

- ②震災後のDVTは震源地に近いほど多い
- ③震災後のDVTは車中泊のみならず避難所でも発生し、活動性が低下していれば仮設住宅でも発生する
- ④震災後のDVTは症状が少ない(ない)ため治療が遅れ慢性化しやすい
- ⑤震災後のDVTは避難環境により発生頻度が異なる  
一方、震災後にDVTが発生しやすい原因として、

①震災によりライフラインが途絶し飲食が不十分で脱水になりやすく、心的ストレスも加わり易血栓性になりやすいこと

②避難の際に下肢に打撲などの外傷を受けやすく血管損傷が起きやすいこと

③狭い避難所や車中泊などで窮屈な姿勢でいることや心的ストレスにより活動性が低下し下肢静脈うっ滞が起きやすいこと

などが考えられる。中越地震後の車中泊避難者で肺塞栓症が起きたことで震災後に窮屈な姿勢でいることが危険であることが判明した。通常車中に長くいてもこれほど多くの肺塞栓症は発生しないことから、震災後の異常状態がDVTの発生に関与していることが推測できる。したがって、車中泊していても避難所で窮屈な姿勢や長時間同じ姿勢でいればDVTが発生する可能性が高い。能登半島地震、中越沖地震、岩手・宮城内陸地震における検査結果はそのことを示している。であるとするれば、現時点の避難所では5~10%程度のDVTが発生する危険性がある

のではないかと考えられる。今後発生すると予想される東海・南海地震や首都直下型地震では百万単位の被災者が避難する可能性がある。このときには中越地震や中越沖地震と同じような避難所すらつくりえない可能性もあるが、もし同じような避難所が用意できたとしても5~10%の被災者にDVTが発生すると万単位のDVTが発生し、そのうちの5%として数千単位の肺塞栓が発生することになりかねない。今後は現時点の避難所のなかが問題であるかを明らかにして将来に備えていくことが肝要と思われる。

### DVT予防のため避難所に簡易ベッドの用意を

最後に欧米の避難所との比較を行い、参考にしてもらいたい。欧米人は日本人よりも先天的な凝固異常の頻度が高いためDVTが多い。しかし災害後にDVTが多く発生したという報告はほとんどない。唯一、1940年のロンドン大空襲の際に急場しのぎで地下鉄構内を避難所(防空壕)として使用し、日本と同じような雑魚寝で寝て避難生活したところ肺塞栓症による死亡が6倍(24人)になったと報告されている。この報告を重視したロンドン市は避難所(防空壕)に仮設ベッドを準備し、それからは肺塞栓症を含めた循環器疾患は減少したという<sup>3)</sup>。

このことから雑魚寝よりもベッドで寝たほうがDVTの発生が少ないであ

ることが推察される。欧米では避難所の体育館に簡易ベッドを支給して避難生活するのが一般的である。これは普段からベッドで寝るという習慣からくるものであろうが、ロンドン大空襲での教訓が無意識的に生かされている可能性がある。避難所には身の回りのものだけとはいえ荷物がある。この荷物は避難生活が長くなるにつれ多くなり、雑魚寝だと荷物スペースの間に寝るようになる。また雑魚寝の避難所ではすぐ脇を人がトイレなどに歩く可能性があるため、踏まれないためにどうしても縮こまって寝るようになる。したがって窮屈な姿勢で眠ることになりかねない。さらに雑魚寝では歩く人の遠い足音が響いてくるため安眠できない可能性がある。実際、岩手・宮城内陸地震における一関本寺小学校体育館の避難所では畳を敷いてもらうまでは安眠できなかったという方が多かった。睡眠障害はさまざまな循環器障害を引き起こすだけでなくストレスから血栓性の亢進も惹起する。したがってDVT予防のみならず高血圧、狭心症の悪化予防および心筋梗塞・脳梗塞の予防のためにも簡易ベッドによる避難生活が望まれる。

### 被災地検査の プロトコールについて

前述したように筆者らは中越地震直後の数十人単位の検査から、しだいに数百人単位の検査を行うようになっていった。

検査日	会場	受付番号

タックシールNO

エコノミークラス症候群に関する検診・アンケート

名前 \_\_\_\_\_ (男・女) 生年月日 明治・大正・昭和 年 月 日 年齢 才  
 住所 \_\_\_\_\_ TEL \_\_\_\_\_

- ①地震後、一度でも車の中に泊まりましたか はい ( 泊 )・いいえ ( 泊 )
- ②避難所で何泊しましたか ( 泊 )
- ③地震後、足のむくみ、痛み、腫れなどがありましたか？ありますか？ むくみ・痛み・腫れ・ない
- ④運動、体操、スポーツなどをする習慣がありますか ある・ない
- ⑤喫煙する習慣がありますか ある・ない
- ⑥ほとんど毎日お酒を飲みますか 飲む・飲まない
- ⑦心臓病・不整脈といわれたことがありますか ある・ない  
 ある方 (病名: \_\_\_\_\_ )
- ⑧糖尿病といわれたことがありますか ある・現在治療中・ない
- ⑨高血圧症といわれたことがありますか ある・現在治療中・ない
- ⑩高脂血症といわれたことがありますか ある・現在治療中・ない
- ⑪他に病気があれば書いてください (病名: \_\_\_\_\_ )
- ⑫ワーファリンを服用していますか はい・いいえ
- ⑬アスピリン、パナルジン、ブラビックス、プレタールなどを飲んでいますか はい・いいえ
- ⑭地震後よく眠れますか はい・いいえ
- ⑮地震後、眠り薬を1回でも飲みましたか 服用した・しない
- ⑯最近2ヵ月以内に、入院・手術または妊娠・出産をしたことがありますか ない・ある  
 (具体的に書いてください: \_\_\_\_\_ )
- ⑰地震の際にトイレに困って我慢したことがありますか はい・いいえ
- ⑱地震後、弾性ストッキングを使いましたか はい・いいえ

所見(医療専門職が記載)

皮膚所見 (発赤: \_\_\_\_\_ 腫脹: \_\_\_\_\_ 静脈瘤: \_\_\_\_\_ )  
 その他所見・コメント ( \_\_\_\_\_ )

超音波検査結果

静脈名	血管径	血栓	血栓種類
R・ひらめ静脈	mm	+-	新鮮・浮遊・壁在・索状
L・ひらめ静脈	mm	+-	新鮮・浮遊・壁在・索状

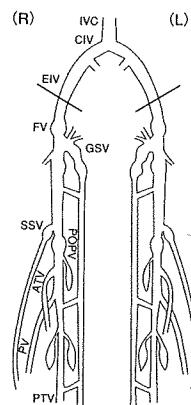


図6 エコノミークラス症候群に関する検診・アンケート

その過程で効率よく検査できるように、また倫理的に正しく科学的分析に耐えられるようなデータとなるように、また全国どこから応援にきてもらっても同じように検査できるように標準化された方法へと洗練していった。これまで紹介する機会がなく検査方法について疑問をもたれる方もいることからここで説明する。

### (1) 検査の流れ

検査の流れとしてはまず検査会場で被災者にアンケート用紙をお渡しし(図6)、記入について説明するとともに検査を受けるにあたっての承諾書にサインしていただく。ついで下肢静脈エコーを行い、エコー結果について別な場所で説明し、弾性ストッキングが必要かどうか判断し、採血について説明し承諾した方には採血の番号と場合によっては採血管を渡して採血場所に行っていただく。採血した後で最後に弾性ストッキングが必要な方に履き方などの注意点を説明する。これらはすべて別々の医師または技師が担当する。下肢静脈エコーの方法については検査者に「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」のコピーを渡して読んでもらい、血栓エコーの有無と圧迫法で血栓の有無を判断し、ひらめ静脈最大径を記載してもらう。また血栓を認めた場合は血管名と血栓の形態的鑑別(浮遊血栓、充満血栓、索状血栓、壁在血栓)を記載してもらう。血液検査ではD-dimerを最低項目とし、ほかは適宜追加する。検査結果は後日被災者に封書で報告し、ガイドラインのフローチャートに沿った判断を記載して郵送する。

### (2) 検査する被災者の集め方

最後に検査する被災者の集め方であるが、これは震災後という特殊事情から標準化することは難しいと考えられ、また疫学調査に近いことからできるだけ無作為で多数のデータが必要になることから、できるだけ多くの被災者を集めて検査するしか方法はないと考えられる。また、その方法にも限界があり、現時点では新聞、ラジオ、テレビなどのマスコミを通じて被災者に知らせること、防災無線などがあれば、それを通じて知らせること、さらに避難所の保健師に依頼して被災者に通知することなどしかない。また中越沖地震

では検査チームを多く編成できたので直接避難所を回って検査するなどの方法をとることも可能であった。

### [謝辞]

この検査活動はエコノミークラス症候群予防検診支援会、新潟県、一関市、栗原市、新潟県医師会、小千谷医師会、輪島医師会、柏崎市医師会、新潟県臨床検査技師会、小千谷市、十日町市、長岡市、輪島市、新潟県立中央病院、さいがた病院、国立病院機構新潟病院、刈羽郡総合病院、立川総合病院、長岡赤十字病院、厚生連魚沼病院、小千谷総合病院、新潟県立十日町病院、上村病院、新潟県立津川病院、水原郷病院、新潟県済生会病院、新潟こばり病院、桑名病院、新潟県立がんセンター、新潟大学、金沢大学、福井大学、富山大学、東北大学、聖マリアンナ医科大学、横浜市立脳血管医療センター、宮城県立循環器センター、広南病院、栗原市中央病院、沼田クリニックなど多数の方々にご協力していただいていたものです。この場をおかりして感謝いたします。

### 文献

1) 呂 彩子, 谷藤隆信, 景山則正, ほか: 院外発症の肺動脈血栓塞栓症による突然死51例の病理形態学的検討. 脈管学 43(10): 627-

632, 2003.

2) 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

3) Simpson K: Shelter deaths from pulmonary embolism. Lancet ii: 744, 1940.

そ の 他

平成 21 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 21 年 8 月 6 日（木）午前 10 時～午後 5 時終了予定

場所：慶應義塾大学医学部新教育研究棟 2 階講堂 1

プログラム・抄録集

研究代表者 村田 満

平成 21 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 21 年 8 月 6 日（木）午前 10 時～午後 5 時終了予定

場所：慶應義塾大学医学部新教育研究棟 2 階講堂 1

（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 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

宮田 敏行 国立循環器病センター研究所

横山 健次 慶應義塾大学医学部

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 慶應義塾大学医学部

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 早稲田大学理工学術院

桑名 正隆 慶應義塾大学医学部

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

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 国立循環器病センター心臓血管内科

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 「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」

川崎富夫 「静脈血栓症の基礎研究と医療訴訟問題解決」

横山健次 「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の進捗状況・2型糖尿病患者のD-ダイマー測定の意義」

13 : 30~14 : 30

TMA班研究計画：司会 藤村 吉博

藤村吉博・松本雅則 「TTP 治療製剤としての血漿分画の検討」

宮田敏行 「ADAMTS13-DTCS ドメインの結晶構造解析と

von Willebrand 因子結合エキソサイトの同定」

和田英夫 「TMA 患者における VWF propeptide の測定」

森木隆典・山口雄亮 「ADAMTS13 活性を阻害するモノクローナル抗体の

エピトープマッピングによる機能ドメイン解析」

14 : 30~14 : 45 休憩

14 : 45~15 : 45

I T P 班研究計画：司会 藤村 欣吾

藤村欣吾 「当院における I T P 合併妊娠の管理について」

池田康夫・宮川義隆

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 「1. 網状血小板比率測定法に関する比較検討 2. ITP の病態解析」

松原由美子 「I T P における血小板産生能の評価に関する基礎的検討」

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 「内因性トロンビン産生能 (ETP)を用いた活性化プロテインC感受性比 (APC-sr)

榛沢和彦 「地震と DVT との関連についての研究」

佐久間聖仁 「院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子 (中間報告)」

終了

---

平成 21 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臨床検査医学 村田教授室 Tel : 03-5363-3838 内線 62553

# サブグループ研究



## 特発性血栓症研究班サブグループ研究報告

班員	小嶋哲人	名古屋大学医学部
班員	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

### 目的

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
  - 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
- 等を行ってきた。これらの活動を今後更に発展させ、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 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。これに基づき二次調査「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」を実施し、日本人に適したワルファリン療法の確立を目指す。また、「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」を実施中である。これらの調査を継続し、日本人のエビデンスを収集する。

#### 2) 日本人 VTE の遺伝的背景に関する調査研究：

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。

TTP (TMA) サブグループ研究班  
目的:TTP (TMA) の病態解析と治療法の開発

班員:

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)

協力者:

森木隆典 (慶應大学)  
日笠 聡 (兵庫医大)  
(秋山正志、国立循環器病センター研究所)  
(松本雅則、奈良医大)

総括報告 (藤村吉博)

- 1) 膠原病合併 TMA の特徴とその ADAMTS13 解析 (論文掲載)
- 2) TTP/HUS の全国アンケート調査報告 (09 ISTH 報告、論文投稿)
- 3) 奈良医大輸血部での TMA919 例のデータベース構築 (論文投稿)
- 4) Upshaw-Schulman 症候群の ADAMTS13 遺伝子-表現型解析 (09 ISTH 報告)
- 5) TTP 患者の血漿交換後に見られる ADAMTS13 inhibitor boosting (解析中)
- 6) その他: 難病 TTP のマスコミ取材 (朝日新聞)、TTP 診断基準作成 (厚労省)

個別報告:

- 1) 宮田敏行 (秋山正志): ADAMTS13 の DTCS ドメインの構造決定による VWF 結合部位の同定 (新規)
- 2) 森木隆典: ADAMTS13 活性を阻害するモノクローナル抗体のエピトープマッピングによる機能ドメイン解析結果 (継続研究)
- 3) 和田英夫: VWF propeptide の測定成績 (新規)
- 4) 藤村吉博 (松本雅則): TTP 治療製剤としての血漿分画の解析 (新規)

## I T P サブグループ研究要旨

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	慶應義塾大学医学部内科
	池田 康夫	早稲田大学
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	慶應大学医学部衛生学

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 病態の解析と 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。さらに新たな病態解析が可能となるように調査表の項目を一部改める点について具体的内容を検討する。
- 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。  
診断基準の一つにある網状血小板数の測定に関してはチアゾールオレンジで染色しフローサイトメーターで解析する方法と自動測定装置による I P F 測定法により差が認められ、今後この差の原因を明らかにし、診断基準にどちらを組み入れるか検討する。
- 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を再調整し、プロトコルとしての体裁を整え公開する計画を立てる。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。妊娠 I T P の管理・治療プロトコル作成への検討を開始する。
- 4) 研究班として I T P の病態研究のための血液試料の収集、治療研究としての治験や I T P に関する相談センターの設置などについて必要性和可能性を討論する。
- 5) この他難治性 I T P における抑制性 T 細胞の関与など従来通り各自の病態、治療、診断などに関する研究を継続する。

## 静脈血栓症/肺塞栓症グループ抄録および今後の研究計画

研究分担者：県西部浜松医療センター 小林隆夫  
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  
研究協力者：国立循環器病センター心臓血管内科  
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、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塞栓症の予知・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発展させ、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。分担研究者および研究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. 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子（継続、複数年：佐久間聖仁、中村真潮）
2. 入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究（継続、複数年：小林隆夫）
3. 地震とDVTとの関連についての研究（継続、複数年：榛沢和彦）
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（継続、複数年：山田典一、中村真潮）
5. ネフローゼ症候群症例における深部静脈血栓症の発生頻度調査（新規、複数年：山田典一、中村真潮）

## 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) 研究結果

現在中途解析中であり、研究結果の詳細は個々の抄録を参照のこと

# 個別研究

## 血栓傾向の分子病態解析

名古屋大学医学部 小嶋哲人

生理的凝固制御因子であるアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) の欠乏は血栓症の発症リスクファクターとなることが知られている。我々は、これまでにこれら凝固制御因子の先天性欠損症が疑われた症例において、それぞれ原因となる遺伝子変異を解析し、さらに同定した変異分子の発現実験などを通して欠損症発症の分子病態解析を行ってきた。

今年度は、AT 欠乏症がみられた 3 家系 5 症例に関して、*SERPINC1* 遺伝子を解析した結果、1 家系での発端者の男性に新規のナンセンス変異 p.Trp221X (c.663G>A: ミスマッチ PCR 産物の *Kpn*I-RFLP 解析により確認) を同定した。この変異はトロンビンとの結合部位を含む反応ループを欠失することが予想され、本症例における type I AT 欠損症の原因となることが推測された。また、発端者の娘 2 人にも AT 欠乏症を認め、各 *SERPINC1* 遺伝子解析の結果の同一変異をヘテロ接合体として検出し、彼女らの妊娠時には AT 製剤による補充療法を含めた抗血栓治療による血栓予防が必要と思われた。他の 2 症例には、我々の用いた解析法では AT 欠乏症の原因となる *SERPINC1* 遺伝子変異は検出できておらず、今後、PCR 解析法では検出できない遺伝子欠失などの存在やプロモータ領域を含めて蛋白非翻訳領域へ範囲を広げての解析が必要と思われた。

一方、PS 欠損症を疑われた 2 症例の *PROS1* 遺伝子解析で splice site 変異を同定した。一つは intron 4 splicing donor site の新規変異 c.346+1G>C で、同部には c.346+1G>A 変異がヨーロッパのグループから既に報告されている。もう一つは、intron 3 splicing acceptor site の新規変異 c.260-1G>A で、この変異は intron 3 skipping (inframe) を生じ、TSR (Thrombin sensitive Region) を欠失した変異分子を発現することが推測された。しかし、発現実験の結果は分泌障害を起こし、たとえ分泌されても  $\gamma$ -carboxylation 障害とともに Gla ドメインの構造変化を生じ、APC cofactor 活性をもたない異常分子であることが判明した。これらはいずれも、PS 欠損症の原因と思われた。

## 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

窓岩清治\*、坂田洋一 (\*発表者)

自治医科大学分子病態研究部

静脈血栓塞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のエビデンスを集積するために、全国の臨床研修医療機関を対象とした実態調査を進めている。これまでに実施した「ワルファリン使用に関するアンケート調査」から、多くの医療機関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がみられ、52.8%の施設でワルファリン療法に伴う出血症例を経験していた。これらの調査結果を踏まえて、ワルファリン療法中にみられる血栓症再発と出血症例や、併用薬剤、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することを目的に、二次調査への協力に同意した 268 施設を対象に「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」を実施した。調査対象は、協力施設において平成 21 年 4 月 1 日から 6 月 30 日までの 3 ヶ月間に静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法を施行した全症例とした。平成 21 年 7 月 31 日現在において、49 施設から 399 症例の調査票が回収されており解析を進めている。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。



## 静脈血栓症の基礎研究と医療訴訟問題解決

研究分担者 川崎富夫

社会的研究1として、2003年から大阪大学病院で運用している静脈血栓塞栓症の予防・診断・治療ガイドラインの有効性を実証してきた。このガイドラインにおいては結果をフィードバックすることになっているが、その内容を変更する必要なく現在に至っている。緩やかでやさしい予防法として作成したガイドラインが臨床的に十分対応可能であることを示すことができた。今後その概略データをまとめる。

また、社会的研究2として、静脈血栓症の予防に関して流布されているガイドラインが医療訴訟に使用される問題の解決を目指している。ガイドラインが医療水準を構成するかどうかは司法において問題となっている。結論的には、そのガイドラインが対象とするのが、医師、学会会員、専門医、医師会等、どの範囲であるのか、そしてその範囲でコンセンサスが得られているかどうかは明確である必要がある。そのため今後、これらが明確でないガイドラインは、ガイドラインとしての意味をなさないことになるであろう。だがその前提である医療コンセンサスの取り方自体が定まっていないことが現在の問題である。これに対して、日本血管外科学会誌に論文発表を行い、学会運営を通してのコンセンサス形成の実践をはかっている。

さらに基礎的研究においては、深部静脈血栓症患者と凝固第V因子欠乏症との間に密接な関係があることを見いだした。凝固因子欠乏と血栓症の発症とは、一見相反することのように見える。しかし、論理的にそのメカニズムの存在が予想され、この点を論文発表した。今後この研究をさらに発展させたい。

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の進捗状況

慶應義塾大学医学部内科 横山 健次

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諸先生の中で、現在病院勤務中と思われる315人を対象にアンケート用紙を送付した。回答締め切りは2009年9月1日、現時点で65人の先生から回答を頂いており、そのうち該当する患者を診療中との回答を頂いたのは10人である。回答締め切り期限の時点での回収率により、再度依頼の手紙を送付するか検討する予定。

#### 2型糖尿病患者のD-ダイマー測定の意義

前回の班会議において2型糖尿病患者ではD-ダイマー値がmicroangiopathyおよびmacrovascular complicationの指標となる可能性があることを報告した。今回は61歳以上の高齢2型糖尿病患者34人を対象としてさらに詳細な解析を加えた。61歳以上の患者では年齢、VWFとD-ダイマーに相関がみられ、Fbg、PAI-1とは弱い相関がみられる傾向があった。またeGFRとは逆相関がみられる傾向があったが、頸動脈IMTとは相関はみられなかった。microvascular complicationの有無でD-ダイマー値の有意差はなかったが、macrovascular complicationを有する13例では624.8 $\pm$ 128.8 ng/ml、有しない21例では472.0 $\pm$ 232.8 ng/mlとmacrovascular complicationを有する患者群で有意に高値であった(p=0.04)。また両患者群間で年齢、高血圧、高脂血症、喫煙、HbA1c、頸動脈IMT、eGFRなどの差はなく、高齢2型糖尿病患者におけるD-ダイマー高値はmacrovascular complicationの既往の指標となる可能性が示唆された。

## TTP 治療製剤としての血漿分画の検討

奈良県立医科大学 輸血部

松本雅則, ○藤村吉博

現在、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)での血漿交換療法の置換液として、新鮮凍結血漿 (FFP)が使用されている。しかし、FFP の長期使用ではアナフィラキシーなどの問題があり、感染症予防の観点からも必要な血漿分画のみを使用することが求められている。今回、TTP 治療の適正製剤を検証する目的で、FFP をクリオ沈澱(CP)と上清(CS)に分離し、それぞれの分画製剤中の ADAMTS13 と von Willebrand 因子 (VWF) の動態を解析した。また、ADAMTS13 製剤として遺伝子組み換え製剤が開発中であるが、治験にまで至っていない状況である。我々は、血漿からモノクローナル抗体を使って ADAMTS13 を精製する方法を確立したので、血漿由来 ADAMTS13 について解析した。

FFP を CP(2ml) と CS(10ml)に分離し、検討した。ADAMTS13 活性は、CS に 93%量含まれ、CP には 7%しか含まれなかった。VWF 抗原は CP に 80%量含まれ、高分子量マルチマーも CP に多く含まれた。以上のように、CS には ADAMTS13 が多く含まれ、高分子量マルチマーも少ないことから、TTP の血漿交換の置換液として有用であると考えられる。一方、CP は、高分子量マルチマーを含む VWF や fibrinogen が多く含まれ、手術時の大量出血時に有効であることが最近注目されており、CP、CS ともに有効に使用することが可能である。

血漿由来 ADAMTS13 の精製は、Disintegrin ドメインを認識する抗 ADAMTS13 モノクローナル抗体 A10 を結合させたカラムで精製し、その後 DEAE-Sepharose, Superdex200 で濃縮した。最終的に血漿の約 25,000 倍に精製した。得られた血漿由来 ADAMTS13 をトロンビンとプラスミンで切断させ、切断産物の N 末端アミノ酸を解析した。その結果、トロンビンは 4 カ所、プラスミンでは 3 カ所の切断部位が同定された。

TTP 治療には、リツキサンのような有望な治療薬が登場してきているが、急性期の治療には ADAMTS13 の補充療法が必須である。FFP を使った血漿交換療法の確立によって、TTP の致死率は劇的に改善した。今後これをさらに改善させるには、CS や ADAMTS13 製剤などの血漿分画の検討が必要であると考えられる。

## ADAMTS13-DTCS ドメインの結晶構造解析と von Willebrand 因子結合エキソサイトの同定

1 国立循環器病センター研究所

2 大阪大学、蛋白質研究所、プロテオーム物質創製研究系

宮田敏行<sup>1</sup>、秋山正志<sup>1</sup>、武田壮一<sup>1</sup>、小亀浩市<sup>1</sup>、高木淳一<sup>2</sup>

メタロプロテアーゼ ADAMTS13 は、von Willebrand 因子 (VWF) を特異的に切断し VWF 依存性の血小板凝集を制御する。ADAMTS13 活性の欠損は、超高分子量 VWF 多量体の蓄積を起し、その結果、細小血管に過剰な血小板血栓が生じ、血栓性血小板減少性紫斑病を発症させる。我々は ADAMTS13 の VWF 認識の分子機構を明らかにするために、ディスインテグリン様 (D) ドメイン、TSP1 (T) ドメイン、Cys-rich (C) ドメイン、スペーサー (S) ドメインから構成される ADAMTS13-DTCS (Arg287-Ala685) の立体構造を、X 線結晶構造解析により決定した。その結果、(1) D ドメインはディスインテグリン様の立体構造ではないこと、(2) T ドメインの立体構造はトロンボスポンジン-1 の type-1 repeat とよく一致すること、(3) アミノ酸配列の相同性は低いにもかかわらず、C ドメインは D ドメインと立体構造が相同であること、(4) S ドメインは 10 本の  $\beta$  ストランドからなる 2 層の  $\beta$  シート構造をとることが分かった。今回決定した ADAMTS13 の DTCS の構造と、既に報告されている ADAMTS1、4、5 のメタロプロテアーゼ (M) と D ドメインの立体構造を用いて、ADAMTS13-MDTCS モデルを構築した。続いて、この構造をもとに、DTCS 領域に変異を導入した 25 種の ADAMTS13-MDTCS (Ala75-Ala685) を調製し、蛍光合成基質 FRETS-VWF73 を用いて酵素活性を測定した。その結果、D、C、S 各ドメイン上に、空間的に隔たりながらも直線状に並ぶ、3 か所のエキソサイトの存在が推定された。以上の結果より、ADAMTS13 は、DTCS 領域内にある複数のエキソサイトで、ずり応力等でほどけた VWF を広範囲で認識し、VWF に対する特異的な親和性を高めていると考えられた。