

平成 20 年度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

第 1 回班会議

日時：平成 20 年 7 月 25 日（金）午前 10 時～午後 5 時終了予定

場所：慶応義塾大学医学部総合医科学研究棟 1 階ラウンジ

プログラム・抄録集

研究代表者 村田 満

平成 20 年度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

第 1 回班会議 プログラム

日時：平成 20 年 7 月 25 日（金）午前 10 時～午後 5 時終了予定

場所：慶応義塾大学医学部総合医科学研究棟 1 階ラウンジ

（サブグループ研究計画：20 分 各個人研究計画：10 分 討論含む）

10：00～ 研究代表者 挨拶「新研究班結成と方向性」 村田 満
厚生労働省健康局疾病対策課 御挨拶

10：10～ 特発性血栓症研究班 研究計画 小嶋 哲人
サブグループリーダー：小嶋 哲人 名古屋大学医学部
班員： 坂田 洋一 自治医科大学
川崎 富夫 大阪大学医学部
辻 肇 京都府立医科大学
宮田 敏行 国立循環器病センター研究所
横山 健次 慶応義塾大学医学部

10：30～ TMA研究班 研究計画 藤村 吉博
サブグループリーダー：藤村 吉博 奈良県立医科大学
班員： 宮田 敏行 国立循環器病センター研究所
和田 英夫 三重大学医学部
研究協力者：森木 隆典 慶応義塾大学医学部・ 日笠 聡 兵庫医科大学血液内科

10：50～ I T P研究班 研究計画 藤村 欣吾
サブグループリーダー：藤村 欣吾 広島国際大学薬学部
班員： 池田 康夫 慶応義塾大学医学部
桑名 正隆 慶応義塾大学医学部
富山 佳昭 大阪大学医学部
研究協力者：倉田 義之 四天王寺国際仏教大学・降旗 謙一 株式会社エスアールエル
野村 昌作 市立岸和田市民病院血液内科

11：10～ 静脈血栓塞栓症研究班 研究計画 小林 隆夫
サブグループリーダー：小林 隆夫 県西部浜松医療センター
班員： 榛沢 和彦 新潟大学教育研究院
研究協力者：佐久間聖仁 女川町立病院内科・中村 真潮 三重大学大学院
山田 典一 三重大学大学院

11：30～12：30 昼休み

12:30~13:30

特発性血栓症班研究計画：司会 小嶋 哲人

小嶋哲人

坂田洋一・窓岩清治

川崎富夫

辻 肇

宮田敏行

横山健次

13:30~14:30

TMA班研究計画：司会 藤村 吉博

藤村吉博

宮田敏行

和田英夫

森木隆典

14:30~14:45 休憩

14:45~15:45

ITP班研究計画：司会 藤村 欣吾

藤村欣吾

池田康夫

桑名正隆・西本哲也

富山佳昭

倉田義之

15:45~16:45

静脈血栓塞栓症班研究計画：司会 小林 隆夫

小林隆夫

榛沢和彦

佐久間聖仁

中村真潮

山田典一

終了

平成20年度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 研究代表者：村田 満

事務局：慶応義塾大学医学部中央臨床検査部村田教授室TEL：03-5363-3838 内線 62553

サブグループ研究

特発性血栓症サブグループ

| | | |
|---------------|----|----|
| ◎名古屋大学医学部 | 小嶋 | 哲人 |
| 自治医科大学 | 坂田 | 洋一 |
| 大阪大学医学部 | 川崎 | 富夫 |
| 京都府立医科大学 | 辻 | 肇 |
| 国立循環器病センター研究所 | 宮田 | 敏行 |
| 慶應義塾大学医学部 | 横山 | 健次 |

目的

特発性血栓症サブグループは、これまでに、

- 1) 日本人の静脈血栓症の遺伝的背景の検討
- 2) 特発性血栓症予防法として「ヘパリンの在宅自己注射」に関するアンケート調査
- 3) 特発性血栓症再発予防に対するワルファリン療法に関するアンケート調査を行ってきた。

これらの活動を更に発展させ、日本人を対象としたエビデンスの収集とそれに基づいた指針の策定を目指す。

計画・方法

特発性血栓症サブグループは、全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究と血栓症患者を対象とした研究から構成される。

1) アンケート調査研究：

平成17年度に「ヘパリンの在宅自己注射に関するアンケート調査」を行った。これに基づき「ヘパリンの在宅自己注射」に関する治療指針を策定し、関連学会と連携し本治療法の保険適応を目指す。これを最重要課題とする。また、平成18年度にワルファリンの適正使用の指針づくりのため、「ワルファリンの使用に関するアンケート調査」を実施した。本調査を継続し、日本人のエビデンスを収集する。

2) 特発性血栓症患者を対象とした研究：

これまでの研究により、凝固制御因子の先天性欠損症が静脈血栓症の高リスク群であることが確認された。この高リスク群の患者の同定を進めると共に、再発予防に関するエビデンスを収集し、再発予防に資する。

TMA 班グループリーダー：藤村吉博

分担研究者： 宮田敏行

 ： 和田英夫

研究協力者： 森木隆典

 日笠 聡

総括発表（藤村吉博）：①従来の成果を本年度の ISTH-SSC ミーティング（ウイーン）の VWF/ADAMTS13 セッションで 報告した内容紹介、②本研究班の成果の一つである「USS 妊婦での血小板減少/TMA 必発」論文の進捗状況、③各研究員の今後の研究分担、④高力価 ADAMTS13 インヒビター陽性の難治性・後天性 TTP に対する効果的治療法探索についての経過報告。

個別発表：

松本雅則（藤村吉博）：今後 3 年間の個別研究に関する計画を紹介（①先天性・後天性 TTP の網羅的 ADAMTS13 遺伝子解析、②移植後 TMA の病態解析、③その他）

宮田敏行：今後 3 年間の個別研究に関する計画を紹介（TMA の基礎的検討として、①ADAMTS13 を中心にマウスモデル、②一般住民を対象とした解析、③生化学的解析など）。ゴードン会議で発表した生化学的解析を紹介

和田英夫：最近半年間で経験した TMA 様症例の 7 例についての報告。同時に、①三重大学/三重県での TMA 症例の解析、②疫学調査の比較、③治療方法の解析（特に ADAAMTS13 以外の原因について）等について報告。

森木隆典：下記研究テーマにつき方針などを説明。①モノクローナル抗体エピトープマッピングによる ADAMTS13 機能ドメインの解析、②TTP 患者 IgG が結合する ADAMTS13 アミノ酸配列の解析、③TTP 患者における新規自己抗体探索の試み、④VWF における ADAMTS13 結合アミノ酸配列の探索等。

日笠 聡：今回は初参加で発表予定はない。今後、USS および後天性 TTP 患者の発掘。後天性 TTP における治療と ADAMTS13 活性/インヒビターの経過について検討する予定。

I T P 研究班研究計画 (試案)

| | | |
|-------|-------|----------------|
| 研究分担者 | 藤村 欣吾 | 広島国際大学薬学部 |
| | 富山 佳昭 | 大阪大学医学部付属病院輸血部 |
| | 桑名 正隆 | 慶応義塾大学医学部内科 |
| | 池田 康夫 | 慶応義塾大学医学部内科 |
| 研究協力者 | 降旗 謙一 | S R L |
| | 野村 昌作 | 岸和田市民病院血液内科 |
| | 倉田 義之 | 四天王寺国際仏教大学 |
| 特別協力者 | 杉田 稔 | 東邦大学医学部衛生学 |
| | 島田 直樹 | 慶応大学医学部衛生学 |

基本的には前回までの研究班で行ってきた研究を継続しつつ新たな研究テーマを掲げ I T P 症例の Q O L をより高めることを目的とする。

疫学研究、診断基準の確立、治療研究を 3 つの柱とする。

- 1) 疫学研究については従来より行ってきた臨床個人調査表からの解析を毎年行うか、或いは疫学研究班との共同作業を行い班として独自の疫学調査を行うか検討する。
- 2) 診断基準については S R L との共同作業で特異性、感度、が向上してきたので本年度中に全国からの検体受注を開始し、新たな診断基準の有用性の検討を行う。
- 3) 治療研究については前回の研究班で作成した治療プロトコルの有効性を全国レベルで検討する。また難治症例に対しての治療戦略が必要で可能であればリツキサンをはじめとする免疫ネットワーク遮断療法や血小板増加因子製剤の使用、位置づけを検討する。
- 4) このほか I T P 発症の病態研究として難治性 I T P における抑制性 T 細胞の関与などを検討する。
- 5) その他

静脈血栓症/肺塞栓症グループ 平成 20 年度第 1 回班会議

1) 全体計画

分担研究者：県西部浜松医療センター 小林隆夫

2) 個別発表

1. 震災後の被災者における深部静脈血栓症調査

分担研究者：新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科
榛沢和彦

2. 肺塞栓症診断：初期絞り込み手順の開発

研究協力者：女川町立病院内科
佐久間聖仁
三重大学大学院医学系研究科循環器内科
中村真潮

3. 静脈血栓塞栓症症例のサーベイ

研究協力者：女川町立病院内科
佐久間聖仁
三重大学大学院医学系研究科循環器内科
中村真潮

4. うっ血性心不全症例における深部静脈血栓症の発生頻度調査

研究協力者：三重大学大学院医学系研究科循環器内科
山田典一
中村真潮

5. 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査

分担研究者：県西部浜松医療センター 小林隆夫

静脈血栓症/肺塞栓症グループ 平成 20 年度研究計画

分担研究者：県西部浜松医療センター院長 小林隆夫（研究者 ID: 2020107808）

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科助教 榛沢和彦

研究協力者：女川町立病院内科（副院長） 佐久間聖仁

三重大学大学院医学系研究科循環器内科講師 中村真潮

三重大学大学院医学系研究科循環器内科講師 山田典一

1) 研究要約

わが国における静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症/肺塞栓症）発症の実態調査を行う。

2) 研究概要

本研究はわが国において様々な状況下で発症する深部静脈血栓症/肺塞栓症の現況を調査することであるが、引き続き研究を継続するとともにその臨床的特徴を明らかにし、入院患者のリスク評価および静脈血栓症の予知・予防にまで研究を発展させたい。なお、本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則って施行され、各参加施設の倫理委員会の承認を得た後に実施される。

3) 研究の目的・必要性・特色・独創的な点

前年度までに産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査、肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度・臨床的特徴に関する研究、精神科病棟入院患者における肺塞栓症に関する検討、新潟中越地震など震災後の被災者における深部静脈血栓症調査、うっ血性心不全症例における深部静脈血栓症の発生頻度調査を行い、日本人の特徴を明らかにし得た。特に精神科領域での調査および地震後の発症調査は海外でも例がなく、極めて独創的である。今後はさらに研究を進展させ、医療や福祉行政にも反映させたい。

4) 研究の目的・必要性・期待される成果

本研究ではわが国において様々な状況下で発症する深部静脈血栓症/肺塞栓症の現況を調査し、「日本人のエビデンスを明確にする」ことにより、「医療従事者はもちろん、国民にも本疾患を広く周知徹底する」とともに、「医療行政や災害対策にも役立て」、「本疾患での死亡例減少に貢献する」ことが本研究の目的である。なお、平成 19 年度には震災被災者における静脈血栓塞栓症の調査結果をもとに「災害緊急避難時の静脈血栓塞栓症（いわゆるエコノミークラス症候群）発症予防指針」の提言を行った。

5) 研究計画・方法

3年計画として以下の研究を計画している。研究施設・研究環境は整っており、調査のフィールド確保も問題ない。分担研究者はすべての研究を統括するが、協力者各自の担当は計画末尾に記載した。研究は単年度で終了するものもあるが、多くは複数年を要し、その継続の

有無は各年度末に検討する。

1. 震災後の被災者における深部静脈血栓症調査（継続、複数年：榛沢和彦）
2. 肺塞栓症診断：初期絞り込み手順の開発（新規、複数年：佐久間聖仁、中村真潮）
3. 静脈血栓塞栓症症例のサーベイ（新規、複数年：佐久間聖仁、中村真潮）
4. 入院患者における静脈血栓症発症予知に関する研究（新規、複数年：小林隆夫）
5. うっ血性心不全症例における深部静脈血栓症の発生頻度調査（継続、複数年：山田典一、中村真潮）
6. 精神科入院患者の肺塞栓症実態調査（継続、複数年：中村真潮、山田典一）
7. 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査（まとめ、単年度：小林隆夫）

6) 倫理面への配慮

本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則って施行される。また、本研究は、各参加施設の倫理委員会の承認を得た後に実施される。すべての研究協力は十分なインフォームド・コンセントに基づいてのみ施行される。個人情報及び個人情報の漏洩による研究協力者の心理的・社会的不利益が生じないよう最大限の配慮と対策を講じる。

7) 本研究の成果（過去4年の業績、5編）

1. Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, Takahashi T, Kitamura O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K: Cancer and pulmonary embolism -thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein. *Circ J* 70 (June): 744-749, 2006
2. Kobayashi T, Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Sakon M, Fujita S, Seo N. Incidence of pulmonary thromboembolism (PTE) and new guidelines for PTE prophylaxis in Japan. *Clin Hemorheol Micro* 35 (1,2): 257-259, 2006
3. Sakuma M, Nakamura M, Hanzawa K, Kobayashi T, Kuroiwa M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Acute Pulmonary Embolism occurred frequently in cars after the 2004 Mid Niigata Prefecture Earthquake in Japan. *Semin Thromb Hemost* 32 (8): 856-860, 2006
4. Sakuma M, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada T, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Ito M, Shirato K. Pulmonary embolism is an important cause of death in young adults. *Circ J* 71: 1765-177, 2007
5. 榛沢和彦、林 純一、布施一郎、相澤義房、田辺直仁、中島 孝、伊藤正一、鈴木幸雄. 新潟県中越大震災被災地住民に対する深部静脈血栓症(DVT)/肺塞栓症(PE)の診断、治療ガイドラインについて. *Therapeutic Research* 28(6): 1076-1078, 2007

個別研究

経口抗凝固療法（ワルファリン療法）に関する全国実態個別調査

自治医科大学分子病態研究部

窓岩清治*、坂田洋一（*発表者）

本邦における経口抗凝固療法（ワルファリン療法）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、返答のあった大半の調査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を経験する一方で、52.8%の施設で出血例がみられた。上述の結果を踏まえ、本年度の研究では、アンケート調査協力施設を対象にワルファリン療法の実態を前向き調査をすすめ、ワルファリン療法中にみられる血栓症の再発と出血症例と薬剤、基礎疾患および誘因などの背景因子との関連を明らかにしたい。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知見が得られるものと考ええる。

今年度の研究予定

1. 岩手・宮城内陸地震における DVT 頻度推移調査
2. 新潟県中越地震4年目の DVT 調査 (昨年までと同様)
3. 震災で DVT が発生した被災者の血栓性素因調査

研究概要：

岩手・宮城内陸地震における検討：2008年6月14日に発生した岩手・宮城内陸地震において震災7日目に岩手県一関市と宮城県栗原市の避難所3カ所で下肢静脈エコーと血液検査を行った。3カ所の避難所避難者70名(男21、女49、平均年齢62才)に下肢静脈エコーを行い、そのうち6名(8.6%)に血栓を認めた(新鮮血栓2名)。これは新潟県阿賀町で行った地震対照地検査における一般住民(平均69才)のDVT頻度1.8%よりも高く、避難所でもDVTが発生することが再確認された。また避難所によってDVT発生頻度に差を認めた。その後5週間続けて栗原市の避難所で検査を行ったところ、震災3週後ではDVT頻度は最大16.8%にまで上昇し、震災3週後では血液検査を行った方のDダイマー値も上昇していた。また3週後にDVTが見つかったうち2名は震災1週後の検査でDVTは無かった。また震災1週後に浮遊血栓が見つかった5名にワーファリン投与したところ3名で血栓が消失または索状化しDダイマーも正常化した。岩手・宮城内陸地震では被災地と避難所が離れており、また被災者の帰宅も不可能であったことから避難所での生活による負担が蓄積したことでDVT頻度が時間経過で増加した可能性がある。また避難所によるDVT頻度の違いについては栗原市と共同で調査中である。さらに今回は避難所周囲の診療所、病院が被災を受けておらず早期から循環器内科の協力もあってワーファリン投与が早期に行い得た。その結果、震災によるDVTが早期に消失する例も認められたことから早期のワーファリン投与が重要であることが示唆された。今後は8月、10月などに被災者に集まってもらい引き続き検査を行う予定である。

中越地震4年目の検査：例年通り、新潟県小千谷市、十日町市において被災者に集まってもらい下肢静脈エコーと血液検査を行う。検査日時は広報、葉書などで通知する。特にこれまでにDVTが見つかった方には通知を徹底して検査にきてもらう。

3. 被災者のDVTと血栓性素因の調査：地震被災者でこれまでにDVTを認めた方々にICを行って別に採血し、プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの活性値について調べ、さらに遺伝子のシーケンスを検討し、さらにプロテインS徳島変異との関連についても調べる。これらの検査は国立循環器病センター病因検査部の宮田部長のご協力で行う。

平成 20 年度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

第 2 回班会議

日時：平成 21 年 1 月 23 日（金）午前 10 時～午後 5 時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 新棟 11 階大会議室

プログラム

研究代表者 村田 満

平成 20 年度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

第 2 回班会議 プログラム

日時：平成 21 年 1 月 23 日（金）午前 10 時～午後 5 時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 新棟 11 階中会議室

（サブグループ報告：20 分 各個人研究：15 分 討論含む）

10：00～ 研究代表者 挨拶 村田 満
厚生労働省健康局疾病対策課 海老名 英治様 御挨拶

10：10～ I T P 研究班 研究成果 藤村 欣吾
サブグループリーダー：藤村 欣吾 広島国際大学薬学部
班員： 池田 康夫 慶応義塾大学医学部
桑名 正隆 慶応義塾大学医学部
富山 佳昭 大阪大学医学部
倉田 義之 四天王寺国際仏教大学
研究協力者：降旗 謙一 株式会社エスアールエル
野村 昌作 市立岸和田市民病院血液内科

10：30～ 特発性血栓症研究班 研究成果 小嶋 哲人
サブグループリーダー：小嶋 哲人 名古屋大学医学部
班員： 坂田 洋一 自治医科大学
川崎 富夫 大阪大学医学部
辻 肇 京都府立医科大学
宮田 敏行 国立循環器病センター研究所
横山 健次 慶応義塾大学医学部

10：50～ TMA 研究班 研究成果 藤村 吉博
サブグループリーダー：藤村 吉博 奈良県立医科大学
班員： 宮田 敏行 国立循環器病センター研究所
和田 英夫 三重大学医学部
研究協力者：森木 隆典 慶応義塾大学医学部・日笠 聡 兵庫医科大学血液内科

11：10～ 静脈血栓塞栓症研究班 研究成果 小林 隆夫
サブグループリーダー：小林 隆夫 県西部浜松医療センター
班員： 榛沢 和彦 新潟大学教育研究院
研究協力者：佐久間聖仁 女川町立病院内科・中村 真潮 三重大学大学院
山田 典一 三重大学大学院

11:30~12:30 昼休み

12:30~13:45

I T P 班研究班：司会 藤村 欣吾

藤村欣吾 「難治性 I T P 治療について」

池田康夫・宮川義隆 「トロンボポエチン受容体作動薬の開発動向」

桑名正隆・西本哲也 「制御性 T 細胞が特発性血小板減少性紫斑病の発症を抑制する」

富山佳昭 「網状血小板比率測定に関する標準化の検討」

倉田義之 「特発性血小板減少性紫斑病疫学調査報告—平成 18 年臨床調査個人票の解析—」

13:45~15:15

特発性血栓症班研究班：司会 小嶋 哲人

小嶋哲人 「血栓傾向の分子病態解析」

坂田洋一・窓岩清治

「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」

川崎富夫 「大阪大学 V T E の予防・診断・治療ガイドラインについて」

辻 肇 「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」

宮田敏行 「プロテイン SKI96E 変異を保有する日本人の静脈血栓塞栓症患者」

横山健次 「Vidas D-dimer assay による血栓性疾患の評価 — 動脈硬化性疾患発症のリスクを有する高齢者での検討」

15:15~15:30 休憩

15:30~16:30

TMA 班研究班：司会 藤村 吉博

藤村吉博・松本雅則 「膠原病 TMA における ADAMTS13 解析と臨床所見との関連」

宮田敏行・小亀浩市 「シーケンシング解析による先天性 ADAMTS13 欠損症者数の推定」

和田英夫 「TMA の全国アンケート調査における、治療に関する報告」

森木隆典・中川央充 「抗 ADAMTS13 モノクローナル抗体のエピトープマッピング」

16:30~17:00

静脈血栓塞栓症班研究班：司会 小林 隆夫

小林隆夫・佐久間聖仁 「院外発症静脈血栓症の危険因子に関する研究」

山田典一 「うっ血性心不全症例における深部静脈血栓症の発生頻度調査」

榛沢和彦 「新潟県中越地震 4 年目の被災地 DVT 検査」

終了

平成 20 年度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 研究代表者：村田 満

事務局：慶應義塾大学医学部中央臨床検査部村田教授室 Tel: 03-5363-3838 内線 62553

サブグループ研究

I T P 研究班研究要旨

| | | |
|-------|-------|----------------|
| 研究分担者 | 藤村 欣吾 | 広島国際大学薬学部 |
| | 倉田 義之 | 四天王寺大学人間福祉学科 |
| | 富山 佳昭 | 大阪大学医学部附属病院輸血部 |
| | 桑名 正隆 | 慶応義塾大学医学部内科 |
| | 池田 康夫 | 慶応義塾大学医学部内科 |
| 研究協力者 | 降旗 謙一 | S R L |
| | 野村 昌作 | 岸和田市民病院血液内科 |
| 特別協力者 | 杉田 稔 | 東邦大学医学部衛生学 |
| | 島田 直樹 | 慶応大学医学部衛生学 |

これまで研究班で行ってきた研究を継続しつつ新たな研究テーマを掲げ I T P 症例の Q O L をより高めることを目的とした。

疫学研究、診断基準の確立、治療研究を 3 つの柱とした。

- 1) 疫学研究については従来から行ってきた臨床個人調査表からの解析を継続し、高齢化社会、疾病構造の変化の中でどのような変化をとるか明らかにし、I T P の臨床的将来像を予測可能にする（倉田班員）。
- 2) 診断基準に関しては S R L との共同作業で特異性、感度、が向上してきたので本年度中に全国からの検体受注を開始し、提案した診断基準の有用性の検討を行う（桑名、降旗班員）。診断基準の一つにある網状血小板数の測定に関しては測定法により差が認められる場合もあり今回測定法による比較が行われた（富山班員）。
- 3) 治療研究については前回の研究班で作成した治療プロトコルの有効性を全国レベルで検討する。また難治症例に対しての治療戦略が必要で、現在治験が進んでいる血小板増加因子製剤の使用、位置づけを検討する。
- 4) このほか I T P 発症の病態研究として難治性 I T P や急性 I T P に死亡率が高いことからこれらの病態に関するさらなる検討を行い、治療の糸口を探る。
- 5) その他

特発性血栓症研究班サブグループ研究報告

| | | |
|-------|------|---------------|
| 研究分担者 | 小嶋哲人 | 名古屋大学医学部 |
| | 宮田敏行 | 国立循環器病センター研究所 |
| | 坂田洋一 | 自治医科大学 |
| | 辻 肇 | 京都府立医科大学 |
| | 川崎富夫 | 大阪大学医学部 |
| | 横山健次 | 慶應義塾大学医学部 |

近年、増加している静脈血栓塞栓症（VTE）のエビデンスを収集するとともに、VTEの発症原因と発症メカニズムを明らかにし、VTEの予知・予防のための対策の確立を目指す。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VTE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）ヘパリン自己注射に関する治療指針（案）：辻

ヘパリンの在宅注射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の抗凝固療法などにおいて、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「ヘパリン自己注射の指針」に関するアンケート調査を準備中である。

（2）VTEの予防・診断・治療ガイドライン（阪大）：川崎

整形外科における股関節手術（整形外科）、消化器進行癌患者の血栓症予防（消化器外科）、阪大病院における院内発症患者の調査（血管外科）にて継続中である。

（3）本邦におけるVTEに対するワルファリン使用の実態調査研究：坂田

ワルファリン使用の実態に関するアンケート調査にて、VTEの再発、出血などの見られる例もかなりあり、これらと併用薬剤、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ている。

（4）先天性血栓性傾向（AT、PC、PS欠損症）日本人患者の実態調査：横山

先天性血栓傾向を有する患者でのVTE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準備中である。

日本人VTEの遺伝的背景に関する調査研究

（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（プロテインC、プロテインS、アンチトロンビン）変異解析による調査研究、ならびにプロテインS徳島変異に関する調査研究：宮田

（2）日本人でのプロテインC、プロテインS、アンチトロンビン欠損症の遺伝子変異解析による調査研究、ならびに後天性血栓傾向である妊娠時などでの女性ホルモン・エストロゲンによるプロテインS低下機序の分子病態研究：小嶋

TMA サブグループ研究班

- 研究分担者：藤村吉博（奈良医大）
和田英夫（三重大学）
宮田敏行（国立循環器病センター研究所）
- 研究協力者：森木隆典（慶応大学）
日笠 聡（兵庫医大）
小亀浩市（国立循環器病センター研究所）
松本雅則（奈良医大）

藤村吉博

総括：TMA（TTP）の病態解析と治療法の開発を基礎と臨床の両面から行う。

研究分担：

- 1) 奈良医大輸血部の TMA データベース構築（継続）
- 2) Upshaw-Schulman 症候群の ADAMTS13 遺伝子解析（継続）
- 3) 膠原病合併 TMA の特徴とその ADAMTS13 解析
- 4) TTP の血漿交換療法に適した血漿分画製剤の基礎的検討
- 5) 難治性 TTP の基礎病態解析と治療法の開発

研究分担：宮田敏行

- 1) ADAMTS13 を中心にマウスモデル
- 2) 一般住民を対象とした ADAMTS13 解析

研究分担：和田英夫：

- 1) アンケート調査の再検討、特にTTPの治療について
- 2) 三重大学でのTMAの調査
- 3) 肝移植・骨髄移植でのTMAの検討
- 4) DIC/敗血症での TMA の検討

研究分担：森木隆典：

- 1) モノクローナル抗体のエピトープマッピングによるADAMTS13機能ドメインの解析
- 2) TTP患者IgGが結合するADAMTS13アミノ酸配列の解析
- 3) TTP患者における新規自己抗体探索の試み
- 4) VWF における ADAMTS13 結合アミノ酸配列の探索

研究分担：日笠 聡

- 1) USSおよび後天性TTP患者の発掘
- 2) 後天性TTPにおける治療とADAMTS13活性とインヒビターの経過

本日の個別発表：

- 1) 和田英夫：全国アンケート調査による TMA 治療に関する報告
- 2) 小亀浩市：シークエンシング解析による先天性 ADAMTS13 欠損症者数の推定
- 3) 森木隆典：抗 ADAMTS13 モノクローナル抗体のエピトープマッピング
- 4) 松本雅則：膠原病 TMA 患者の ADAMTS13 解析