

表1. 静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法の全国実態個別調査
—出血性合併症—

ID#	性別	年齢	罹患部位	危険因子	ワルファリン 服用期間	出血部位	誘因	発症時 PT-INR	併用薬
25	F	86	深部静脈、肺動脈	—	2ヶ月	消化管	—	1.48	抗血小板薬
47	F	52	腸間膜静脈	—	5ヶ月	背部皮下・筋肉内	—	6.00	—
68	F	50	深部静脈	—	10ヶ月	月経過多	更年期の不順な月経	5.50	抗血小板薬、NSAID
258	F	61	深部静脈	子宮筋腫手術	7年	鼻出血	—	1.67	抗血小板薬
470	F	56	深部静脈	—	2年	尿路系	—	2.47	—
616	F	48	深部静脈	—	3年	生理時出血過多	—	1.80	—
617	M	89	深部静脈、肺動脈	—	3年	殿部皮下出血	転倒	1.90	—
618	F	71	深部静脈、肺動脈	肺癌	3ヶ月	皮下出血	CV挿入	—	—

表2. 静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法の全国実態個別調査
—血栓症再発—

ID#	性別	年齢	罹患部位	危険因子	ワルファリン 服用期間	血栓症部位	誘因	発症時 PT-INR	併用薬
2	F	36	深部静脈	AT-III欠乏	11年	深部静脈	妊娠	1.00	—
3	M	53	深部静脈、肺動脈	—	2年	深部静脈、肺動脈	—	1.30	—
4	M	30	深部静脈	—	3年	深部静脈	—	1.48	—
26	F	54	深部静脈	—	2ヶ月	深部静脈	内服不良	1.10	—
37	F	44	深部静脈	プロテインS欠乏	10年	深部静脈	記載なし	記載なし	—
42	F	81	深部静脈	—	記載なし	肺動脈	ワルファリン休薬	記載なし	—
44	M	50	深部静脈	—	2年	深部静脈	ワルファリン休薬	記載なし	—
66	M	81	深部静脈	—	7年	深部静脈	ワルファリン休薬	1.10	—
81	M	30	深部静脈	—	9年	肺動脈	—	1.40	—
99	M	35	深部静脈	—	2年	肺動脈	—	記載なし	—
107	F	62	深部静脈	—	2年	深部静脈	消化管内視鏡検査のための休薬	記載なし	—
359	F	77	深部静脈、肺動脈	—	1ヶ月	記載なし	ワルファリン休薬	記載なし	—
426	F	48	深部静脈	AT-III欠乏	17年	記載なし	記載なし	2.40	—
458	F	54	深部静脈、肺動脈	—	8年	肺動脈	ワルファリン休薬	記載なし	—
501	M	69	記載なし	—	9年	記載なし	ワルファリン休薬	記載なし	—
667	M	74	深部静脈	前立腺癌術後	記載なし	脳梗塞	記載なし	記載なし	バイアスピリン
674	F	72	深部静脈	エストロゲン製剤服用	記載なし	深部静脈	記載なし	記載なし	NSAID

別紙1

「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」へのご協力へのお願い

拝啓、若葉の候、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することになり、ご協力いただきたく手紙を差し上げる次第です。

私も、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を明らかにしました（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5月20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
京都府立医科大学輸血細胞医療部
名古屋大学医学部保健学科
国立循環器病センター研究所病因部
大阪大学医学部心臓血管外科
慶應義塾大学医学部内科
自治医科大学分子病態治療研究センター

村田 満（主任研究者）
辻 肇
小嶋哲人
宮田敏行
川崎富夫
横山健次
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)

別紙 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」
登録用紙 1

調査期間：平成 21 年 4 月 1 日～平成 21 年 6 月 30 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 4 月 1 日～平成 21 年 6 月 30 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。

愛知医科大学病院	血管外科	岩田博英、福井重文、太田博明
足利赤十字病院	産婦人科	春日義生
岩手県立中央病院	循環器内科	福井重文
大阪市立総合医療センター	血液内科	手島博文
大阪大学医学部	心臓血管外科	川崎富夫
鹿児島県立大島病院	脳外科・血内	小代正隆
金沢大学附属病院	血液内科	森下英理子
亀田総合病院	循環器内科	飯田啓太
慶應義塾大学	内科	横山健次
県西部浜松医療センター	循環器科	小林正和
産業医科大学	小児科	酒井道生
自治医科大学付属病院	婦人科	竹井裕志
自治医科大学付属病院	血液科	三室 淳、窓岩清治
千葉大学医学部付属病院	婦人科	木原真紀
東京医科大学	血管外科	渡部芳子
東京女子医科大学	産婦人科	太田博明
東京女子医科大学	循環器内科	村崎かがり
東京大学	血管外科	橋本拓弥、宮田哲郎
東邦大学医療センター大森病院	循環器内科	原 文彦
国立病院機構岡山医療センター	循環器科	宗政 充
国立横浜医療センター	循環器科	岩出和徳
豊橋市民病院	循環器内科	大野 修
都立墨東病院	内科	富山順治
長岡赤十字病院	心臓血管外科	平原浩幸
長崎大学	産婦人科	谷川輝美
名古屋市立大学病院	心臓血管外科	三島 晃
名古屋第一赤十字病院	血管外科	錦見尚道
名古屋大学医学部付属病院	血液内科	小嶋哲人
兵庫医科大学	産婦人科	田中宏幸
広島赤十字・原爆病院	循環器科	塩見哲也
広島大学病院	血液内科	勝谷慎也、藤井輝久
福島県立医科大学	心臓血管外科	佐戸川弘之
福島県立医科大学	産婦人科	添田 周
ベルランド総合病院	内科	戸田爲久
北海道大学	産科	水上尚典
北海道大学	第2内科	奥 健志、渥美達也
三重大学	内科	和田英夫
水戸赤十字病院	外科	内田智夫
焼津市立総合病院	血液科	飛田 規
山形県立中央病院	産婦人科	阿部裕也
山口大学医学部	器官病態外科学	古谷 彰
山梨県立中央病院	婦人科	白石真貴

妊娠および産褥期の深部静脈血栓症における血栓性素因

研究分担者：宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長

研究協力者：根木玲子 国立循環器病センター周産期治療部

池田智明 国立循環器病センター周産期治療部

研究要旨

妊娠と関連した静脈血栓塞栓症と血栓性素因を検討する目的で、妊娠中および産褥期に深部静脈血栓症 (DVT) を発症した 44 名を対象に、血栓性素因と DVT の発症時期との関連を調べた。血栓性素因として、アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S の各欠損症ならびに、抗リン脂質抗体症候群について検討した。その結果、44 名中 17 名が血栓性素因をもち、なかでもプロテイン S 欠損症が 7 名で最も多かった。ほとんどの血栓性素因保有者は妊娠初期と中期に DVT を発症し、産褥期の発症例はなかった。妊娠・産褥期に DVT を発症した 44 名のうち 18 名の遺伝子解析を行ったところ、4 名にプロテイン S 遺伝子の変異を同定した。プロテイン S 遺伝子変異をもつ 4 名のうち、2 名がプロテイン S K196E 変異の保有者であった。このことから、プロテイン S K196E 変異は妊婦の VTE のリスクとなる可能性が考えられた。妊娠と同時にプロテイン S 活性が大きく低下することを考えると、本変異が VTE の発症を促進している可能性が示唆された。

A. 研究目的

妊娠に関連した静脈血栓症 (DVT) の頻度は 1 万回の分娩に 13 回程度であり、妊娠は DVT の大きなリスクである。DVT の発症には遺伝子変異によるプロテイン S (PS)、プロテイン C (PC)、アンチトロンビン (AT) の欠損症がリスクとなる。本研究班の活動により、日本人には PS K196E 変異が約 55 人に 1 人の頻度で存在し、DVT の遺伝的リスクとなることが明らかとなった。本研究では、妊産婦の DVT 発症例を対象に、DVT 発症と血栓性素因の関連、血栓性素因保有者の DVT 発症の時期、血栓性素因の遺伝的背景を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

妊娠中もしくは産褥期に DVT を発症した患者 44 名を登録した。患者の DVT 発症時の年齢、DVT 発症時期などの臨床的背景を調べた。血栓性素因は PS 欠損

症 (PS 活性が 47%以下)、PC 欠損症 (PC 活性が 59%以下)、AT 欠損症 (AT 活性が 69%以下)、抗リン脂質抗体症候 (APS) 群、および PS、PC、AT の遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異とした。遺伝子変異は各遺伝子のタンパク質をコードする領域をシーケンスすることにより同定した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立循環器病センターおよび大阪府立母子保健総合医療センターの倫理審査委員会にて承認された。研究への参加には本研究計画を十分に説明した後、書面による同意を得た。

C. 研究結果

44 名の DVT 発症患者のうち、16 名の PS 活性を測定したところ 4 名 (25%) が PS 欠損症と判定された。また、37 名および 39 名の PC 活性および AT 活性を測

定し、5名(14%)および4名(10%)の欠損症を見出した。APSは37名中2名(5%)に同定された。

遺伝子解析は18名に施行し、4名にPS遺伝子変異、1名にPC遺伝子変異(C147Y)を同定した。AT遺伝子変異の保有者はいなかった。PS遺伝子変異のうち、K196E変異は2名に同定された(18名中2名、11%)。

これらの結果から、PS欠損症7名、PC欠損症5名、AT欠損症4名、APS2名が血栓性素因の保有者であった。1名がPSおよびPCの両欠損症と判定されたため、血栓性素因保有者の総数は17名であった。

これら17名のDVT発症時期を調べたところ、10名が妊娠初期、6名が妊娠中期、1名が妊娠後期にDVTを発症しており、産褥期に発症した例はなかった。

以上の結果より、血栓性素因ではPS欠損症が多いことが判明した。日本人の約55人に1人が保有するPS K196E変異は、妊婦DVT症例では18人に2人が保有しており、DVT発症の遺伝的リスクとなる可能性が示された。日本人妊産婦において、血栓性素因を有する症例のDVT発症は、妊娠初期と中期に多いことが明らかとなった。妊娠によりPS活性が低下することを考えると、妊娠前からの血栓性素因の検索が重要であると考えられた。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

T. Yin, T. Miyata: Venous thromboembolic risk and protein S deficiency: ethnic difference and remaining issues. J Geriatr Cardiol, (review) 6(1), 12-20, 2009.

T. Miyata, Y. Sato, J. Ishikawa, H. Okada, S. Takeshita, T. Sakata, K. Kokame, R. Kimura, S. Honda, T. Kawasaki, E. Suehisa, H. Tsuji, S. Madoiwa, Y. Sakata, T. Kojima, M. Murata, Y. Ikeda: Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. Thromb Res, 124(1), 14-18, 2009.

S. Honda, H. Shirotani-Ikejima, S. Tadokoro, Y. Maeda, T. Kinoshita, Y. Tomiyama, T. Miyata: Integrin-linked kinase associated with integrin activation. Blood, 113(21), 5304-5313, 2009.

F. Banno, AK. Chauhan, K. Kokame, J. Yang, S. Miyata, DD. Wagner, T. Miyata: The distal carboxyl-terminal domains of ADAMTS13 are required for regulation of in vivo thrombus formation. Blood, 113(21), 5323-5329, 2009.

J. Ishikawa, H. Okada, H. Kato, S. Takeshita, S. Honda, T. Kawasaki, E. Suehisa, H. Tsuji, S. Madoiwa, Y. Sakata, T. Kojima, M. Murata, Y. Ikeda, Y. Kokubo, T. Okamura, H. Tomoike, T. Miyata: Association of Asn221Ser mutation in tissue factor pathway inhibitor-b with plasma total tissue factor pathway inhibitor level. Blood Coagul Fibrinolysis, 20(1), 22-26, 2009.

M. Akiyama, S. Takeda, K. Kokame, J. Takagi, T. Miyata: Production, crystallization and preliminary crystallographic analysis of an exosite-containing fragment of human von Willebrand factor-cleaving proteinase ADAMTS13. Acta Cryst, 65(7), 739-742, 2009.

Y. Fujimura, M. Matsumoto, K. Kokame, A. Isonishi, K. Soejima, N. Akiyama, J. Tomiyama, K. Natori, Y. Kuranishi, Y. Imamura, N. Inoue, S. Higasa, M. Seike, T. Kozuka, M. Hara, H. Wada, M. Murata, Y. Ikeda, T. Miyata, JN. George: Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol*, 144(5), 742-754, 2009.

K. Maekawa, N. Harakawa, E. Sugiyama, M. Tohkin, SR. Kim, N. Kaniwa, N. Katori, R. Hasegawa, K. Yasuda, K. Kamide, T. Miyata, Y. Saito, JI. Sawada: Substrate-dependent functional alterations of seven CYP2C9 variants found in Japanese subjects. *Drug Metab Dispos*, 37(9), 1895-1903, 2009.

M. Akiyama, S. Takeda, K. Kokame, J. Takagi, T. Miyata: Crystal structures of the non-catalytic domains of ADAMTS13 reveal multiple discontinuous exosites for von willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(46), 19274-19279, 2009.

F. Banno, A. K. Chauhan, T. Miyata: The function of ADAMTS13 in thrombogenesis in vivo: insights from mutant mice. *Int J Hematol*, (review) 91(1), 30-35, 2010.

M. Fujioka, K. Hayakawa, K. Mishima, A. Kunizawa, K. Irie, S. Higuchi, T. Nakano, C. Muroi, H. Fukushima, M. Sugimoto, F. Banno, K. Kokame, T. Miyata, M. Fujiwara, K. Okuchi, K. Nishio: ADAMTS13 gene deletion aggravates ischemic brain damage: a possible neuroprotective role of ADAMTS13 by ameliorating

post-ischemic hypoperfusion. *Blood*, 2009 Nov 13. [Epub ahead of print]

神出 計、宮田敏行、河野雄平、友池仁暢「高血圧テーラーメイド治療を目指した薬理遺伝学的アプローチ」循環器専門医、第17巻、第1号、62-67頁 (2009)

宮田敏行、岡田浩美、川崎富夫、辻 肇、窓岩清治、坂田洋一、小嶋哲人、村田 満、池田康夫「日本人の血栓性素因」臨床血液、第50巻、第5号、381-388頁 (2009)

宮田敏行「血栓症の遺伝的素因と抗血栓薬の効き目にかかわる遺伝子」Animus 2009 夏、30-33頁 (2009)

宮田敏行、塘 義明「深部静脈血栓症の遺伝的背景」血栓と循環、第17巻、第2号、118-120頁 (2009)

宮田敏行、根木玲子「わが国における血栓性素因」Heart View、第13巻、第8号、84-88頁 (2009)

神出 計、宮田敏行、花田裕典、河野雄平「高血圧のテーラーメイド医療の展望」血圧、第16巻、第8号、53-56頁 (2009)

宮田敏行「先天性血栓性素因の遺伝子解析」臨床検査、第53巻、第10号、1123-1128頁

宮田敏行、小久保喜弘、阪田敏幸、根木玲子、池田智明、塘 義明「日本人静脈血栓塞栓症の遺伝的背景：プロテインSK196E変異の意義」循環器病研究の進歩、Vol. XXX、No. 1、70-76頁

2. 学会発表

武田壮一、秋山正志、小亀浩市、高木淳一、宮田敏行、「ADAMTS13の部分結晶構造とフォンビルブロンド因子認識・切断機構」第9回日本蛋白質科学会年会、平成21年5月20-22日、熊本市

秋山正志、武田壮一、小亀浩市、高木淳一、宮田敏行、シンポジウム4。「X線解析によるADAMTS13の部分立体構造の決定とエキソサイトの同定」Structural

insight of VWF recognition by exosites in the ancillary domains of ADAMTS13 第 32 回日本血栓止血学会学術集会、平成 21 年 6 月 4-6 日、北九州市

山本ひとみ、小亀浩市、柳本広二、奥田智彦、中城有香子、宮本 享、宮田敏行、「NDRG4 欠損は虚血再灌流による脳障害を悪化させる」第 32 回日本血栓止血学会学術集会、平成 21 年 6 月 4-6 日、北九州市

Toshiyuki Miyata, Antithrombotic enzyme ADAMTS13, from patients to crystal structure, アイオワ大学講演会, July 9, 2009, Iowa, USA

Toshiyuki Miyata, Genetic disorders related to coagulopathy prevalent in the Far East, The APSTH-JSTH Joint Symposium, XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 11, 2009, Boston, USA

Masashi Akiyama, Soichi Takeda, Koichi Kokame, Junichi Takagi, Toshiyuki Miyata. Crystal structure of the exosites-containing fragment of ADAMTS13. Abstract Symposia, XXII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 11-16, 2009, Boston, USA

Fumiaki Banno, A. K. Chauhan, Koichi Kokame, J. Yang, Shigeki Miyata, D. D. Wagner, Toshiyuki Miyata. Imaging analysis of platelet thrombus formation in ADAMTS13-Mutant mice. XXII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 11-16, 2009, Boston, USA

Hiromi Okada, Toshiyuki Sakata, Yoshihiro Kokubo, Tomonori Okamura, Toshiyuki Miyata. Association between platelet reactivity and genetic variations in Japanese general

population. XXII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 11-16, 2009, Boston, USA

Yoshihiro Fujimura, Koichi Kokame, Masanori Matsumoto, A. Isonishi, S. Kato, H. Hiura, Toshiyuki Miyata. Identification of 41 Japanese patients with Upshaw-Shulman syndrome, with special reference to its genotype-phenotype analysis. XXII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 11-16, 2009, Boston, USA

K. Nishio, M. Fujioka, K. Hayakawa, K. Mishima, M. Fujiwara, F. Banno, K. Kokame, Toshiyuki Miyata, Y. Shida, M. Sugimoto, T. Ueyama, H. Fukushima, K. Okuchi. Protective property of ADAMTS13 in a mouse-model of ischemic stroke. XXII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 11-16, 2009, Boston, USA

Shigenori Honda, Hiroko Shirotani-Ikejima, Seiji Tadokoro, Yusuke Maeda, Taroh Kinoshita, Yoshiaki Tomiyama, Toshiyuki Miyata. Integrin-linked kinase associated with integrin activation. XXII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 11-16, 2009, Boston, USA

Toshiyuki Sakata, Sachika Kameda, Mana Mitsuguro, Akira Okamoto, Michitaka Sano, Yoshihiro Kokubo, Y. Tsutsumi, Toshiyuki Miyata. Type I antithrombin deficiency is more closely associated with venous thromboembolism than type II antithrombin deficiency. XXII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July

11-16, 2009, Boston, USA

Hitomi Yamamoto, Koichi Kokame, Hiroji Yanamoto, Tomohiko Okuda, Yukako Nakajo, Susumu Miyamoto, Toshiyuki Miyata. NDRG4-Null mice are vulnerable to cerebral ischemia. XXII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 11-16, 2009, Boston, USA

Masashi Akiyama, Soichi Takeda, Koichi Kokame, Junichi Takagi, Toshiyuki Miyata. Identification of multiple discontinuous exosites of ADAMTS13. Gordon Research Conference, Matrix Metalloproteinases, Signalling Scissors In Development And Disease, August 30- September 4 2009, Les Diablerets, Switzerland

宮田敏行、「遺伝子情報を用いる血栓症の個別化医療」第12回日本栓子検出と治療学会 教育講演2、2009年10月10日、大阪市

秋山正志、武田壮一、小亀浩市、高木淳一、宮田敏行、「ADAMTS13非触媒ドメイ

ンの結晶構造解析と von Willebrand 因子に対する複数の非連続エキソサイトの同定」第82回日本生化学会大会、平成21年10月21-24日、神戸市

井本(山本)ひとみ、小亀浩市、柳本広二、奥田智彦、中城有香子、宮本 享、宮田敏行、「NDRG欠損は虚血再灌流による脳障害を悪化させる」 NERG4-null mice exhibit spatial learning deficits and vulnerability to cerebral ischemia-reperfusion injury. 第82回日本生化学会大会、平成21年10月21-24日、神戸市

宮田敏行、根木玲子、「プロテインS欠損症：国立循環器病センターでの研究」血栓性素因部会、血栓性素因・プロテインS欠乏症/欠損症をめぐる最近の話題、第4回日本血栓止血学会SSC2009シンポジウム、平成21年11月21日、東京都

F. 知的財産権の出願・登録

なし

日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略

研究分担者：川崎富夫 大阪大学医学部 心臓血管外科 助教

研究要旨

肺塞栓症の予防戦略において、国民（患者と医師）に安心を与えるとは何かを考える必要がある。大阪大学病院肺塞栓症予防ガイドラインは、患者参加型で、また院内のコンセンサス形成に重点を置いたものであることから医療側にも安心を与えている。この経験をもとに、司法と医療の関係者が共同で「医療と司法の架橋研究会」を立ち上げた。この研究会での検討を通じて、科学的に安全性を追究することと社会に安心を与えることは別次元の話であることがわかった。医療と司法の間には様々な思い違い（認識の相違）があり、これを解消することが大切である。そのため、まず相互の信頼感を取り戻すことが重要である。

また今年度の新規研究として、凝固第 VIII 因子インヒビター測定法である改良 Bethesda 法を新しく開発した。この測定法は従来法よりも安定性が高く、また検査時間と費用が共に約 1 / 2 であり、実用性が特に高い。

A. 研究目的

肺塞栓症研究会および日本循環器学会のガイドラインが作成されたのは 2004 年である。大阪大学医学部附属病院は、2003 年に独自の構想に基づいて「深部静脈血栓症および肺塞栓症に関する予防・診断・治療ガイドライン」を作成し、特にその内容の変更を必要とせず、現在に至っている。そのコンセプトは、血栓症や血管疾患の基礎教育が遅れている日本の現状に即して教育的であること、診療科や病院の規模を超えて普遍性を有していること、具体的で実効性を有していることを目標とした。さらに、ガイドライン作成においては、院内のコンセンサス形成に特に努力した。この経験を通して、ガイドラインの使命が、安全性の確保だけでなく、医師・看護師・患者の安心感の獲得、すなわち信頼性に

あることが分かってきた。このときに重要な「認識の相違」の解消を目的に、医療と司法の担当者による「医療と司法の架橋研究会」を開催した。約 1 年半をかけて計 9 回の研究会を開き、その結果、医療と司法が共同して解決する基盤ができた。

また本年度は、凝固因子のインヒビターの測定法として安定性が良い新たな方法を開発したので、その有効性を検討した。（アンダーラインは本年度開始の研究）

B. 研究方法

医療と司法の架橋研究会において、医療裁判における医療水準の設定にガイドラインが用いられた案件を元に、医療と司法の専門家が検討した。

また、凝固因子インヒビターの新しい

方法は以下の通り。被検血漿と 1mol/l HEPES pH7.35 緩衝液を 9:1 の割合で混合して緩衝化被検血漿とした。正常血漿と緩衝化被検血漿を等量混合したものと、対照として正常血漿と 30mmol/l HEPES 緩衝液を等量混合したものを 37°C, 2 時間加温後、実測値/理論値を用いた FVIII:C 残存比率から抗体価 (BU/ml) を算出した。すなわち、FVIII:C 残存比率 (%) = {(検体混合液実測値/検体混合液理論値)/(対照混合液実測値/対照混合液理論値)} × 100 とし、FVIII:C 残存比率が 50% 低下するとき 1BU/ml のインヒビターが存在するとした。インヒビター陽性の場合、被検血漿における希釈補正をして抗体価を算出した。血友病 A 検体、Type I インヒビター陽性血友病 A 検体、Type II インヒビター陽性検体および健康人検体について本法と Ni jmegen 法を比較した。

C. 研究結果

架橋研究会での検討結果では、医療と司法でガイドラインの認識が異なる理由として、医学側が司法側に法廷以外の場で十分な説明してこなかったこと、ガイドラインには学派・権威・製薬会社と医療側の不適切な関係等の影響が大きいことが知られていなかったこと、そしてこれらの問題がこのような形で具体的に解決しようとされてこなかったことが明らかとなった。

また本年度に開始した研究として、凝固因子のインヒビターの測定法については、検体混合液と対照混合液の 37°C, 2 時間加温後の pH および FVIII:C に有意な差は認められなかった。血友病 A 検体では両者の抗体価で差は認められなかつ

た (mean, SD=本法: 0.032, 0.057、Ni jmegen 法: 0.030, 0.062)。Type I インヒビター陽性血友病 A 検体ではすべての検体において Ni jmegen 法より本法で抗体価は高値を示した (mean, SD=本法: 0.913, 0.752、Ni jmegen 法: 0.656, 0.743)。Type II インヒビター陽性検体では両者の方法で大きな乖離は認められなかった。健康人検体での抗体価は mean, SD=本法: -0.058, 0.056、Ni jmege 法: -0.011, 0.096 であった。今回われわれが開発した方法では加熱処理や緩衝化正常血漿調整などの煩雑な操作を行わずに被検血漿を緩衝化することと、加温による検体混合液中の CO₂ 低下を防ぐことで、加温後の検体混合液の pH 上昇を防ぎ、FVIII:C の自然失活を最小限に抑えることができた。また、実測値/理論値を用いた FVIII:C 残存比率から抗体価を算出することによって被検血漿中に存在する FVIII:C を考慮しており、検体混合液中の FVIII:C の自然失活による低力領域における偽陽性もなく、Type II における抗体価も正確に測定できると考えられた。さらに、他の凝固関連の阻害物質をも測定可能であることが示唆された。

D. 健康危険情報

なし

E. 業績リスト

論文発表

1. 第36回日本血管外科学会総会の新たな挑戦-総会記録集(司会者のまとめ)とコンセンサス- 川崎富夫、小山信彌 日本血管外科学会雑誌 18、425-430、2009.

2. 訴訟に求められる「認識の統合」
川崎富夫、年報医事法学24、9-14、
2009.

3. チーム医療の総責任者が手術説明に
ついて患者やその家族に対して負う義
務 —チーム医療の措定— 川崎富夫
年報医事法学24、164-169、2
009.

4. 未熟児網膜症姫路日赤事件における
医療水準の論考—医学的視点から・認識
統合のために— 川崎富夫 Law &
Technology 46、36-44、200
9.

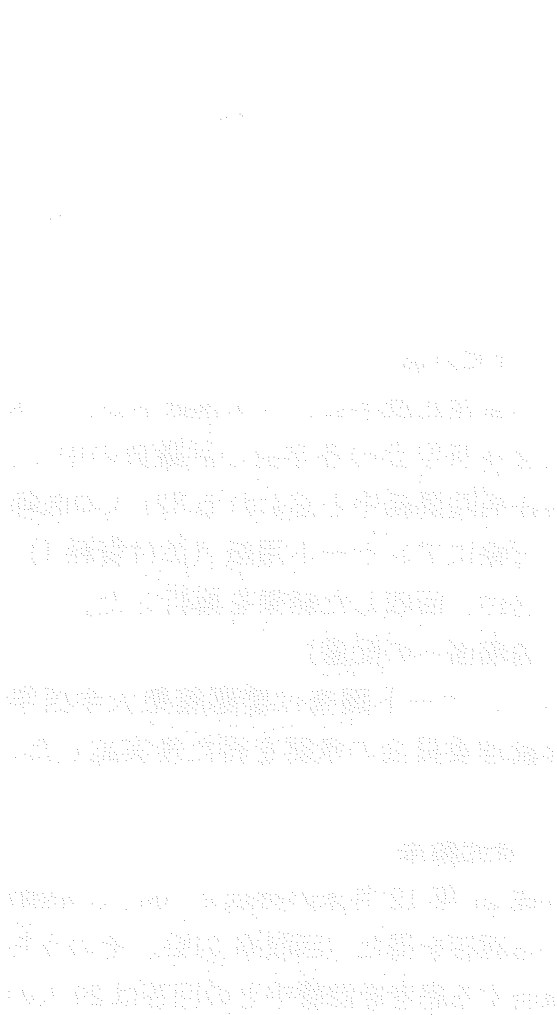
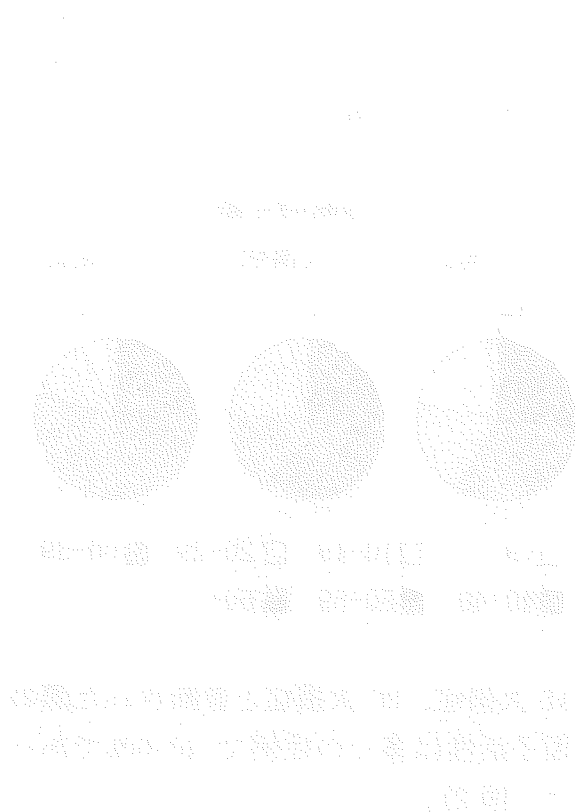
5. Medical Standards Seen from the
Perspective of Changes in Academic
Society Themes: Investigation of a
Lawsuit Concerning the Prevention of
Venous Thromboembolism. Tomio Kwasaki,
Annals of Vascular Diseases, 2, 17-20,
2009.

学会発表

なし

F. 知的財産権の出願等

なし



先天性血栓傾向（アンチトロンビン[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

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

先天性血栓傾向を有する日本人患者の血栓症発症時年齢、血栓症発症の誘因、抗凝固療法の実態などを明らかにすることを目的としてアンケート調査を施行した。

A. 研究目的

先天性血栓傾向を有する患者では深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症など静脈血栓塞栓症(VTE)の発症頻度が高いことが知られている。先天性血栓傾向を有する患者では何歳くらいでVTEを発症することが多いのか、VTE発症例に対してはその後どのくらいの割合で再発予防の治療が継続され、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的としてアンケート調査を施行した。

B. 研究方法

日本血栓止血学会、日本静脈学会、日本血管外科学会の各学会の評議員の中で、現在病院勤務中と思われる321人の医師を対象にアンケート用紙（添付資料1）を送付、回収した結果を解析した。

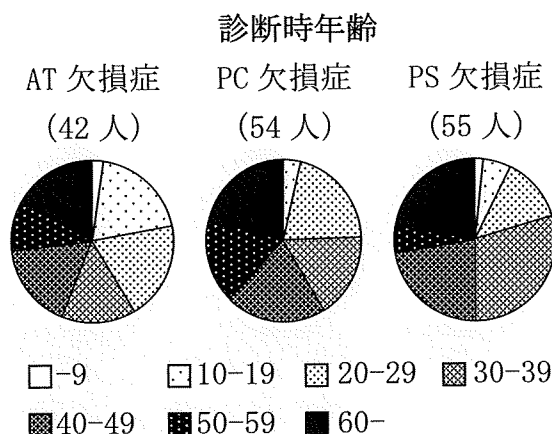
（倫理面への配慮）

本アンケート調査は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た後実施した。

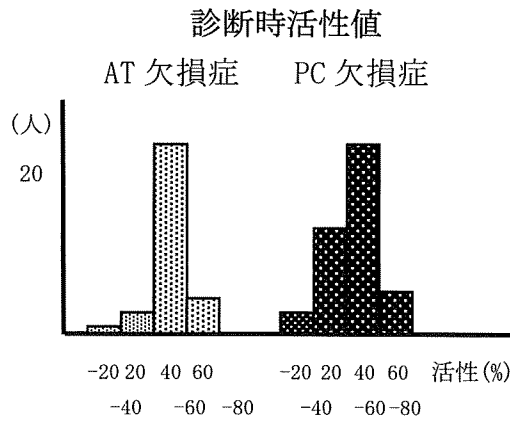
C. 研究結果

平成21年12月末の時点で100人の医師から回答を得た（回収率31%）。そのうち該当する患者を診療中との回答は29人の

医師から得た。詳細な情報を得られた症例は162症例、内訳はAT欠損症42例（男14例、女28例）、PC欠損症（男29例、女25例）、PS欠損症55例（男23例、女31例、性別報告無し1例）、複数の因子欠損を有する症例が12例（男8例、女4例）であった。過半数の症例は50歳未満に診断されていたが、全体で約1/5の症例は60歳以上で診断されていた（図1）。



AT欠損症、PC欠損症と診断された際の因子活性は多くの症例で40-60%であった（図2）。

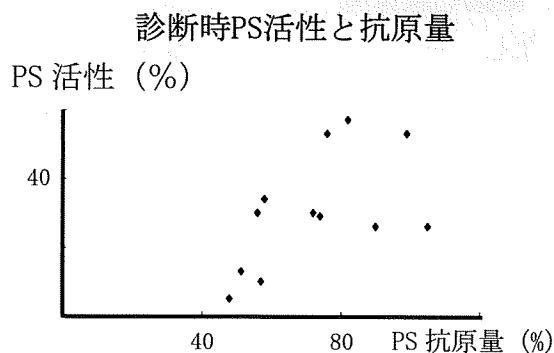


一方 PS 欠損症と診断するためには、PS 抗原量、PS 活性、free 抗原量の測定が施行されていた (表 1)。

PS 欠損症診断のために
施行された検査

抗原量+活性+free抗原量	8人
抗原量+活性	6人
抗原量+free抗原量	7人
活性 + free抗原量	2人
抗原量のみ	4人
活性のみ	18人
free抗原量のみ	6人

PS 欠損症患者の中で診断時に PS 抗原量と PS 活性が同時に測定されていた症例の多くは、抗原量と比較して活性が低値であり II 型の PS 欠損症の可能性が高いと思われた (図 3)。



また診断のために遺伝子検査を施行された、と報告された症例は全体の 1/5 以下であった (表 2)。

遺伝子検査を施行された患者数

	施行有	施行無	不明
AT 欠損症	8 (19%)	28	6
PC 欠損症	7 (13%)	32	15
PS 欠損症	11 (20%)	35	9

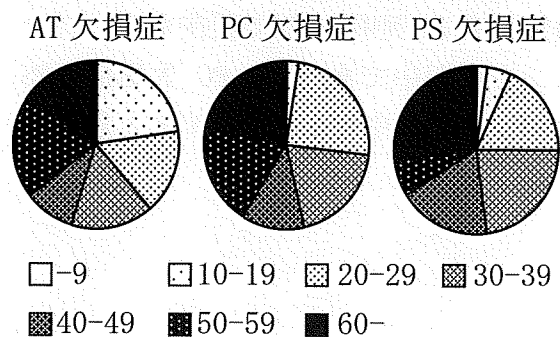
さらに AT 欠損症では約 2/3 の症例で血縁者にも同様の疾患患者がいることが確認されているが、PC 欠損症、PS 欠損症では各々 1/5、1/3 で血縁者に同様の疾患患者がいることが確認されているにとどまった (表 3)。

同じ疾患の血縁者患者の有無

	患者有	患者無	不明
AT 欠損症	27 (64%)	14 (33%)	1 (2%)
PC 欠損症	11 (20%)	38 (70%)	5 (9%)
PS 欠損症	18 (33%)	35 (64%)	2 (4%)

報告された症例のうち約 4/5 の症例では 1 回以上 VTE を発症しており、VTE と初めて診断された年齢は約半数が 40 歳未満であったが、約 1/5 は 60 歳以上であった (図 4)。

VTE と初めて診断された年齢



VTE 発症の誘因としては大手術、長期臥床、悪性腫瘍の合併、妊娠出産などが知られているが、初回 VTE 診断時に何らかの誘因があつて発症したと考えられる症例は AT 欠損症では約 1/3、PC 欠損症、PS 欠損症でも半数未満であつた(表 4)。

初めて VTE と診断された際の VTE 発症の誘因の有無

	誘因有	誘因無	不明
AT 欠損症	11 (35%)	20 (65%)	0 (0%)
PC 欠損症	18 (44%)	23 (56%)	0 (0%)
PS 欠損症	19 (41%)	25 (54%)	2 (4%)

また VTE と診断されたことがある患者の中で、複数回 VTE と診断されたことがある患者は AT 欠損症では約半数と VTE を繰り返し発症している症例が多かつたが、PC 欠損症、PS 欠損症では複数回診断されている症例は 1/5 未満であつた(表 5)。

VTE と診断されたことのある患者の中で複数回 VTE と診断されたことのある患者が占める割合

AT 欠損症	31 人中 14 人 (45%)
PC 欠損症	41 人中 7 人 (17%)
PS 欠損症	46 人中 8 人 (17%)

また VTE と診断されたことのある AT 欠損症患者 31 例中 30 例で現在もワーファリンを内服中であるが、PC 欠損症、PS 欠損症患者の中で 1 回のみ VTE と診断さ

れている症例では現在もワーファリンを内服していることが確認された症例は約 2/3、複数回診断された症例で 4/5 であつた(表 6)。

VTE 診断歴と現在のワーファリン使用状況
AT 欠損症

1 回のみ 診断 17 人	現在内服中 16 人	無 1 人
複数回 診断 14 人	現在内服中 14 人	無 0 人

(再発時に抗凝固薬使用中 5 人、無 9 人)

PC 欠損症

1 回のみ 診断 34 人	現在内服中 21 人	無 5 人	不明 4 人
複数回 診断 14 人	現在内服中 14 人	無 0 人	不明 1 人

(再発時に抗凝固薬使用中 3 人、無 2 人、不明 2 人)

PS 欠損症

1 回のみ 診断 38 人	現在内服中 28 人	無 7 人	不明 3 人
複数回 診断 8 人	現在内服中 6 人	無 2 人	

(再発時に抗凝固薬使用中 1 人、無 4 人、不明 3 人)

今回平成 21 年 12 月末日までに回収できた回答結果を解析した。その後も複数の医師から回答があり、それらを合わせて今後再解析を施行する予定である。

D. 健康危険情報

なし

添付資料

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

研究代表者 村田 満

「先天性血栓性傾向（アンチトロンビン[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

私どもはこのたび平成21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、肺血栓塞栓症など静脈血栓塞栓症（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、2009年9月1日までにご返送頂ければ誠に幸いに存じます。

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。
なお本研究に関してお問い合わせがございましたら、慶應義塾大学医学部内科 横山健次

(e-mail:keyokoya@sc.itc.keio.ac.jp) あてにご連絡ください。

2009年4月16日

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

@ _____

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。

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きたく存じます。（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回のみの方は質問8に、
2回以上の方は質問8、9にお答えください。

質問8：初回VTE発症時に関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関して

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。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。