

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解析

自治医科大学分子病態研究部

窓岩清治*、坂田洋一 (*発表者)

静脈血栓塞栓症 (VTE) 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 12 月 28 日現在において、38 施設 58 診療科から 678 症例 (男性 260 例、女性 418 例) の調査票が回収された。調査対象者の平均年齢は 61.8 ± 16.9 歳 (男性 61.4 ± 16.6 歳、女性 62.2 ± 17.1 歳) であり、罹患部位は深部静脈血栓症 (DVT) 単独 432 例、DVT+肺動脈血栓塞栓症 (PTE) 141 例、PTE 単独 48 例などであった。ワルファリン療法は 3.2 ± 4.8 年と長期間にわたり施行されていた。VTE の先天性危険因子として、プロテイン S 欠乏 41 例、アンチトロンビン III 欠乏 24 例、プロテイン C 欠乏 16 例であり、抗リン脂質抗体症候群 50 例、担癌症例や周術期などの後天性危険因子を有する症例が 199 例であった。ワルファリン療法施行中において 8 例に出血症状、17 例に血栓症再発の合併症がみられた。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。

凝固因子インヒビター測定の問題点と新たなベセスダ法変法の開発

1) 大阪大学医学部附属病院医療技術部

2) 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科

鳥田澄子¹、末久悦次¹、川崎富夫²

【目的】凝固因子のインヒビターの測定法として、Bethesda 法が世界で広く用いられている。しかし、この方法は反応液の pH の上昇による第Ⅷ因子活性 (FⅧ:C) の自然失活により、低力価域において偽陽性がみられるという問題がある。また、国際血栓止血学会/学術標準化委員会 (ISTH/SSC) では、Bethesda 法の変法である Nijmegen 法を推奨している。Nijmegen 法では正常血漿を緩衝化し、かつ対照混合液には FⅧ欠乏血漿もしくは加熱処理血漿を用いることで FⅧ:C の安定化を図っている。しかしながら、正常血漿の緩衝化や加熱処理の操作は煩雑であり、また FⅧ欠乏血漿の使用はコストがかかることから実用的ではなく、また施設間差も存在する。われわれは、より簡便でより低コストの Bethesda 法の変法を開発した。

【方法】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、 $FⅧ:C \text{ 残存比率}(\%) = \{(\text{検体混合液実測値}/\text{検体混合液理論値}) / (\text{対照混合液実測値}/\text{対照混合液理論値})\} \times 100$ 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常人検体について本法と Nijmegen 法を比較した。

【結果】本法における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った (mean, SD=本法: 0.032, 0.057, Nijmegen 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 Nijmegen 法より本法で抗体価は高値を示した (mean, SD=本法: 0.913, 0.752, Nijmegen 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。健常人検体での抗体価は mean, SD=本法: -0.058, 0.056, Nijmegen 法: -0.011, 0.096 であった。

【考察】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価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。また、煩雑な操作もなく、コストも最小限に抑えられており、検査室での実用化が可能であると考えられた。

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

国立循環器病センター *研究所病因部、**周産期治療部
宮田敏行*、根木玲子**、池田智明**

妊娠と関連した VTE 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。

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

特発性血栓症サブグループ 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321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、2009年12月末時点で100人の先生から回答を頂いた（回収率 31%）。そのうち該当する患者を診療中との回答を頂いたのは29人（9%）である。詳細な情報を得られた症例は162例、内訳はAT欠損症 42例（男14例、女28例）、PC欠損症 54例（男29例、女25例）、PS欠損症 55例（男23例、女31例、性別不明1例）、複数の因子欠損症が12例（男8例、女4例）であった。40歳未満で診断された症例はAT欠損症では23例、PC欠損症では22例、PS欠損症では27例、と比較的若年で診断されている症例が多かったが、60歳以上で診断された症例もAT欠損症 7例、PC欠損症 11例、PS欠損症12例と少なくなかった。1回以上静脈血栓塞栓症（VTE）を発症していた症例はAT欠損症では31例（74%）、うち17例は40歳未満で発症していた。また14例（33%）では2回以上VTEを発症していた。PC欠損症では1回以上VTEを発症していた症例は41例（76%）、うち19例は40歳未満で発症していた。また2回以上VTEを発症していた症例は7例（13%）であった。PS欠損症では1回以上VTEを発症していた症例は46例（84%）、うち21例は40歳未満で発症していた。また2回以上VTEを発症していた症例は8例（15%）であった。先天性血栓傾向がVTE発症を契機に診断されることが多いため、多くの症例で1回以上VTEを発症していたが、AT欠損症では2回以上VTEを発症していた症例が他の欠損症と比較して多い傾向がみられた。今後さらにアンケート結果の解析を加える予定である。

後天性・特発性TTPにおけるADAMTS13活性著減例と古典的5徴候で診断された症例の比較検討

奈良県立医科大学 輸血部

藤村吉博、○松本雅則

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は ADAMTS13 活性著減で診断されるようになったが、同活性非著減例でも TTP の古典的 5 徴候を認める場合があり、この場合も臨床的に TTP と診断される。TTP は比較的稀な疾患で突然発症することより、多数例を集積して解析することは困難であった。奈良医大輸血部では全国の医療機関からの依頼による ADAMTS13 解析を通じて、血栓性微小血管障害症（TMA）解析センターとして活動してきた。2008 年 12 月までに解析を終了した TMA 919 例のうち、後天性で基礎疾患のない特発性は 390 例であった（Inter Med 49:7-15, 2010）。そのうち、ADAMTS13 活性が 3%未満に著減した症例 195 例（Group A）と TTP の 5 徴候を持つ 89 例（Group B）を後天性・特発性(ai-)TTP と診断した。残りの 106 例は溶血性尿毒症症候群(HUS)であった。

ai-TTP 284 例の年齢は、8 ヶ月から 87 才まで広く分布し、60 才付近に大きなピークがあり、45 才付近にもう 1 つのピークが認められた。Group A と B を比較すると、A は発症年齢が若く、血小板数が低く、腎機能障害が軽度であった。20 才ごとの年齢別に ADAMTS13 活性著減例の比率を比較すると、20 才未満 21 例中 18 例(86%)、20~40 才未満 38/51 (75%)、40~60 才 64/85 (75%)、60 才以上 75/127 (59%) と高齢者ほど活性著減例が有意に少なかった。さらに、高齢者ほど中枢神経障害や腎障害を認める割合が高く、TTP による短期の死亡率も有意に高いことが確認された。

現在までの報告では、ADAMTS13 活性著減例は小児や高齢者には少ないとされていたが、60 才以上の症例にも 59%存在し、また 20 才未満では 86%とほとんどの症例が活性著減例であることが明らかとなった。このうち、2 才未満の 5 症例は全例活性著減例であり、今後更なる検討が必要である。

TMA 患者における VWF propeptide の測定

三重大大学院医学系研究科 臨床検査医学/血液内科

伊藤尚美、和田英夫

【背景】 ADAMTS13 測定法の開発により、thrombotic microangiopathy (TMA) の診断は著しく向上したが、ADAMTS13 が低下しない TMA の診断には種々の問題が残っている。今回は、TMA 診断における von Willbrand factor propeptide (VWF pp) 測定の有用性について検討したので報告する。

【対象、方法】 三重大学医学部附属病院にて 2006 年 2 月～2009 年 12 月までに ADAMTS13 を測定した患者 88 例を、ADAMTS13 の著明な低下を認める TMA 群 (TMA/ADAMTS13 群) : 11 例、ADAMTS13 の著明な低下を認めない TMA 群 (TMA/other 群) : 22 例、非 TMA 群 : 55 例に分け、健常人 35 例を加えて、VWF pp の測定を行った。VWF pp は GTi DIAGNOSTiCs の VWF&Propeptide assay キットを用い、ELISA 法 (サンドイッチ法) にて測定した。

【結果】 健常人群の VWF pp の中央値は 79.0U/dl であり、95%CI は 38.8U/dl～147.1U/dl であった。患者群の VWF pp {中央値 (25%tile～75%tile)} は、TMA/ADAMTS13 群 : 218.0U/dl (118.0U/dl～246.0U/dl)、TMA/other 群 : 232.0U/dl (151.0U/dl～497.0U/dl)、非 TMA 群 : 168.0U/dl (126.8U/dl～237.5U/dl) であり、健常人群と比べてそれぞれ有意に高値であった。

また、VWF pp は非 TMA 群と比べて TMA/other 群で有意に高値であった。

TMA 全群と TMA/other 群において、VWF pp は生存群と比べて死亡群で有意に高値であった。非 TMA 群においては、VWF pp は生存群と死亡群間で明らかな差を認めなかった。

TMA/other 群では、VWF pp と ADAMTS13 は逆相関を示した。

【結語】 VWF pp の測定は、特に TMA/other 群の診断に有用な可能性が示唆された。

ADAMTS13 活性部位に付随する C 末領域が VWF 切断反応に及ぼす効果について

発表者：猪狩敦子、森木隆典

ADAMTS13 は、N 末よりメタロプロテアーゼ (M)、ディスインテグリン様 (D)、TSP1-1 (T)、システインリッチ (C)、スパーサー (S)、TSP1 リピート (T2~T8)、CUB1~2 (C1, C2) ドメインにより構成される。静止系での VWF 切断反応においては、MDTCS と全長 ADAMTS13 は同等の活性を示すことが明らかとなっている。ただしフローの系においては、T2~T8 および C1, C2 の活性への関与が示されている。

我々は、T, C/S, S, T2, T3, T4, T5, T7, T8, C1, C2 を認識する 11 種類の抗 ADAMTS13 モノクローナル抗体 (化血研副島先生より供与) につき、C と S を除く各々の結合アミノ酸エピトープ配列を決定し (第 51 回アメリカ血液学会にて発表)、さらにそれぞれの ADAMTS13 活性におよぼす影響を FRETS-VWF73 を用いて検討した。

血漿 ADAMTS13 活性に関して、C/S, S を認識する抗体は中程度の抑制効果を示し、T3, T4, T5, T7, T8 を認識する抗体は軽度の抑制効果を有していた。T, T2, C1, C2 を認識する抗体は全く抑制効果を示さなかった。静止系において MDTCS と全長 ADAMTS13 が同等の活性を示すことを鑑みると、C/S, S を認識する抗体の抑制効果は予想通りであるが、S より C 末側を認識する複数の抗体が軽度ながらも抑制効果を有していたことは興味深い。これらの結果は、フローの系のみならず静止系においても、C 末領域が VWF 切断活性に影響する機能を有している可能性を示唆している。おそらく ADAMTS13 全長の構造は、C 末側のドメイン群が N 末側と近接するような立体的位置関係を呈しているのではないかと予想される。

現在、リコンビナント ADAMTS13 を用いて、C 末側を認識する抗体群の活性に及ぼす影響について検討中である。得られた情報をもとに、ADAMTS13 全長に関する立体構造モデルの構築を試みるのが目標である。

造血幹細胞移植後の vWF、ADAMTS-13 活性、その他血栓マーカーと造血幹細胞移植関連 TMA

兵庫医科大学血液内科 日笠 聡

緒言：

造血幹細胞移植関連微小血管障害（Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy：TA-TMA）は、造血幹細胞移植後の予後を左右する重大な合併症で、特発性血栓性血小板減少性紫斑病とは異なり、ADAMTS-13 活性の低下、および ADAMTS-13 に対する自己抗体が認められないことが知られている。また、TA-TMA は移植後 GVHD や感染症、薬剤性の臓器障害など TMA に類似する臨床症状が出現しやすい時期に起こるため、これらとの鑑別もしばしば困難な上、有効な治療法も確立されていない。

目的：

造血幹細胞移植後の vWF 抗原量、ADAMTS-13 活性、その他血栓マーカーを測定し、TA-TMA 発症の有無による違いを検討する。

方法：

当科で造血幹細胞移植を行った 19 例を対象とした。（AML 9 例、ALL 4 例、NHL 5 例、chronic EBV infection 1 例）造血幹細胞移植前から移植後 10 週まで週に 1 度採血し、得られた検体の vWF 抗原量、ADAMTS-13 活性、血小板由来マイクロパーティクル（PDMP）、P-selectin を ELISA で、血中内皮由来マイクロパーティクル（EMP）をフローサイトメーターで測定した。移植後 10 週以後も回復の不十分な症例においては、検体の採取と各種マーカーの測定を継続した。

結果：

対象とした 19 例のうち、1 例が TA-TMA 疑い、1 例が TA-TMA と診断された。移植経過中、TA-TMA 非発症例の vWF 抗原量は軽度増加したが、ADAMTS-13 活性は移植前から軽度低下を認め、移植経過中は大きな変化はなかった。PDMP、P-selectin、EMP は移植経過中正常コントロールとの差を認めなかった。これに比較し、TA-TMA 発症を診断した 1 例は vWF 抗原量の著増、ADAMTS-13 活性の低下、PDMP の著増を認めたが、P-selectin、EMP に関しては、非発症例と同等であった。TA-TMA 疑いの 1 例はどのマーカーも非発症例と同等であった。

考察：

移植後 ADAMTS-13 活性は軽度減少するが、内皮細胞障害によって vWF 抗原量が著増する症例では、TA-TMA を発病しやすい可能性が考えられた。また、PDMP は TA-TMA 診断に利用できる可能性が示唆された。

血小板輸血が必要であった ITP 症例の検討

西神戸医療センター 免疫血液内科 高蓋寿朗
広島国際大学 薬学部 藤村欣吾

ITP 症例に対する血小板輸血については、適応、タイミングなど血液専門医であっても判断が困難な場合も多い。特に発症時の急激な血小板減少時、慢性型の急性増悪時など、重篤な出血を予防するためにタイミングを逸することなく輸血を行うことが必要な場合もある。胃疾患に対するピロリ除菌療法が広く行われ、ITP の発症数、発症年齢、発症パターンに変化の兆しもあり、今後、このような重篤例がさらに臨床的に問題となる可能性もある。西神戸医療センターにて 2006～2007 年に入院が必要であった ITP 患者 11 例中輸血が必要であった症例は 1 例もなかったが、2008～2009 年には 8 例中 4 例に血小板輸血が必要であった。この 4 例はいずれも、比較的急速な経過で発症しており、著明な血小板減少のため、紫斑、点状出血に加えて、口腔内出血をいずれの症例でも認めた。脳出血等の重篤な出血のリスクが高いと判断し、3 例では入院当日に血小板輸血を行った。入院時に輸血をしなかった 1 例はステロイドへの反応が悪く、出血傾向が増強したため第 4 病日に輸血を行った。輸血が必要であった 4 例と、同時期に入院が必要であったその他の 4 例と比較検討し、血小板輸血の必要性、有効性について再検討したい。

難治性 ITP を対象とするトロンボポエチン受容体作動薬の海外における 使用状況

研究分担者：池田康夫

(早稲田大学理工学術院・先進理工学部 生命医科学科、教授)

研究協力者：宮川義隆

(慶應義塾大学医学部血液内科、講師)

難治性の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する新規治療薬として血小板減少症治療薬ロミプロスチムとエルトロンボパグが、2008年に米国で市販された。巨核球造血因子トロンボポエチンの受容体を刺激する両薬剤は、前治療歴がある血小板数3万/ μL 以下の難治性 ITP 患者を対象とした第3相臨床試験の結果、約8割の患者において血小板数を5万/ μL 以上に増加させることが確認されている。国内においても難治性 ITP 患者を対象とした第3相無作為化プラセボ対照比較試験が実施され、2011年には承認される見込みである。先行する米国においてはFDAの指導もあり、疾患登録プログラム (ネクサスプログラム、プロマクタケアーズ) に患者、医師、薬剤師があらかじめ登録する必要がある。一方、2009年にEUにおいてロミプロスチムが承認され、エルトロンボパグが承認待ちの段階であるが、米国と異なりEUでは処方の際に症例登録をする必要はない。2009年12月の米国血液学会総会にて、トロンボポエチン受容体作動薬の約5年間にわたる長期投与成績が報告された。長期の治療効果は安定しており、開発当初に懸念されていた骨髄線維症、急性白血病への移行はなく、一部の患者において骨髄検査で可逆的な細網線維の増加を認めるのみであり、安全性が確認された。わが国ではITPに対して骨髄生検を実施する医療機関は限られていることから、今後の検討が必要である。なお、欧米では待機手術の予定がある慢性ITP患者にエルトロンボパグを投与する臨床試験が行われていたが、腹部手術後の血栓症の多発を理由に臨床試験が2009年10月にEMAの勧告をもとに中断された。引き続き情報の収集が必要である。欧米では脾臓摘出術を医師・患者ともに避ける傾向が我が国よりも強いため、第一選択のステロイド治療が無効な場合、リツキシマブまたはトロンボポエチン受容体作動薬が処方されている。一方、我が国ではステロイド無効例の大半が脾臓摘出術を受けており、血小板増加薬の長期投与における安全性と費用対効果などを念頭におきながら難治性ITPに対する治療戦略上の位置付けを検討する必要がある。

血小板減少症の病態解明と新しい治療戦略開発を目指した基礎的研究

研究分担者：池田 康夫

(早稲田大学理工学術院・先進理工学部 生命医科学科、教授)

研究協力者：松原 由美子

(慶應義塾大学医学部 臨床検査医学)

血小板減少の原因として、血小板破壊・消費および血小板産生低下のいずれか、あるいは両方が関与している。本研究においては血小板の産生低下に注目し、巨核球分化・血小板産生の分子機序を詳細に解明することを目的とする。

前回の本会議において、(1) 造血幹細胞から *in vitro* 分化誘導にて巨核球・血小板産生を得るシステムを確立した事、(2) この血小板産生システムを応用した *in vitro* 分化誘導法により、ヒト正常皮下脂肪組織から巨核球・血小板を得た事、を報告した。脂肪組織は脂肪細胞、脂肪前駆細胞、これらの幹細胞である間葉系幹細胞など種々の細胞が存在しているため、脂肪組織中のどの細胞が血小板へ分化するかは不明であった。今回、脂肪組織中、血小板への分化能を有する細胞の同定、その血小板分化の分子機序を解明するために、細胞株を用いた検討に着手したことを報告する。

マウス脂肪前駆細胞株としてよく知られている繊維芽細胞株の 3T3L1 を分化誘導前の **starting material** として検討に用いた。細胞は巨核球・血小板への分化誘導用培地 (トロンボポエチンを含む) で約 12 日間培養した。フローサイトメトリー法を用いた検討において、CD41/CD42b を有する巨核球サイズ・血小板サイズの細胞の存在を認めた。その CD41/CD42b 細胞集団は von Willebrand factor を有していることを免疫染色により認めた。これら preliminary な実験結果は、3T3L1 が *in vitro* 分化誘導により血小板産生に至る可能性を有することを示唆していると考え、現在検討を進めている。

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

慶應義塾大学内科

○桑名正隆 西本哲也 佐藤隆司

【背景・目的】特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者において制御性 T 細胞 (Treg) の減少や機能異常が報告され、病態との関連が考えられている。これまでに、BALB/c ノードマウスに同系マウス由来 CD4⁺CD25⁻細胞を移入することで作製した Treg 欠損マウスの約 35% が持続的な自己免疫性の血小板減少を自然発症し、その血小板減少は Treg の同時移入により完全に抑制されることを報告した。そこで、この動物モデルを用いた *in vivo* 解析により ITP の病態における Treg の役割をさらに検証した。

【方法・結果】Treg 欠損マウスの作製時、移入細胞数の異なる Treg 欠損マウス (5×10^6 または 2×10^7) を作製したところ、血小板減少の発症率は移入細胞数に依存することが確認された (8% または 36%, $p < 0.05$)。さらに、Treg 欠損マウスが呈する他の自己免疫症状と血小板減少の関連を検証するため、血小板減少の有無による自己免疫性胃炎の発症率の変化を検討した。抗胃壁細胞抗体の陽性率は血小板減少の有無によって変化がなく ($p > 0.05$)、血小板減少は他の自己免疫症状とは独立して生じていることが確認された。また、CD4⁺CD25⁻細胞と Treg を同時に移入したマウスに、阻害作用を持つ抗 CTLA-4 抗体を投与することで血小板減少の発症を誘導できた (2 例/12 例)。このとき、コントロール抗体を投与した群では全例で血小板減少を認めなかった (0 例/7 例)。

【考察】Treg 欠損マウスにおける血小板減少の発症は、移入細胞中の自己血小板反応性 T 細胞が規定していると考えられた。Treg が血小板減少の発症を抑制する分子機構として CTLA-4 の関与が示唆された。

ITP の病態解析

- 1) 抗 GPVI 自己抗体による後天性 GPVI 欠損症の解析
- 2) 抗 GPIIb-IIIa 抗体のエピトープ解析

大阪大学医学部附属病院 輸血部 富山佳昭

ITP の補助診断には網状血小板測定法の標準化が必要であるが、I P F 法は簡便であるが、日差再現性に問題があること、FCM 法に比べ精度に若干の問題があることを明らかにした。

個別研究としての I T P の病態解析に関しては、以下の 2 つの課題に関して解析を行っている。

後天性 GPVI 欠損症はしばしば I T P に合併し、血漿中に抗 GPVI 抗体が証明される例が多いが、必ずしも血漿抗体が検出されるわけではない。さらに最近、先天性 GPVI 欠損症の分子病態も明らかにされた。発表者らは、新たな GPVI 欠損症を見出したが本例は血漿抗 GPVI 抗体を検出しえず、また GPVI や FcR \cdot の翻訳領域に遺伝子異常を認めなかった。興味深いことに、本例の血小板結合抗体を解析すると、抗 GPIIb-IIIa 抗体に加え抗 GPVI 抗体が検出された。本例を無治療にて経過観察していると、血小板数の回復とともに GPVI の発現の回復が観察され、後天性 GPVI 欠損症であることが明らかとなった。GPVI の回復と共に血小板結合 GPVI 抗体の減少が観察され、その関連性が示唆された。

一方、ITP における主要な自己抗体として抗 GPIIb-IIIa 抗体が知られているが、その反応性は GPIIb-IIIa 特異的であり、 $\alpha_v\beta_3$ とは結合しない。今回、マウス血小板との反応性を検討すると、ヒト血小板にくらべマウス血小板との反応性が極めて悪い抗体が存在した。さらに自己抗原エピトープを限局するため、HEK293 細胞にマウス GPIIb とヒト IIIa のキメラ蛋白を発現させ検討すると、マウス GPIIb との反応性が悪いことが明らかとなった。今後さらに種々のヒトとマウスのキメラ GPIIb 蛋白を作製し検討する予定である。

臨床個人調査票（平成 19 年度）集計による特発性血小板減少性紫斑病の 全国疫学調査

研究分担者 倉田義之 四天王寺大学人文社会学部人間福祉学科 教授

1. 研究目的

我が国における特発性血小板減少性紫斑病（以下 ITP）患者の実態を調査する。

2. 研究方法

厚生労働省より全国の ITP 患者の臨床個人調査票入力ファイルの提供を受け、解析を行った。

3. 研究結果

1) 推定新規患者数

推定新規患者数は 2,776 名（男 1,048 名、女 1,731 名）、急性型が 994 名（男 438 名、女 557 名）、慢性型が 1,637 名（男 568 名、女 1,072 名）であった。

2) 推定更新患者数

推定更新患者数は 18,994 名（男 5,710 名、女 13,289 名）、急性型が 1,615 名（男 620 名、女 995 名）、慢性型が 16,801 名（男 4,925 名、女 11,880 名）であった。

3) 年齢分布

(a) 新規急性型

男では 5 歳以下と 66-80 歳に二峰性のピーク、女では 5 歳以下、21-30 歳、51-80 歳に三峰性のピークがあった。

(b) 新規慢性型

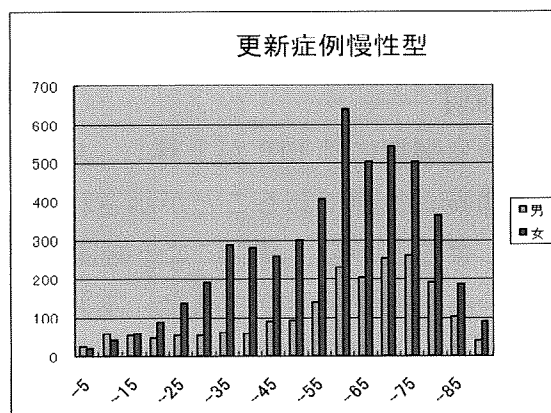
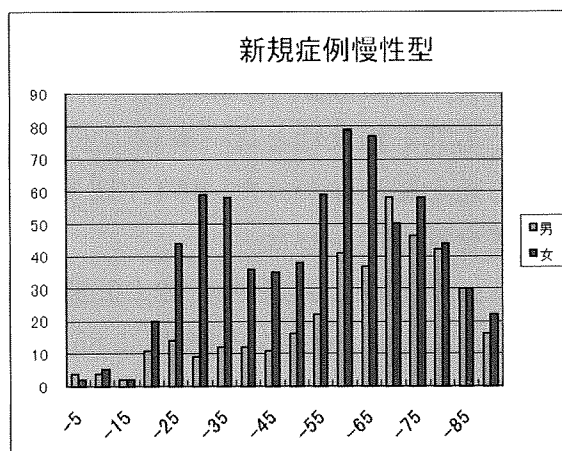
男では 56-80 歳に一つのピーク、女では 21-35 歳、56-75 歳に二峰性のピークがあった。

(c) 更新慢性型

男では 56-80 歳に一つのピーク、女では 31-40 歳に小さなピーク、56-75 歳に大きなピークがあった。

まとめ

推定新規患者数、更新患者数ともにこの数年間増減はなかった。また年齢分布も 21-40 歳よりも高齢者のほうが多いというここ数年の結果は平成 19 年度も変わらなかった。



産科領域における活性化プロテインC感受性比(APC-sr)と静脈血栓塞栓症リスク

県西部浜松医療センター 小林隆夫

浜松医科大学産婦人科 平井久也、金山尚裕

【目的】

産科領域における深部静脈血栓症(DVT)、肺血栓塞栓症(PTE)は増加傾向にある。産科DVT/PTE発症例において活性化プロテインCに対する感受性低下が観察されることから、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)の簡易迅速測定系を作成、血液凝固学的リスク判定を目的に検討した。

【方法】

浜松医科大学周産母子センターにおいて妊娠分娩管理した妊婦(N=111)、DVT/PTE発症した妊婦(N=6)、対照群として20~40歳代の非妊娠女性(N=200)についてETP測定およびETPに基づくAPC感受性の算出検討を行った。妊婦症例は分娩様式により帝王切開群(C/S群:N=58)と経膈分娩群(ND群:N=53)に分類し比較検討した。統計学的検定はStudent-Tテストを用いた。

【成績】

ETP[nM/min]の推移：非妊婦 1352 ± 209 、C/S群妊娠後期 1884 ± 343 、C/S群術後1日 1832 ± 340 、ND群妊娠後期 1766 ± 369 、ND群分娩後1日 1841 ± 434 で両群とも非妊娠女性と比べ有意に上昇した($p < 0.05$)。妊娠後期と分娩後は両群とも差を認めなかった。DVT/PTE発症症例は 1769 ± 268 で、C/S群、ND群と有意差を認めなかった。

APC-srの推移：非妊婦 1.52 ± 0.83 、C/S群妊娠後期 2.71 ± 0.94 、C/S群術後1日 3.20 ± 1.0 、ND群妊娠後期 2.85 ± 0.90 、ND群分娩後1日 3.55 ± 1.0 で両群とも非妊娠女性と比べ有意に上昇し($p < 0.05$)、産後1日目にはさらに上昇を認めた($p < 0.05$)。両群間においては産後1日目の値に有意差を認めなかった。DVT/PTE発症症例は 6.25 ± 1.4 で、非妊娠女性、C/S群、ND群と比較して著しい高値を示した。

【考察】

妊娠産褥期にはETPが上昇し、APC感受性が低下することから、非妊娠時と比べ過凝固状態であることが示された。DVT/PTE症例ではAPC-srが著しい高値を示したことから、APCによる凝固抑制系の破綻がDVT/PTE発症と密接に関連している可能性が示唆された。本測定法により前方視的にDVT/PTEリスク判定を行うことができれば、血液凝固学的指標に基づいた予防的抗凝固療法の選択が可能となることが示唆された。

岩手・宮城内陸地震 1 年後及び新潟県中越地震 5 年後の検診結果

新潟大学大学院呼吸循環外科 榛沢和彦

【岩手・宮城内陸地震 1 年後の検診結果】

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。

【新潟県中越地震 5 年後の検診結果】

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。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）に検査を行った。その結果 75 人に血栓を認めた (9.9%)。同じように下肢に不安がある方を集めて行った新潟県阿賀町で 327 人に対して行った対照地検査結果では 1.8% の DVT 頻度であったことから被災地では DVT が多いことが推測された。また検査を受けた方で震災後に脳梗塞を発症された方が 10 人おり、血栓陽性では 4 人 (5.3%)、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 ($p=0.0013$) (オッズ比 6.0)。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。したがって震災後の DVT が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。このことから震災後の避難生活による DVT は肺塞栓症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。

ネフローゼ症候群患者における深部静脈血栓症の発生頻度調査（中間報告）

山田典一、中村真潮（三重大学大学院医学系研究科循環器内科学）

【目的】欧米では周術期や周産期だけでなく、内科領域の入院患者に対する静脈血栓塞栓症予防の必要性が認識され、普及しつつあるが、本邦における内科領域入院患者における疫学的調査はほとんど行なわれていない。我々は、これまでに日本人においてもうっ血性心不全による入院患者に高頻度に深部静脈血栓が発生していることを示してきた。欧米にて内科領域の入院患者における危険因子とされているネフローゼ症候群患者で、日本人における深部静脈血栓症の発生頻度ならびにネフローゼ症候群の中での静脈血栓発生のリスクを明らかにする。

【方法】三重大学にネフローゼ症候群で入院した連続 24 例（男性 15 例、平均年齢 64.2 ± 20.4 歳）に対して、下肢静脈超音波検査（圧迫法）にて鼠径部より下腿まで血栓の有無を検索した。但し、静脈血栓塞栓症の既往、悪性疾患、下肢の麻痺、術後 3 ヶ月以内の症例は除外した。

【結果】全体では 20.8% (5/24) に深部静脈血栓症を認め、血栓は両側 1 例、左側 3 例、右側 1 例で、存在部位（重複あり）はヒラメ静脈が最も多く 5 例、腓骨静脈 1 例、後脛骨静脈 1 例、小伏在静脈 1 例であった。今後、症例数を増やし、血中アルブミン値、尿蛋白量、eGFR、下肢浮腫の程度、BMI、安静臥床の有無、ステロイド薬、抗血小板薬など投薬内容、原疾患の種類など、静脈血栓形成に関与する因子を明らかにしていく予定である。

【結論】現在のところ、中間解析で症例数は少ないが、日本人においても、ネフローゼ症候群患者では欧米と同程度の高頻度に深部静脈血栓症が発生しており、内科領域における危険因子として捉え、一次予防の徹底が必要と考えられた。

院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子

1) 国立循環器病センター心臓血管内科、2) 三重大学循環器内科、3) 齋藤病院、4) 県西部浜松医療センター
佐久間聖仁¹⁾、中村真潮²⁾、中西宣文¹⁾、山田典一²⁾、白土邦男³⁾、伊藤正明²⁾、小林隆夫⁴⁾

【目的】

静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism; VTE) の危険因子として長期臥床、活動性癌、手術、肥満などが知られている¹⁾。VTE の約半数は院外発症であるが、院外発症例に限定した危険因子については本邦ではまだ調査されていない。本研究は院外発症 VTE の危険因子を明らかにし、これまで報告されている危険因子について院外発症例と院内発症例について比較することで院外発症例の特徴を抽出することにある。

【方法】

全国医療機関へのアンケート調査により、2009年2月と3月の二ヶ月間での新規発症例を前向きに登録した。院外発症ではそれぞれの症例に対応した同性、年齢差が5才以内という条件を満たす最初の新患例も同時に登録し、コントロール症例とする matched case-control study の研究デザインとした。また、調査時期内に発症した院内発症例と比較した。

【結果】

登録総数 561 例、この内訳は院外発症が明らかなのは 230 例 (230 ペア)、院内発症は 260 例であり、71 例は発症場所が明らかでなかった。

院外発症例では女性が 140/230 (61%)、肺塞栓症 (pulmonary embolism; PE) 単独が 26 例 (11%)、深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis; DVT) 単独が 127 例 (55%)、両者を有する例が 77 例 (33%) であった。matched case-control study の解析結果は単変量解析では長期臥床、活動性癌が有意な危険因子であり、外傷・骨折は統計学的有意とまではいえなかった。最近の大手術、肥満 (body mass index>25) は有意な危険因子ではなかった。多変量解析でも長期臥床と活動性癌は有意な VTE の危険因子であった。生活習慣病との関連では糖尿病、高血圧、高脂血症は有意な危険因子ではなく、血液型との関連も認めなかった。

院内発症 VTE との比較では、院外発症例では長期臥床、最近の大手術、肥満を有する例が少ないが、活動性癌、外傷・骨折を有する頻度は同等であった。ま

た、高血圧、高脂血症は有意な危険因子ではなく、血液型との関連では院外発症例でO型が少ない傾向にあった。院内発症例ではPE単独が22例(8%)、DVT単独が184例(71%)、両者を有する例が54例(21%)であり、院外発症VTEとは異なる構成であった($p=0.001$)。女性が189/260(73%)であり、院内発症と較べ高率であった($p=0.007$)。

DVTの症状の保有率では、疼痛(院外36%、院内16%; $p<0.0001$)、色調変化(院外13%、院内5%; $p=0.002$)は院外DVT例で有意に多く、腫脹は有意差がなかった(院外55%、院内47%; $p=0.11$)。院外発症DVTでは症状を有さない例が少なかった(院外37%、院内48%; $p=0.02$)。

【まとめ】

院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子は院内発症例とは異なっていた。