を対象としてVIDAS D-dimer assayによりD-dimerを測定した。また比較のために健診受診者192人(46.6±5.1歳)のD-dimerも測定した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対してはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って作成した説明文書を呈示して説明を行い、文書で同意を得ている。また本研究のすべては所属機関の倫理委員会の承認を得ている。

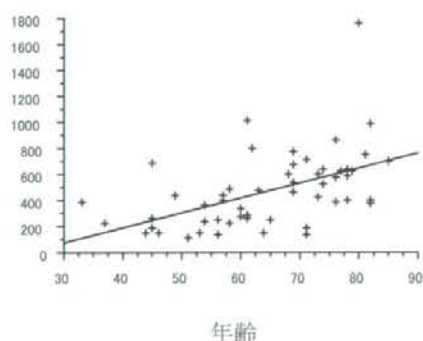
C. 研究結果

2型糖尿病患者のD-dimerは、 472.4 ± 289 ng/ml、年齢と相関がみられた($R=0.505$) (図1)。60歳以下の20例ではD-dimerがcut off値500 ng/ml以上の症例は1例のみであったが、61歳以上の35例中21例はcut off値以上であった。一方健診受診者のD-dimerは 230.1 ± 159.5 ng/ml、cut off値以上の症例は192例中9例であった。また糖尿病患者群ではD-dimerとvWF($R=0.347$) (図2)、および頸動脈内膜厚(IMT)に相関がみられた($R=0.408$) (図3)が、D-dimerとBMI、HbA1cの間には相関がみられなかった。さらに網膜症合併例ではD-dimerが高い傾向がみられた(554.3 ± 322.4 ng/ml v.s. 409.7 ± 254.6 ng/ml, $p=0.07$)。また61歳以上の患者35人のみを対象として解析した結果では、D-dimerとvWFあるいはIMTの間に有意な相関はみられず、虚血性心疾患または脳梗塞の既往を有する症例ではD-dimerが有意に高かった(726.4 ± 326.3 ng/ml v.s. 459.4 ± 231.4 ng/ml $p<0.05$)。一方虚血

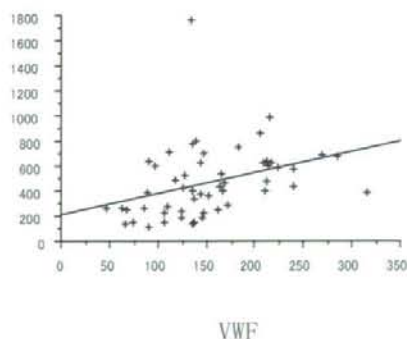
性心疾患または脳梗塞の既往の有無で vWF (170+/-46 $\mu\text{g}/\text{dl}$ v.s. 165+/-64 $\mu\text{g}/\text{dl}$, $p=0.8$)および IMT (1.1+/-0.2 mm v.s. 1.0+/-0.3 mm, $p=0.3$)の有義な差はみられなかった。以上より動脈硬化性疾患発症率が高い高齢の 2 型糖尿病患者では D-dimer が microvascular および macrovascular の合併症の存在を示す指標となる可能性が示唆された。また 2 型糖尿病患者では年齢とともに D-dimer が高値となる傾向があり、D-dimer を VTE の除外診断として用いる際の cut off 値を 500ng/ml とした場合、61 歳以上の糖尿病患者では診断特異度は低くなる可能性が考えられた。

(図 1)

D-dimer

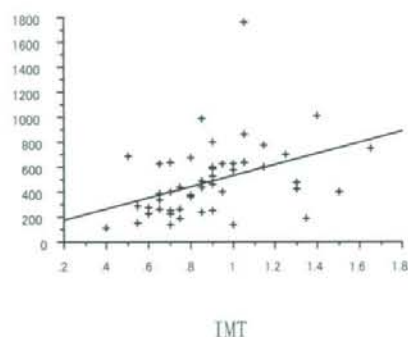


(図 2)



(図 3)

D-dimer



C. 健康危険情報

該当無し。

D. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

巨大血小板がみられた von Willebrand disease (VWD) type IIB の症例

臨床血液 49 (1206) 2008

E. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し