

C. 研究結果

1. 岩手・宮城内陸地震の深部静脈血栓症検診

2009年3月28日、6月27日、11月29日に宮城県栗原市で岩手・宮城内陸地震被災者のDVT検診を行った。栗原市の協力で主に仮設住宅入居者に検査にきていただき、エコーで下腿静脈を座位で検査し、Dダイマーなどの血液検査を行った。これまでに血栓が見つかった方の経過観察が主目的であったが、3月28日には36人に検査を行い12人に血栓を認めた。このうち10人はこれまでに血栓を認めていた方で、新たに2人に血栓を認めた。6月27日には3月28日に検査を受けた36人に検査を行い9人に血栓を認めた。血栓を認めた9人はすべてこれまでに見つかった方であった。また東北大学医用工学の開発による簡易エコー装置と通常のパータブルエコー装置を用いて検査を行い、簡易エコーによるスクリーニングができる可能性が示唆された。

2. 震災シンポジウム

平成21年4月18日に小千谷市産業振興会館で震災シンポジウムを開催した。新潟県健康対策課から新潟県の地震に対する対応について講演していただき、栗原市福祉課から岩手・宮城内陸地震での栗原市の対応について、小千谷市医師会から小千谷市内の車

中泊者の呼吸不全に関して、福井大学第二内科から阪神淡路地震での災害医療経験について、金沢大学検査科より能登半島地震におけるDVT検診について、富山大学から能登半島地震と中越沖地震における医療支援について、宮城県循環器病センターから岩手・宮城内陸地震におけるDVT診療について、国立病院機構新潟病院から中越地震でのDVT検診について、新潟大学から中越地震におけるDVT検査結果について発表があった。これらの様々な地震について行政と医療機関が共同でDVT対策を行う必要性について確認した。

3. 中越地震5年後の深部静脈血栓症検診

2009年11月22日、23日に小千谷市で、12月6日に十日町市で中越地震被災者のDVT検診を行った。検診はこれまでと同様に下腿静脈のエコー検査とELISA法によるDダイマー値測定を行った。市の広報、新聞・ラジオ・テレビなどを通じて被災者に検査に来ていただいた。小千谷市では515人(男143人、女372人、平均年齢65.3才)、十日町市では241人(男59人、女182人、平均年齢67.0才)、総数751人に検査を行った。その結果75人(男15人、女60人)に下腿のDVTを認め(9.9%)、女性の方が男性より1.5倍オッズ比が高かった。検診受診総数751人の中で207人が初めて検診を受けた

方であったが、そのうち 16 人に DVT を認めた (7.7%)。これを現在の中越地震被災地の DVT 頻度とすると、同様の方法で検診を呼びかけて集めて同様に行った新潟県阿賀町住民 327 人に対する対照地検査結果で 1.8% の DVT 頻度であったことから、一般住民よりも 4 倍以上 DVT が多いことが示唆された。また DVT を認めた 75 人中 28 人 (37.3%) に下肢浮腫、疼痛があり血栓後症候群となっている可能性が示唆された。また下肢静脈エコー検査で測定した最大ヒラメ静脈径は血栓有り群 $8.3 \pm 2.1\text{mm}$ 、血栓無し群 $7.5 \pm 1.9\text{mm}$ と有意に血栓有り群で大であった ($p=0.00003$)。血栓有り群の D ダイマー値は $662.6 \pm 655.9\text{ng/ml}$ 、血栓無し群の D ダイマー値は $478.5 \pm 357.1\text{ng/ml}$ と有意に血栓有り群で D ダイマー値が大であった。さらに検査を受けた方で震災後に脳梗塞を発症された方が 11 人おり、血栓陽性では 5 人 (6.6%)、血栓陰性では 6 人 (0.9%) であり有意に血栓陽性者で震災後の脳梗塞発症頻度が高かった ($p=0.00003$) (オッズ比 7.5)。血栓有りで脳梗塞を発症した群と血栓無しで脳梗塞を発症した群で明らかな年齢差、高血圧などの動脈硬化リスク因子などに差を認めなかった。

D. 考察

検診の結果では初めて検査を受けた方 207 人中 16 人 (7.7%) に DVT が見付き、これは同じように行った地震対照地の DVT 頻度 1.8% よりも 4 倍以上多かった。現在の血栓陽性者のほとんどは震災 1 年後の検査で血栓陽性であったことから、血栓陽性者では慢性化している可能性が高い。また、DVT 陽性で震災後 5 年以内に脳梗塞発症したのは 5 人、DVT 陰性で 5 年以内に脳梗塞発症したのは 6 人であり、有意に DVT 陽性者に脳梗塞発症が多かった。したがって震災後の慢性化した DVT が独立した脳梗塞発症のリスク因子になっている可能性があると考えられた。なお、行政と医療機関が共同で DVT 対策を行う必要性が重要であると思われる。

E. 結論

震災後の避難生活による DVT は PE の原因になるだけでなく、慢性化することにより脳梗塞発症のリスク因子となる可能性があることから予防の重要性が再確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、林

純一、山村 修、伊倉真衣子、柴田宗一、小泉 勝：岩手・宮城内陸地震の DVT 頻度：避難環境との関連.

Therapeutic Research 30: 572-574, 2009

・榛沢和彦、林 純一、田辺直仁、相澤義房、伊藤正一、鈴木幸雄、吉嶺文俊：新潟県中越地震における深部静脈血栓症-対照地域検査との比較. 血栓と循環 17(2): 121-124, 2009

・榛沢和彦：震災と DVT. Heart View 13(8): 89-99, 2009

2. 学会発表

・榛沢和彦：「岩手・宮城内陸地震における DVT 頻度」第 14 回日本集団災害医学会 2009. 2. 12-14 神戸国際会議場

・榛沢和彦：「リハビリテーションに必要な深部静脈血栓症と肺塞栓症の知識-震災後の検査結果からの教訓」日本リハビリテーション医学会関東地方会間等ブロック専門医認定臨床医生涯教育教育研究会、第 6 回群馬リハビリテーション医学研究会 2009. 2. 21

・榛沢和彦、祖父江八紀：慢性期脳卒中外来患者と震災避難所の DVT 頻度比較. 第 34 回日本脳卒中学会 島根県民会館 2009. 3. 10-12

・榛沢和彦：「地震被災と深部静脈血栓症との関わり」高槻市市民公開講座 2009. 3. 21 大阪医科大学大講堂

・Hanzawa K, Narita S, Tsuchida K: The Association between Evacuation Style and Deep Vein Thrombosis among the Victims of the Mid Niigata Prefecture Earthquake of 2004. 第 73 回日本循環器病学会総会 2009. 3. 20-22

・榛沢和彦：地震被害によるエコノミークラス症候群について. 震災シンポジウム 2009. 4. 18 小千谷市産業振興会館

・榛沢和彦、佐藤浩一、伊倉真衣子、林 純一、中島 孝：新潟県中越地震 4 年後と中越地震 1 年後の被災地 DVT 検査結果. 第 32 回日本血栓止血学会学術大会 2009. 6. 4-6 北九州国際会議場

・榛沢和彦、山村 修、柴田宗一、小泉 勝、伊倉真衣子、中島 孝：岩手・宮城内陸地震における避難所 DVT 検査結果. 第 32 回日本血栓止血学会学術大会 2009. 6. 4-6 北九州国際会議場

・榛沢和彦：最近の地震災害における深部静脈血栓症・肺塞栓症 (DVT・PE) の現状. 第 29 回日本静脈学会ランチョンセミナー 2009. 7. 3 名古屋観光ホテル

・榛沢和彦、伊倉真衣子、中島 孝：岩手・宮城内陸地震における DVT 頻度：避難環境との関連. 第 28 回日本脳神経超音波学会 2009. 7. 11-12 千里

ライフサイエンスセンター

・榛沢和彦： 医の原点-地震被災者の深部静脈血栓 (DVT) 検査を経験した医師の立場より. 第 4 1 回日本医学教育学会大会ランチョンセミナー 2009. 7. 24 大阪国際交流センター

・榛沢和彦、佐藤浩一、中島 孝、伊倉真衣子、品田恭子： 中越地震 2 年目の DVT 検査結果. 第 1 2 回日本栓子検出と治療学会 2009. 10. 9-10 大阪国際会議場

・榛沢和彦、中島 孝： 新潟県中越沖地震 2 年目の被災者 DVT 検査結果. 第 15 回肺塞栓症研究会、2009. 11. 28 イースト 21

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

< 書籍 >

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
倉田義之	抗血小板抗体検査	Medical Practice 編集委員会編	臨床検査ガイド 2009～2010	文光堂	東京	2009	714-715
倉田義之	血小板抗原・抗体の臨床的意義	高橋孝喜ほか	血小板／顆粒球抗原・抗体検査標準マニュアル	医歯薬出版株式会社	東京	2009	59-66
倉田義之	特発性血小板減少性紫斑病：疫学	池田康夫	血小板減少症・増加症	最新医学社	大阪	2009	74-80
倉田義之	ITP 患者の妊娠、分娩に対する治療は？	金倉 譲ほか	EBM 血液疾患の治療 2010-2011	中外医学社	東京	2009	445-448
藤村欣吾	特発性血小板減少性紫斑病	伊藤和香子 青木裕美	主要病態・主要疾患の論文集	メディックメディア	東京	2009	1257-1269
藤村欣吾	ITP における <i>H. pylori</i> 除菌療法の治療成績は？	金倉 謙 木崎昌弘 鈴木律朗 神田善伸	2010-2011EBM 血液疾患の治療	中外医学社	東京	2009	439-444
藤村欣吾	特発性血小板減少性紫斑病	吉田彌太郎	血液疾患診療ハンドブックー診療の手引きと臨床データ集ー	医薬ジャーナル社	大阪	2009	528-556
藤村欣吾	特発性血小板減少性紫斑病の診断	池田康夫	新しい診断と治療のABC 血小板減少症・増加症	最新医学社	大阪	2009	98-105
藤村欣吾	ループスアンチコアグラント	Medical Practice 編集委員会編	臨床検査ガイド 2009～2010	文光堂	東京	2009	665-667
藤森祐多 小嶋哲人	抗凝固薬ー最近の進歩	高久史磨 ほか編	Annual Review 血液 2009	中外医学社	東京	2009	244-250
小嶋哲人	凝固障害、線溶障害	小川聡編	改訂第7版 内科学書 Vol.6 血液・造血器疾患、神経疾患	中山書店	東京	2009	181-187

<雑誌>

著者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Satoh T, Pandey JP, Okazaki Y, Asahi A, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M	Single nucleotide polymorphism of interleukin-1 β associated with <i>Helicobacter pylori</i> infection in immune thrombocytopenic purpura	Tissue Antigens	73(4)	353-357	2009
Kawaguchi Y, Nakamura Y, Matsumoto I, Nishimaki E, Satoh T, Kuwana M, Sumida T, Hara M	Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility	Ann Rheum Dis	68(5)	710-714	2009
Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y	Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases	Thromb Haemost	102(2)	371-378	2009
Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J	Long-term beneficial effects of statins on vascular manifestations in patients with systemic sclerosis	Mod Rheumatol	19(5)	530-535	2009
Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsuyama S, Yokoyama K, Nagae Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, Kuwana M, Suzuki N	Autoimmune targets to heart and skeletal muscles in myasthenia gravis	Arch Neurol	66(11)	1334-1338	2009
Kawaguchi Y, Ota Y, Kawamoto M, Ito I, Tsuchiya N, Sugiura T, Katsumata Y, Soejima M, Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kuwana M, Yamanaka H, Hara M	Association study of a polymorphism of the <i>CTGF</i> gene and susceptibility to systemic sclerosis in the Japanese population	Ann Rheum Dis	68(12)	1921-1924	2009

Seta N, Kobayashi S, Hashimoto H, Kuwana M	Characterization of autoreactive T-cell clones to myeloperoxidase in patients with microscopic polyangiitis and healthy individuals	Clin Exp Rheumatol	27(5)	826-829	2009
Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, Endo H, Kawaguchi Y, Sasaki T, Goto D, Takahashi K, Takahashi H, Misaki Y, Mimori T, Muro Y, Yazawa N, Sato S, Takehara K, Kuwana M	Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay	Rheumatology	48(12)	1570-1574	2009
Shirasugi Y, Ando K, Hashino S, Nagasawa T, Kurata Y, Kishimoto Y, Iwato K, Ohtsu T, Berger DP	A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura	Int J Hematol	90	157-165	2009
Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, Moroi M, Berndt MC, Kojima H, Kanakura Y, Tomiyama Y.	Presence of platelet-associated anti-glycoprotein (GP)VI autoantibodies and restoration of GPVI expression in patients with GPVI deficiency	J Thromb Haemost	7(8)	1373-1383	2009
Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, Crowther MA.	Platelet count response to <i>H. pylori</i> treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without <i>p. pylori</i> infection: a systematic review	Haematolo- gica	94	850-856	2009
Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y.	Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases	Thromb Haemost	102	371-378	2009

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 <i>ADAMTS13</i> gene analysis in nine patients representing six families	Br J Haematol	144	742-754	2008
Ito N, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M, Izuno T, Sugita M, Ikeda Y.	National questionnaire survey of TMA	Int J Hematol	90	328-335	2009
Kobayashi T, Wada H, Usui M, Sakurai H, Matsumoto T, Nobori T, Katayama N, Uemoto S, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Isaji S.	Decreased ADAMTS13 levels in patients with living donor liver transplantation	Thromb Res	124	541-545	2009
Fujimura Y, Matsumoto M.	Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998-2008	Inter Med	49	7-15	2010
Sato A, Hoshi Y, Onuma M, Sato R, Tsunematsu Y, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y, Imaizumi M.	A 9-month-old infant with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura caused by inhibitory IgG-autoantibody to ADAMTS13	Pediatr Hemat Oncol	27	56-61	2010
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

Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H.	Pivotal role of ADAMTS13 function in liver diseases	Int J Hematol	91	20-29	2010
Sudo A, Wada H, Nobori T, Yamada N, Ito M, Niimi R, Hasegawa M, Suzuki K, Uchida A	Cut-off values of D-dimer and soluble fibrin for prediction of deep vein thrombosis after orthopaedic surgery	Int J Hematol	89(5)	572-576	2009
M Miyachi, H Yazawa, M Furukawa, K Tsuboi, M Ohtake, T Nishizawa, K Hashimoto, T Yokoi, T Kojima, T Murate, M Yokota, T Murohara, Y Koike, K Nagata	Exercise training alters left ventricular geometry and attenuates heart failure in dahl salt-sensitive hypertensive rats	Hypertension	53(4)	701-707	2009
K Yamamoto, K Takeshita, T Kojima, J Takamatsu	Stress-induced PAI-1 expression is suppressed by pitavastatin in vivo	Int J Hematol	89(4)	553-554	2009
A Takagi, R Tanaka, D Nakashima, Y Fujimori, T Yamada, K Okumura, T Murate, M Yamada, Y Horikoshi, K Yamamoto, A Katsumi, T Matsushita, T Naoe, T Kojima	Definite diagnosis in Japanese patients with protein C deficiency by identification of causative PROC mutations	Int J Hematol	89(4)	555-557	2009
K Yamamoto, S Shibayama, K Takeshita, T Kojima, J Takamatsu	A novel cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases adipose-derived and vascular PAI-1 expression in vivo	Thromb Res	124(5)	644-645	2009
A Furuhata, A Kimura, K Shide, K Shimoda, M Murakami, H Ito, S Gao, K Yoshida, Y Tagawa, K Hagiwara, A Takagi, T Kojima, M Suzuki, A Abe, T Noae, T Murate	p27 deregulation by Skp2 overexpression induced by the JAK2V617 mutation	Biochem Biophys Res Commun	383(4)	411-416	2009

A Furuhata, M Murakami, H Ito, S Gao, K Yoshida, S Sobue, R Kikuchi, T Iwasaki, A Takagi, T Kojima, M Suzuki, A Abe, T Noae, T Murate	GATA-1 and GATA-2 binding to 3' enhancer of WT1 gene is essential for its transcription in acute leukemia and solid tumor cell lines	Leukemia	23(7)	1270-1277	2009
T Yamada, Y Fujimori, A Suzuki, Y Miyawaki, A Takagi, T Murate, M Sano, T Matsushita, H Saito, T Kojima	A novel missense mutation causing abnormal LMAN1 in a Japanese patient with combined deficiency of factor V and factor VIII	Am J Hematol	84(11)	738-742	2009
R Tanaka, D Nakashima, A Suzuki, Y Miyawaki, Y Fujimori, T Yamada, A Takagi, T Murate, K Yamamoto, A Katsumi, T Matsushita, T Naoe, T Kojima	Impaired secretion of carboxyl-terminal truncated factor VII due to an <i>F7</i> nonsense mutation associated with FVII deficiency	Thromb Res	in press		2009
Mimuro J, Mizuta K, Kawano Y, Hishikawa S, Hamano A, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Ohmori T, Madoiwa S, Kawarasaki H, Sakata Y	Impact of acute cellular rejection on coagulation and fibrinolysis biomarkers within the immediate post-operative period in pediatric liver transplantation	Pediatr Transplant	in press		2009
Ishiwata A, Mimuro J, Mizukami H, Kashiwakura Y, Takano K, Ohmori T, Madoiwa S, Ozawa K, Sakata Y	Liver-restricted expression of the canine factor VIII gene facilitates prevention of inhibitor formation in factor VIII-deficient mice	J Gene Med	11(11)	1020-1029	2009
Ishikawa J, Okada H, Kato H, Takeshita S, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Ikeda Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Miyata T	Association of Asn221Ser mutation in tissue factor pathway inhibitor- β with plasma total tissue factor pathway inhibitor level	Blood Coagulation & Fibrinolysis	20(1)	22-26	2009

Madoiwa S, Yamauchi T, Kobayashi E, Hakamata Y, Dokai M, Makino N, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y	Induction of factor VIII-specific unresponsiveness by intrathymic factor VIII injection in murine hemophilia A	J Thromb Haemost	7(5)	811-824	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, Ikeda Y	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
T Yin, T Miyata	Venous thromboembolic risk and protein S deficiency: ethnic difference and remaining issues	J Geriatr Cardiol	6(1)	12-20	2009
S. Honda, H. Shirokani-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
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
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
Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Ota S, Shirato K, Nakano T, Ito M, Kobayashi T	Venous Thromboembolism: Deep Vein Thrombosis with Pulmonary Embolism, Deep Vein Thrombosis Alone, and Pulmonary Embolism Alone	Circ J	73	305-309	2009
Matsubara Y, Saito E, Suzuki H, Watanabe N, Murata M, Ikeda Y	Generation of megakaryocytes and platelets from human subcutaneous adipose tissues	Biochem Biophys Res Commun	378	716-720	2009
Kwasaki T	Medical Standards Seen from the Perspective of Changes in Academic Society Themes: Investigation of a Lawsuit Concerning the Prevention of Venous Thromboembolism	Annals of Vascular Diseases	2	17-20	2009
富山佳昭	特発性血小板減少性紫斑病	内科 増大 号:Emergency 実戦ガイド	103(6)	1602-1606	2009
富山佳昭	血小板に対する自己免疫応答	血液フロンテ ィア	19(6)	41-48	2009

林 悟、西山美保、 末久悦次、柏木浩和、 倉田義之、富山佳昭	網状血小板測定法2法の比較 検討と臨床的有用性の検討 - フローサイトメトリー(FCM)法と 多項目自動血球分析装置 XE-2100による自動測定(IPF) 法-	臨床病理	57(11)	1039-1044	2009
藤村欣吾	I V. 後天性疾患の診断と治療 1. 特発性血小板減少性紫斑病	日本内科学会 雑誌	98	1619-1626	2009
藤村欣吾	ITP の治療総論	血液フロンテ ィア	19	899-906	2009
佐藤隆司 桑名正隆	ITP のゲノム解析	血液フロンテ ィア	19	873-881	2009
宮田敏之、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	50(5)	381-388	2009
小嶋哲人	血栓性疾患 先天性凝固阻止 因子欠乏症 (antithrombin, protein C, protein S 欠損症)	日本血栓止血 学会誌	20(5)	484-486	2009
横山健次	「血栓症のリスク因子」高感度 D-ダイマー	臨床検査	53	1129-1132	2009
横山健次 池田康夫	日常診療で活かす最新のエビ デンス」治す 循環器疾患に 関する大規模臨床試験 抗血 小板療法	Heart View	13	428-433	2009
横山健次	「抗血栓療法をめぐって」抗血 小板薬	MEDICO	40	79-82	2009
横山健次	「血栓症の疾患と治療(循環器 系を中心に)」深部静脈血栓 症/肺塞栓症の臨床	Medical Science Digest	35	102-105	2009
横山健次	選択的抗トロンビン薬、抗Xa 薬ではINRの計測は不要にな る?	Heart View	13	1364-1367	2009

矢作かおり、村田 満	偽性血小板減少症	最新医学・別冊 新しい診断と治療のA B C 63 血小板減少症・増加症第6章トピックス		215-221	2009
村田 満	出血性疾患	内科学症例図説		489-495	2009
村田 満	血栓傾向	改訂7版内科学書血液・造血器疾患神経疾患	vol. 6	189-193	2009
村田 満	C. 血栓・止血 3. DICの病態と臨床	臨床検査 Yearbook2009 血液検査編	特集第142号 臨床病理レビュー	106-111	2009
松原由美子、村田 満	抗血小板薬のモニタリング-抗血小板薬の薬効評価の基本的考え方と実際	医学のあゆみ	Vol. 22 8 No10	957-961	2009
村田 満	アスピリンレジスタンス	特集抗血栓療法—最近の動向—日本医師会雑誌	第138巻・第3号	492	2009
村田 満	第1回動脈硬化/炎症と血小板 血小板の発見から血栓形成機序の解明へ	Mystery of Platelet Therapesearch	Vol. 30 No. 6	841	2009
村田 満	第2回生活習慣病と血小板 血小板研究の主流となった血栓症学	Mystery of Platelet Therapesearch	Vol. 30 No. 6	1051	2009
村田 満	第3回：急性冠症候群と血小板 急性冠症候群治療の発展を支えた抗血小板薬	Mystery of Platelet Therapesearch	Vol. 30 No. 10	1525	2009
川崎富夫、小山信彌	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	日本血管外科学会雑誌	18	425-430	2009
川崎富夫	訴訟に求められる「認識の統合」	年報医事法学	24	9-14	2009

川崎富夫	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—	年報医事法学	24	164-169	2009
松原由美子、村田 満	抗血小板薬の臨床薬理	日本検査血液学会雑誌	11	54-61	2009
川崎富夫	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—	Law & Technology	46	36-44	2009
榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、林純一、山村修、伊倉真衣子、柴田宗一、小泉勝	岩手・宮城内陸地震のDVT頻度：避難環境との関連	Therapeutic Research	30	572-574	2009
榛沢和彦、林純一、田辺直仁、相澤義房、伊藤正一、鈴木幸雄、吉嶺文俊	新潟県中越地震における深部静脈血栓症—対照地域検査との比較	血栓と循環	17	121-124	2009
榛沢和彦	震災とDVT	Heart View	13	89-99	2009
倉田義之	ITPの疫学	血液フロンティア	19	863-871	2009
猪狩敦子、村田 満	〈抗血栓療法モニター〉抗血小板療法POCT(Point of care testing)	臨床検査 今月の特集血栓症と臨床検査	第53巻 第10号	1175-1179	2009
村田 満、Catherine P. Hayward	対談 Standardization of platelet function testing 血小板機能検査の標準化	International Review of Thrombosis	Vol.4 No4	9-27	2009

研究成果の刊行物・別冊

2. ITP における *H. pylori* 除菌療法の治療成績は？

1 序論

特発性血小板減少性紫斑病 idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) は血小板破壊の亢進により血小板減少を来とし、皮膚や粘膜に紫斑を主体とする出血症状を来す基礎疾患や原因の明らかでない後天性の出血性疾患である。

急性型は小児に多く、ウイルス感染など感染症の後に急激に出血症状を伴って発症し6か月以内に治癒するのに対し、慢性型は成人に多く、緩慢に出血傾向を繰り返す。慢性 ITP は出血性疾患の中で日常最も遭遇する機会が多く、最近では中高年齢者に多い傾向がある¹⁾。

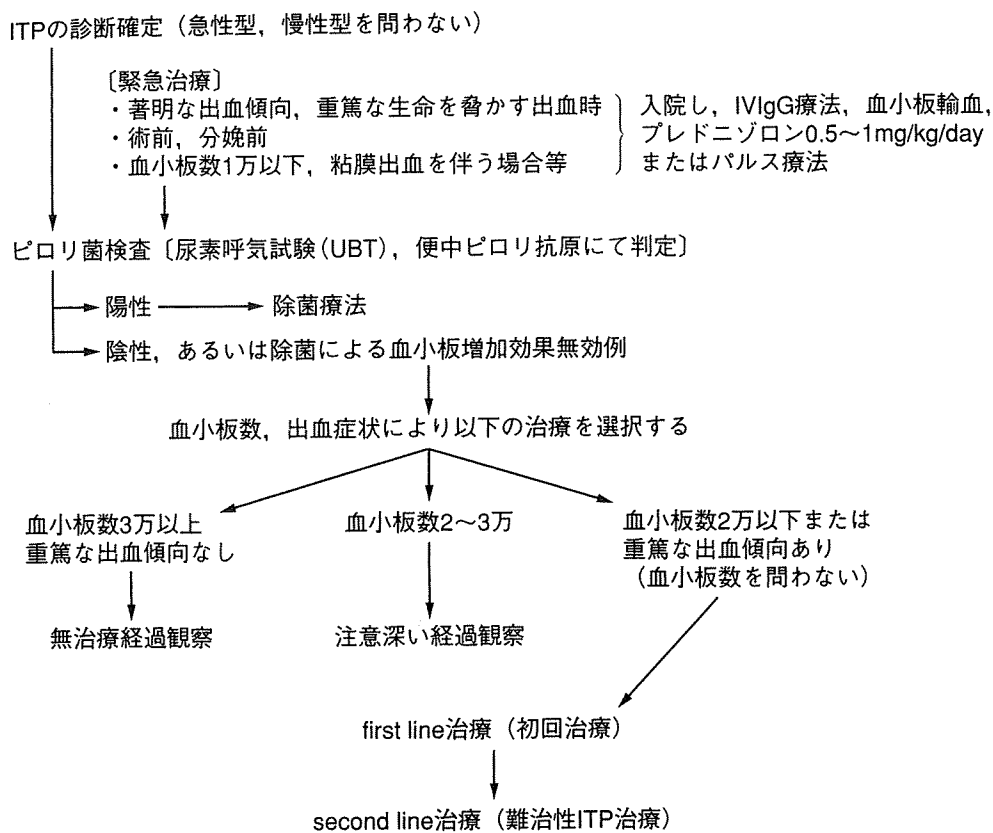
慢性 ITP の血小板破壊については、種々の原因で血小板膜特異糖蛋白 (GPIIb/IIIa, GPIb/IX/V, GPVI, GPV など) に対する自己抗体 (血小板抗体) が産生され²⁾、この血小板抗体によって感作された血小板は脾臓を中心とする網内系細胞の Fc レセプターを介して貪食され、或いは補体成分の活性化による血小板溶解、さらにはリンパ球を介して血小板が破壊され (ADCC) 血小板減少が生じる。

またこの抗体は巨核球にも作用して巨核球の成熟を抑制する結果血小板産生が低下するとの報告も成されている³⁾。いずれにしても免疫学的に末梢における血小板の貪食・破壊、さらには血小板産生抑制などが加わって血小板数の減少がもたらされる病態と考えられている。従って特発性 idiopathic というよりむしろ免疫性血小板減少性紫斑病 immune thrombocytopenic purpura としての概念が主流である。免疫性血小板減少性紫斑病には続発性免疫性血小板減少性紫斑病と、原因が不明の原発性免疫性血小板減少性紫斑病に分けられている。

2 指針

基礎疾患や薬剤の関与がなく、原因の明らかでない ITP に対して従来は、副腎皮質ステロイド、摘脾療法が標準的治療として主流を成していた。1998年イタリアの Gasbarrini A らによって *Helicobacter pylori* (以下 HP) 菌陽性の ITP 症例に対し HP 除菌療法成功後に血小板数が増加した8症例が報告された⁴⁾。これを契機に特にイタリア、本邦において多くの HP 陽性 ITP 症例に対して除菌療法による血小板増加効果が報告された。2004年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」では、これら本邦のエビデンスに基づいた ITP 治療ガイドラインを提案している (図1)⁵⁾。

このガイドラインの特徴は ITP と診断されればまず HP 検査を行い、HP 陽性症例に対しては血小板数にかかわらず除菌療法を行う点にある。一方 HP 陰性例や、除菌成功後も血小板増加効果のない症例に対しては、血小板数と出血傾向に応じて治療を層別化し、従来の治療指針に準じて治療を行う。すなわち出血傾向を認めたり血小板数2万以下では積極的に従来



【図1】 ITP 治療の流れ（2004年ガイドライン試案より）⁵⁾

注：ガイドライン案にある付記はすべて除いてある。

の副腎皮質ステロイド療法を開始し、それ以外であれば無治療で経過観察する。本邦では慢性ITPは中高年齢者が最も多くを占め、また約7~8割がピロリ菌陽性であることから除菌対象症例が多い点、除菌療法成功後の血小板増加頻度が格段に高い点、再発がごく少数例である点、除菌療法が簡単に行えること、またその副作用が副腎皮質ステロイドに比し圧倒的に少なく、治療期間も短く、総合的に見れば治療費が安価である、など本邦のITP症例にとって除菌療法は画期的な治療法である。

3 エビデンス

1) Fujimura K, et al (Int J Hematol. 2005; 81: 162-8) (retrospective study)⁶⁾

目的：本邦ITPにおけるHP感染の頻度、除菌療法の血小板増加効果と増加に関する予知因子について検討した。

方法：日本の主要11施設に対し2002年7月から2003年12月の間に受診した成人ITP症例についてアンケート調査を行い解析した。

結果：435症例を検索対象として選択した。このうちHP陽性ITP症例は300例(69%)で陰性例に比し中高年齢者に頻度が高かった。HP陽性率には性差はなかった。また日本の一般人口における陽性率と差はなかった。228例に除菌が行われ、除菌結果の明らかな207例中161例(78%)が除菌成功、46例が除菌不成

功であった。除菌成功率には性差，年齢差は認めなかった。最終的に除菌成功例のうち 101 例 (63%) に血小板増加反応が認められている。血小板増加は除菌療法前の血小板数や，ステロイド，摘脾などの治療，性，年齢に関連なく認められたが，罹病期間が長いと増加反応が悪い傾向にあった。血小板増加傾向は除菌後 1 カ月から認められた。除菌後 12 カ月以上経た 122 例中 79 例 (65%) は血小板増加反応を維持している。除菌による副作用は 39 例 (17.6%) に胃部不快感，下痢，皮疹などが認められたが 1 例を除いていずれも軽微であった。

結論：HP 感染は日本人の 40 歳以上の ITP に頻度が高く，除菌療法により高頻度に血小板増加効果が認められるため HP 陽性 ITP 症例に対しては除菌療法を最初に行うことが得策である。

2) Emilia G, et al (Blood. 2007; 110: 3833-41) (observational study)⁷⁾

目的：慢性 ITP に対するピロリ除菌療法による血小板増加効果が長期間維持されるか，またピロリ菌による ITP 発症の関連について検討した。

方法：1999 年 1 月から 2004 年 12 月の間に集積した 75 例の成人 ITP について UBT にてピロリ菌の有無を検討した。陽性例，及び陰性例の一部に除菌療法を行い，除菌効果，それに伴う血小板数の推移を平均 60 カ月観察した。一部の症例については胃生検を行い，抽出した DNA を用いて胃粘膜の B，T 細胞のクロナリティーについて，またピロリ菌株の病毒因子の発現について検討した。

結果：ピロリ菌感染は 38 例 (51%) に認められ，性差はない。ピロリ菌陰性，陽性間では年齢，ベースラインの血小板数には有意差を認めなかった。除菌成功が 34 例 (89%) に見られ，23 例 (68%) は平均 60 カ月 drug free で血小板増加反応が維持され (CR 16 例，PR 7 例)，1 例が除菌後 7 カ月目に再発している。除菌による血小板増加例と無効例との間には性差，平均年齢，罹病期間，除菌前血小板数，既治療の有無，治療内容に関連を認めなかった。除菌後の血小板増加反応は 2 週間後に認められている。除菌療法による副作用は認められない。

消化器症状のないピロリ陽性 ITP 10 例と消化器症状のあるピロリ陽性非 ITP 23 例の間では胃粘膜中の B，T 細胞のクロナリティーには差が見られない。ただし除菌による血小板増加効果のある症例では血小板増加効果のない例に比し B，T 細胞ともクロナリティーの頻度が高い。ピロリ菌病毒遺伝子群の発現についてはコントロールに比し ITP では CagA，VacAs，iceA1 遺伝子の 3 つを過剰発現している株の保有者が多い。ピロリ菌陰性症例の一部に除菌療法を行ったが血小板増加反応は認められていない。

結論：ピロリ菌陽性 ITP 症例は除菌療法のみで血小板数が長期に増加反応を示す。ピロリ陽性 ITP ではある特定のピロリ菌病毒遺伝子の過剰発現が認められたことから，ITP 発症にピロリ菌関連因子が関連していることが伺えた。