

目 (1.40: 1.13-1.89) に有意に高値となったが ($p < 0.001$)、7日目以後に正常化した(図4)。また、非TMA群(184%: 160-244%)と比べて、血中VWF値はTMA群(137%: 96.0-188%)で有意 ($p < 0.001$) に低値であった(図5)。その結果、VWFpp/VWF比はTMA群(2.00: 1.74-2.67)で著しく ($p < 0.001$) 高値であった(図6)。

生存群と非生存群の比較では、術後1日目の血中ADAMTS13、VWF、VWFppならびにVWF/VWFpp比に有意な差は見られなかった(表1)。一方、術後28日目の血中ADAMTS13は、死亡例で有意に ($p < 0.05$) 低値であり、血中VWFpp値は死亡例で有意に ($p < 0.01$) 高値であった(表1)。

D. 考察

血中ADAMTS13値は術後1日で著しく低下し、術後28日までその低下は持続したことから、肝移植によりADAMTS13の分解あるいは消費が持続していることが考えられた。一方、血中VWFならびにVWFpp値は術前高値であったが、術後1日にVWF値は著しく低下し、VWFppは高値を維持した。その結果、VWFpp/VWF比は術後1日に著しく増加し、微小血栓形成などのイベントにより、VWFの消費が起こっている可能性が示唆された。さらに、肝移植後のTMA発症には、VWFの消費に伴う微小血栓形成が関与していることが示唆された。しかし、術後1日目のVWF、VWFpp、ADAMTS13値と、90日後の生命予後とは相関しなかった。一方、28日後のADAMTS13の低下とVWFppの増加は、肝移植の生命予後に相関した。この時期は、肝移植後のTMAが顕在化する時期にあたり、TMAの病態ならびに生命予後にVWFとADAMTS13が関与していることが推測される。

E. 結論

肝移植後のTMAの発症ならびに生命予後に、VWF/ならびにADAMTS13系が関与し

ている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kurita T, Onishi K, Dohi K, Takamura T, Fujimoto N, Tanigawa T, Imanaka-Yoshida K, Wada H, Nobori T, Ito M: Conventional therapy with an ACE inhibitor diminishes left ventricular dyssynchrony during the progression of heart failure. *Int J Cardiol.* 2010; 140: 48-54

2) Ikejiri M, Tsuji A, Wada H, Sakamoto Y, Nishioka J, Ota S, Yamada N, Matsumoto T, Nakatani K, Nobori T, Itoh M: Analysis three abnormal Protein S genes in a patient with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010; 125: 529-532

3) Okamoto K, Wada H, Hatada T, Uchiyama T, Kawasugi K, Mayumi T, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Asakura H, Koga S, Iba T, Maruyama I; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb Res.* 2010; 126: 74-78

4) Nakamura A, Sugimoto Y, Ohishi K, Sugawara Y, Fujieda A, Monma F, Suzuki K, Masuya M, Nakase K, Matsushima Y, Wada H, Katayama N, Nobori T: Diagnostic Value of PCR Analysis of Bacteria and Fungus from Blood in Empiric Therapy-Resistant Febrile Neutropenia. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 2030-2036

- 5) Oh D, Jang MJ, Lee SJ, Chong SY, Kang MS, Wada H: Evaluation of modified non-overt DIC criteria on the prediction of poor outcome in patients with sepsis. *Thromb Res.* 2010; 126: 18-23
- 6) Sugiyama T, Kobayashi T, Nagao K, Hatada H, Wada H, Sagawa N: Group A streptococcal toxic shock syndrome with extremely aggressive course in the third trimester. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010; 36: 852-855
- 7) Nomura H, Wada H, Mizuno T, Yamashita Y, Saito K, Kitano S, Katayama N, Yamada N, Sugiyama T, Sudo A, Usui M, Isaji S, Nobori T: Elevated Fibrin-Related Markers in Patients with Malignant Diseases Suspected of Having Thrombotic Disorders. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010; 16: 266-272
- 8) Kaneko T, Wada H, Nobori T, Yamada N, Nakamura M, Ito M: Prevention of venous thromboembolism according to the guidelines of a domestic manual. *Int J Hematol.* 2010; 91: 909-911
- 9) Hosoki K, Nakamura A, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Wada H, Nobori T, Fujisawa T: Differential activation of eosinophils by 'probiotic' *Bifidobacterium bifidum* and 'pathogenic' *Clostridium difficile*. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 152 Suppl 1: 83-9
- 10) Ito-Habe N, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M, Izuno T, Sugita M, Ikeda Y: A second national questionnaire survey of TMA. *Int J Hematol.* 2010. 92: 68-75
- 11) Ikejiri M, Wada H, Sakamoto Y, Ito N, Nishioka J, Nakatani K, Tsuji A, Yamada N, Nakamura M, Ito M, Nobori T: The association of protein S Tokushima-K196E with a risk of deep vein thrombosis. *Int J Hematol.* 2010 ; 92: 302-305
- 12) Wada H, Hatada T, Okamoto K, Uchiyama T, Kawasugi K, Mayumi T, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Okamura T, Toh CH; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. : Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC: *Am J Hematol.* 2010; 85: 691-694
- 13) Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, Sugiyama T, Yamada N, Maruyama K, Katayama N, Isaji S, Shimpo H, Kusunoki M, Nobori T: Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2011; 105: 40-44
- 14) Kanemitsu S, Shimono T, Nakamura A, Yamamoto K, Wada H, Shimpo H: Molecular diagnosis of nonaneurysmal infectious aortitis. *J Vasc Surg.* 2011 Nov 17. [Epub ahead of print]
- 15) Jinda S, Nakatani K, Nishioka J, Yasuda K, Soya Y, Hayashi A, Wada H, Nobori T. : Personalized treatment in the eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Int J Mol Med.* 2011: 27: 255-261
- 16) Ito-Habe N, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Toyoda H, Ishikawa E, Nomura

S, Komada Y, Ito M, Nobori T, Katayama N Elevated Von Willebrand factor propeptide for the diagnosis of thrombotic microangiopathy and for predicting a poor outcome. Int J Hematol. 2011; 93: 47-52

2. 学会発表 教育講演

1) 和田英夫: DIC診断に関する最新のエビデンス、第8回日本検査血液学会冬季セミナー、2010年2月20-21日

2) 和田英夫: 第三世代のフィブリン関連マーカー(SF)による血栓症の診断、第33回日本血栓止血学会学術集会、2010年4月22日-24日

3) Wada H: Guidelines for management of DIC, The 6th Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and haemostasis, Bali 10/13-16/2010

シンポジウム

1) 和田英夫、山田典一、杉山隆、池尻誠、中村真潮: 静脈血栓塞栓症における二次的血栓性素因異常の検討のための臨床研究、学術標準化委員会シンポジウム「静脈血栓塞栓症予防ガイドライン改訂の方向性と今後の課題」、第33回日本血栓止血学会学術集会、2010年4月22日-24日

2) 畑田剛、和田英夫: 日本血栓止血学会プロスペクティブスタディの解析報告、日本救急医学会ジョイントシンポジウム「DIC-診断と治療の最前線」、第33回日本血栓止血学会学術集会、2010年4月22日-24日

3) 和田英夫: DICの新しい概念と治療への展望~臨床検査部の立場から~、シンポジウム「DIC治療の新しい展開~リコモジュリン製剤の登場~」、第11回

日本検査血液学会学術集会、2010年7月24-25日、東京ビッグサイト

4) 和田英夫: 血栓症の臨床 up-to-date、シンポジウム III「血栓症高まる検査の役割」、第42回日本臨床検査自動化学会、2010年10月7日-9日、神戸国際会議場

5) 和田英夫: プロスペクティブスタディの解析結果からのDIC診断における止血系マーカーの評価、第5回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、東医会館、2010、10月30日

6) 和田英夫: 静脈血栓塞栓症におけるフィブリン関連マーカーの有用性の検討、第5回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、東医会館、2010、10月30日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許特得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

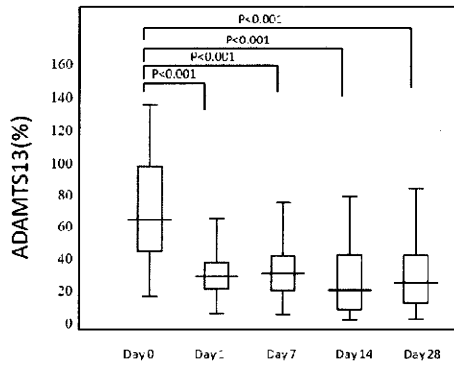


図 1 肝移植術前後の ADAMTS13 値の変動

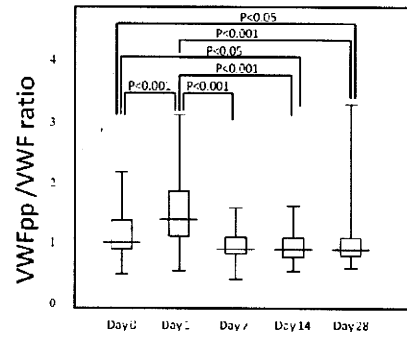


図 4 肝移植術前後の VWFpp/VWF 比の変動

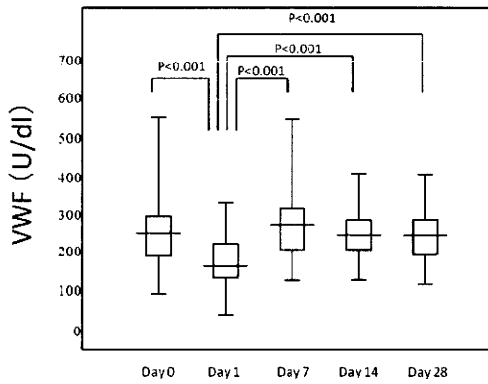


図 2 肝移植術前後の VWF 値の変動

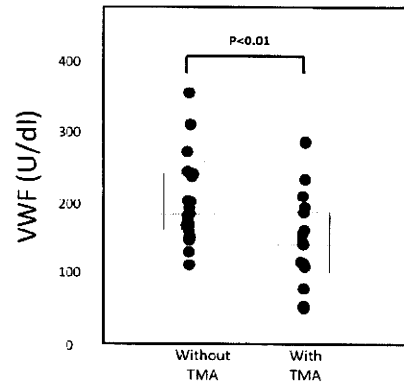


図 5 TMA 群ならびに非 TMA 群の VWF 値

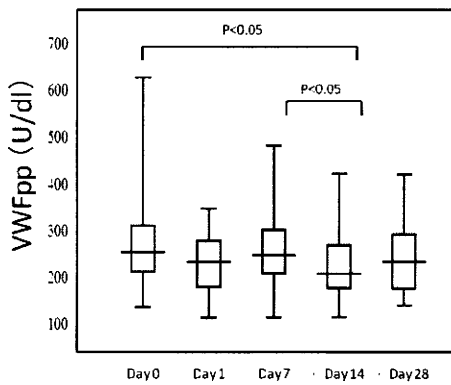


図 3 肝移植術前後の VWFpp 値の変動

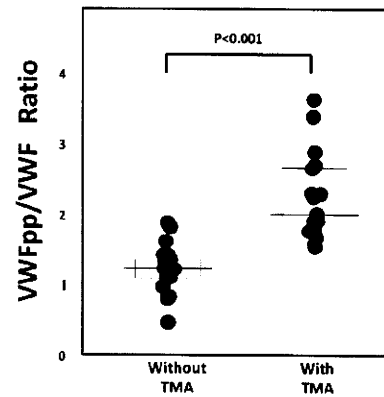


図 6 TMA 群ならびに非 TMA 群における VWF/VWFpp 比

表 1 生存群と非生存群における
ADAMTS13、VWF、VWFpp、VWF/VWFpp
比

		生存群	非生存群	
Day 1	ADAMTS13 (%)	28.8 (21.9-35.6)	35.6 (23.8-56.9)	NS
	VWF (u/dl)	170 (131-226)	164 (148-212)	NS
	VWFpp (u/dl)	236 (189-291)	238 (160-264)	NS
	VWFpp/VWF 比	1.37 (1.17-1.90)	1.58 (1.00-1.78)	NS
Day 28	ADAMTS13 (%)	31.3 (16.3-47.5)	9.4 (6.3-16.3)	P<0.05
	VWF (u/dl)	248 (189-297)	262 (224-280)	NS
	VWFpp (u/dl)	193 (163-273)	326 (257-334)	P<0.01
	VWFpp/VWF 比	0.90 (0.75-1.03)	1.00 (0.82-1.50)	NS

ADAMTS13 活性測定に用いる標準試料の調製について

研究分担者 小亀浩市 国立循環器病研究センター分子病態部 室長

研究要旨

血漿の ADAMTS13 活性を測定することは、血栓性血小板減少性紫斑病の診断を行う上で、きわめて重要である。しかしながら、その標準試料としてプール正常血漿を調製する際に、何人以上の血漿試料を混和すべきかという検討はまだなされていない。そこで今回、日本人の ADAMTS13 活性データを利用して、適する試料数を導き出した。ADAMTS13 活性には有意な性差が存在するため、プール正常血漿の調製には男女同数の血漿試料を用いるべきである。そこで、男性群および女性群からそれぞれ無作為に同数の試料を抽出して活性平均値を算出する作業を繰り返した。その結果、被検試料の活性値を研究目的で正確に決定する場合、少なくとも男女各 20 試料以上からなるプール血漿を調製すべきであり、一方、TTP 診断の指標となる検査目的の測定では、男女各 10 試料からなるプール正常血漿でも使用可能であると結論づけられた。

A. 研究目的

ADAMTS13 は von Willebrand 因子を特異的に切断する血漿プロテアーゼであり、ADAMTS13 遺伝子異常や自己抗体などによる活性損失は、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) の要因となる。したがって、血漿の ADAMTS13 活性を測定することは、TTP の診断を行う上で、きわめて重要である。しかしながら、現在、ADAMTS13 活性を U/ml などの絶対単位で表すための国際標準試料 (国際標準血漿や、精製 ADAMTS13、組換え ADAMTS13 など) は存在しないため、各施設内で確保したプール正常血漿や、市販の正常血漿などの ADAMTS13 活性を 100% とみなした相対単位が用いられている。実際のところ、国際標準血漿や ADAMTS13 標品を標準試料として入手することが可能になるまでは、プール正常血漿を使用することが実状に即している。ただし、標準試料としてプール血漿を調製する場合に、何人以上の血漿試料を混和すべきであるかという検討はまだなされていない。そこで本研究では、日本人一般住民の ADAMTS13 活性データを利用して、その答えを理論的に導き出した。

B. 研究方法

以前に、吹田市一般住民 3486 人 (男女同数) の血漿 ADAMTS13 活性を蛍光基質 FRETs-VWF73 を用いて測定し、全検体の活性平均値を 100% と設定した場合、標準偏差 (SD) 26.8%、標準誤差 0.5% であり、男性群の平均値 93.5% (SD, 24.6%) と女性群の平均値 106.5% (SD, 27.3%) に有意差 ($P < 0.0001$) が存在することを見出していた。今回、これらの試料から一定数無作為に抽出し、それらの ADAMTS13 活性の平均値を算出することで、抽出された血漿試料を実際に混和したときに得られる活性値と見なした。無作為抽出する試料数を変化させ、平均値のばらつきを分析した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理面に配慮すべき研究に該当しない。

C. 研究結果

男性群の血漿 ADAMTS13 活性平均値 93.5% と女性群の平均値 106.5% に有意差が存在することから、プール血漿の調製には男女同数の血漿試料を用いるべき

である。そこで、男性群および女性群からそれぞれ無作為に5試料ずつ、計10試料を抽出したときの活性平均値を算出し、同作業を10回繰り返したところ、活性値の10回平均値とSDはそれぞれ102.3%と11.1%であった。つまり、実際に男女各5試料、計10試料でプール正常血漿を調製する場合、20ロットに1ロットの割合で、活性値80%(=平均値-2SD)から125%(=平均値+2SD)までの範囲を逸脱する可能性が高いと推定された。さらに、無作為抽出する試料数を増やして同様に算出したところ、平均値±2SDの範囲は、男女各10試料の抽出で89~113%、男女各20試料の抽出で91~108%、男女各50試料の抽出で94~104%となった。

D. 考察

上述の結果から、解析研究等の目的で被検試料のADAMTS13活性値を再現性よくほぼ正確に決定する場合、少なくとも男女各20試料、計40試料以上からなるプール正常血漿を調製すべきであると考えられた。一方、TTP診断の指標として重要とされる低活性領域(例えば10%未満)に照準をあてるような検査目的の測定では、男女各10試料、計20試料からなるプール正常血漿でも、じゅうぶん使用可能であると考えられた。

E. 結論

ADAMTS13活性の標準試料としてのプール正常血漿は、研究目的の場合、男女各20試料以上から調製すべきであり、診断目的の場合、男女各10試料からの調製でも使用可能である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hikari Miura, Koji Hashida, Hirofumi Sudo, Yoshitaka Awa, Mika

Takarada-Iemata, Koichi Kokame, Tetsuya Takahashi, Masayasu Matsumoto, Yasuko Kitao, Osamu Hori: Deletion of Herp facilitates degradation of cytosolic proteins. *Genes Cells* 15, 843-853 (2010)

2) Yuji Shono, Chiaki Yokota, Yuji Kuge, Shinsuke Kido, Akina Harada, Koichi Kokame, Hiroyasu Inoue, Mariko Hotta, Kenji Hirata, Hideo Saji, Nagara Tamaki, Kazuo Minematsu: Gene expression associated with an enriched environment after transient focal ischemia. *Brain Res.*, In press.

3) 秋山正志, 武田壮一, 小亀浩市, 高木淳一, 宮田敏行: VWF切断酵素ADAMTS13のエキソサイト認識機構. *生化学* 82, 950-956 (2010)

2. 学会発表

1) 秋山正志, 武田壮一, 小亀浩市, 高木淳一, 宮田敏行: 立体構造にもとづくADAMTS13のドメイン間相互作用の解析. 第33回日本血栓止血学会学術集会, 鹿児島, 2010年4月.

2) Koichi Kokame: Fluorogenic and chromogenic assays of ADAMTS13 activity. The 56th Annual Scientific and Standardization Committee Meeting, Cairo, Egypt, May, 2010.

3) 樋口(江浦)由佳, 宮田敏行, 小亀浩市: 小胞体関連分解(ERAD)で機能する膜タンパク質Herpの欠損は耐糖能と虚血耐性の低下につながる. 第8回血液・血管オルビス, 東京, 2010年8月.

4) Hirofumi Sudo, Mika Takarada-Iemata, Koji Hashida, Koichi Kokame, Yasuko Kitao, Osamu Hori: Roles of ERAD molecule Herp in the

Parkinson's disease (PD) models. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経科学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 2010 年 9 月.

5) 平田健司, 久下裕司, 横田千晶, 生野雄二, 小亀浩市, 原田晃名, 半澤宏子, 河嶋秀和, 佐治英郎, 峰松一夫, 玉木長良: 脳虚血後の環境刺激による神経機能回復において proBDNF の関与は小さい. 第 22 回日本脳循環代謝学会総会, 豊中, 2010 年 11 月.

6) 樋口(江浦)由佳, 宮田敏行, 小亀浩市: 小胞体関連分解 (ERAD) 因子の発現量は臓器依存的に調節されており Derlin-3 欠損の影響を受ける. 第 83 回日本生化学会大会・第 33 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2010 年 12 月.

7) Yuka Eura, Yuji Arai, Toshiyuki Miyata, and Koichi Kokame: Derlin-1 and Derlin-2 but not Derlin-3 deficient mice were embryonic lethal. 50th ASCB Annual Meeting, Philadelphia, USA, December, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 22 年度 特発性血栓症サブグループ

グループリーダー：小嶋哲人 名古屋大学医学部 保健学科 教授

班員：坂田洋一 自治医科大学 教授

宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長

川崎富夫 大阪大学医学部 心臓血管外科 助教

横山健次 慶應義塾大学医学部 内科 講師

研究協力者：窓岩清治 自治医科大学 講師

グループ総括

研究分担者：小嶋哲人

研究要旨

本研究班における特発性血栓症サブグループ研究は、近年増加している我が国における静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、静脈血栓塞栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、エコノミークラス症候群として国民から注目される静脈血栓塞栓症の予知・予防のための対策の確立を目的とする。本年度は、「本邦における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」アンケートの結果、大半の施設において静脈血栓塞栓症予防ガイドラインに準じて用量調節ワルファリン療法が行われていたにもかかわらず出血症状や血栓症再発の合併症がみられ、「ワルファリン服用患者における PT-INR 自己測定の有効性と安全性についての検討」が計画された。また、「先天性血栓性傾向 (AT、PC、PS 欠損症) 日本人患者の実態調査」の結果、それぞれ若年で静脈血栓塞栓症を発症する例が多く、また再発の危険性も高いことが示唆された。一方、日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究として、凝固制御因子の先天性欠乏症が静脈血栓症の高リスク群であることが確認され、また、新たな血栓性素因の同定がなされた。また、凝固第 V 因子の低下が日本人における新しい深部静脈血栓塞栓症の危険因子の可能性が指摘された。その他、日本人一般住民を対象にした研究より、アテローム血栓症に関与する血小板数、ADP 凝集能とコラーゲン凝集能の個人差に影響する因子として、性・年齢・脂質量が明らかとなった。

A. 研究目的

本研究班における特発性血栓症サブグループ研究は、近年増加している我が国における静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、静脈血栓塞栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、エコノミークラス症候群として国民から注目される静脈血栓塞栓症の予知・予防のための対策の確立を目的とする。

B. 研究方法

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静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究等から構成される。

全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究

(1) 本邦における静脈血栓塞栓症に対するワルファリン使用の実態調査研究：

我が国におけるワルファリン使用の実態に関するアンケート調査結果の集計解析を行い、PT-INR 自己測定の有効性と安全性についての検討を立案した。

(2) 先天性血栓性傾向 (AT、PC、PS 欠損症) 日本人患者の実態調査：

先天性血栓傾向を有する患者での静脈血栓塞栓症の発症頻度、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の集計解析をした。

日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究

(1) 深部静脈血栓症患群 123 名と、年齢・

性一致させた 100 名のコントロール群を対象とし、凝固第 V 因子の抗原量とリン脂質結合能を測定し、比較検討を行った。

(2) 今まで原因不明であった家族内静脈血栓塞栓症発生の見られる家系において、その発症原因候補遺伝子の変異解析を行った。

その他

(1) 吹田研究での都市部地域日本人一般住民を対象に、血小板数、血小板凝集能、血清脂質量を測定し、血小板数ならびに血小板凝集能を男女別四分位 (Q1-Q4) に分類し、脂質量との関連を年齢等の調整による共分散分析を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

本研究の遺伝子解析研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行う。研究計画は、当該施設の倫理委員会で審査を受け承認を受けた上で行った。研究対象者には人権を配慮し、研究への参加は自由意思で書面にてインフォームドコンセントを得て施行。

C. 研究結果

全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究

(1) 本邦における静脈血栓塞栓症に対するワルファリン使用の実態調査研究：

アンケート調査の結果、静脈血栓塞栓症の再発、出血などの見られる例がかなりあり、自治医科大学臨床研究倫理審査委員会に「ワルファリン服用患者における PT-INR 自己測定の有効性と安全性についての検討」を申請し、平成 23 年 1 月 23 日に承認された (第臨 A10-47 号)。(添付資料 1)。

(2) 先天性血栓性傾向 (AT、PC、PS 欠損症) 日本人患者の実態調査：(添付資料 3) AT 欠損症患者は、PC 欠損症、PS 欠損症患者と比較して若年で VTE を発症する例が多く、また再発の危険性も高いことが示唆された。また静脈血栓塞栓症を発症した先天性血栓傾向を有する患者の多くでは、発症

後長期間抗凝固薬を継続している傾向がみられた。

日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究

(1) 今まで原因不明であった家族内静脈血栓塞栓症発生の見られた家系において、その発症原因候補遺伝子の変異解析を行った結果、プロトロンビンの AT 結合領域に変異を同定した。

(2) 深部静脈血栓症患者と、年齢・性一致させたコントロール群のオッズ比は、第 V 因子抗原量において 6.6、リン脂質結合能においては 7.4 となり、凝固第 V 因子低下は日本人における深部静脈血栓症の危険因子と推測された。

その他

(1) 日本人一般住民の男女共に、血小板数は年齢と負に相関した。女性では、血小板数は HDL-C と負に、LDL-C/HDL-C 比と正に相関した。また、女性での ADP 凝集能とコラーゲン凝集能は年齢と相関し、コラーゲン凝集能は LDL-C、LDL-C/HDL-C 比、non-HDL-C と相関した。

D. 考察

本邦におけるワルファリン使用の実態調査研究は、静脈血栓塞栓症の再発や出血と併用薬剤、基礎疾患や誘因などの背景因子との関連を明らかにし、個々の症例に応じたより安全なワルファリン療法へと繋げる必要がある。すなわち、簡易型 PT-INR 測定機器を導入した患者自身の測定による詳細な PT-INR 値を測定により、出血および血栓症イベントとの関わりや自己測定がイベント発症率の軽減に繋がるか否かを、臨床研究「ワルファリン服用患者における PT-INR 自己測定の有効性と安全性についての検討」を通して明らかにすることが重要であると考えられる。また、先天性血栓性傾向 (AT、PC、PS 欠損症) 日本人患者の実態調査は重要で、日本人でのエビデンスの蓄積が必要と思われた。今まで原因同定に至っていな

かった血栓症家系においてプロトロンビンのAT結合部領域に遺伝子変異を認め、凝固阻止因子の変異だけでなく凝固因子の変異でも先天性血栓性素因になることが明らかとなった。また、凝固第V因子低下は日本人における深部静脈血栓症の危険因子と推測された。また、日本人一般集団を対象にみられたADP惹起血小板凝集能とコラーゲン惹起血小板凝集能の性差（女性は男性より高値を）は欧米での研究と良く一致し、血中脂質量の変化によるものと考えられた。フラミンガム研究でも報告されているHDL-Cのコラーゲン凝集能との負の関連は、HDL-Cの抗血栓機能の一部を説明するものと思われる。

E. 結論

日本人での静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、発症原因・発症メカニズムの解明は、我が国における静脈血栓塞栓症の予知・予防のための対策の確立に重要な知見が得られると思われた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) A Suzuki, N Sanda, Y Miyawaki, Y Fujimori, T Yamada, A Takagi, T Murate, H Saito, T Kojima: Down-regulation of *PROS1* gene expression by 17 β -estradiol via estrogen receptor α (ER α)-Sp1 interaction recruiting receptor-interacting protein140 and the corepressor-HDAC3 complex. *J. Biol. Chem.* 285(18): 13444-13453, 2010.
- 2) H Okada, S Kunishima, M Hamaguchi, A Takagi, K Yamamoto, J Takamatsu, T Matsushita, H Saito, T Kojima, T Yamazaki: A novel splice site mutation in intron C of *PROS1* leads to markedly reduced mutant mRNA level, absence of

thrombin-sensitive region, and impaired secretion and cofactor activity of mutant protein S. *Thromb Res.* 125(5):e246-e250. 2010.

- 3) H Okada, Y Toyoda, A Takagi, H Saito, T Kojima, T Yamazaki: Activated protein C resistance in the Japanese population due to homozygosity for the factor V R2 haplotype. *Int J Hematol.* 91(3): 549-550, 2010.

- 4) Y Miyawaki, A Suzuki, Y Fujimori, A Takagi, T Murate, N Suzuki, A Katsumi, T Naoe, K Yamamoto, T Matsushita, J Takamatsu, T Kojima: Severe hemophilia A in a Japanese female caused by an F8-intron 22 inversion associated with skewed X chromosome inactivation. *Int J Hematol.* 92(2): 405-408, 2010.

- 5) H Ito, K Yoshida, M Murakami, K Hagiwara, N Sasaki, M Kobayashi, A Takagi, T Kojima, S Sobue, M Suzuki, K Tamiya-Koizumi, M Nakamura, Y Banno, Y Nozawa, T Murate: Heterogeneous sphingosine-1-phosphate lyase gene expression and its regulatory mechanism in human lung cancer cell lines. *Biochim Biophys Acta.* 1811: 119-128, 2011.

- 6) A Katsumi, H Kiyoi, A Abe, R Tanizaki, T Iwasaki, M Kobayashi, T Matsushita, T Senga, T Kohno, T Kojima, K Kaibuchi, M Hamaguchi, T Naoe: FLT3/ITD regulates leukaemia cell adhesion through $\alpha 4 \beta 1$ integrin and Pyk2 signaling. *Eur J Haematol.* in press.

- 7) Madoiwa, S., Tanaka, H., Nagahama, Y., Dokai, M., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Sakata, A., Yasumoto, A., Ohmori, T., Mimuro, J., Sakata, Y.: Degradation of cross-linked fibrin by leukocyte

elastase as alternative pathway for plasmin-mediated fibrinolysis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2011 Jan 12. [Epub ahead of print] in press.

8) Ohmori T, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Madoiwa S, Mimuro J, Honda S, Miyata T, Sakata Y.: Vinculin activates inside-out signaling of integrin alphaIIbb3 in Chinese hamster ovary cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 400(3) 323-328. 2010.

9) Ohmori T, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Madoiwa S, Mimuro J, Furukawa Y, Sakata Y.: Vinculin is indispensable for repopulation by hematopoietic stem cells, independent of integrin function. *J Biol Chem.* 285(41)31763-31773. 2010.

10) Ohmori, T., Madoiwa, S., Mimuro, J., Sakata, Y.: Development of platelet-directed gene modification by lentiviral vector. *Rinsho Ketsueki.* 51(8):625-31. 2010.

11) Ishiwata A, Mimuro J, Mizukami H, Kashiwakura Y, Yasumoto A, Sakata A, Ohmori T, Madoiwa S, Ono F, Shima M, Yoshioka A, Ozawa K, Sakata Y.: Mutant macaque factor IX T262A: a tool for hemophilia B gene therapy studies in macaques. *Thromb Res.* 125(6): 533-537. 2010.

12) 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. 14(3):369-376. 2010.

13) M. Mitsuguro, T. Sakata, A. Okamoto, S. Kameda, Y. Kokubo, Y. Tsutsumi, M. Sano, T. Miyata: Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Int J Hematol,* 92(3), 468-473, 2010.

14) S. Matsumoto, K. Kamide, F. Banno, N. Inoue, N. Mochizuki, Y. Kawano, T. Miyata: Impact of RGS2 deficiency on the therapeutic effect of telmisartan in angiotensin II-induced aortic aneurysm. *Hypertens Res,* 33(12), 1244-1249, 2010.

15) K. Kamide, Y. Kokubo, J. Yang, S. Takiuchi, T. Horio, S. Matsumoto, M. Banno, T. Matayoshi, H. Yasuda, Y. Miwa, F. Yoshihara, S. Nakamura, H. Nakahama, Y. Iwashima, R. Oguro, M. Ohishi, H. Rakugi, T. Okamura, T. Miyata, Y. Kawano: Association of intima-media thickening of carotid artery with genetic polymorphisms of the regulator of G-protein signaling 2 gene in patients with hypertension and in the general population, *Hypertens Res*, in press

16) S. Kameda, T. Sakata, Y. Kokubo, M. Mitsuguro, A. Okamoto, M. Sano, T. Miyata: Association of platelet aggregation with lipid levels in the Japanese population: the Suita Study, *J Atheroscler Thromb*, in press

17) 宮田敏行、川崎富夫、坂田洋一、村田 満、小嶋哲人、日本人の血栓性素因、特にプロテインS欠損症を中心に(総説)、日本産婦人科・新生児血液学会誌、第20巻2

号、印刷中

18) Suehisa E., Kawasaki T., Toku M., Hidaka Y.: Low level of factor V is associated with development of deep-vein thrombosis in Japanese patients. *Thromb Res.* 125; 128-133, 2010.

19) 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 & Technolog.* 46; 36-44, 2010.

20) Kawasaki T., Suehisa E., Toku M., Torita S., Minami M.: Effect of beraprost sodium on coagulation in peripheral arterial disease. *Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis.* 21(6); 623-625, 2010.

21) Teramoto T, Shimada K, Uchiyama S, Sugawara M, Goto Y, Yamada N, Oikawa S, Ando K, Ishizuka N, Yamazaki T, Yokoyama K., et al. Rationale, design, and baseline data of the Japanese Primary Prevention Project (JPPP)—a randomized, open-label, controlled trial of aspirin versus no aspirin in patients with multiple risk factors for vascular events. *Am Heart J* 159 : 361-369, 2010

22) Kato J, Mori T, Yokoyama K., et al. Safety and efficacy of high-dose ranimutine, cytarabine, etoposide and CY (MCVAC) regimen followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2010 (advance online publication)

23) 横山健次。【内科疾患の診断基準 病型分類・重症度】 診断メモ 血栓性血小板減少性紫斑病。内科105: 1459, 2010

24) 横山健次。【内科疾患の診断基準 病型分類・重症度】 血液 特発性血小板減少性紫斑病。内科105: 1449-1452, 2010

25) 横山健次。【炎症性疾患・免疫疾患におけるγグロブリン大量静注療法】 血液疾患におけるγグロブリン大量静注療法。炎症と免疫18: 157-161, 2010

26) 横山健次。【骨髄増殖性疾患】 骨髄増殖性疾患と血栓・止血。臨床検査54: 304-308, 2010

27) 横山健次。抗血小板薬と抗凝固薬の副作用。日本医事新報4479: 94-95, 2010

2. 学会発表

1) 宮脇由理、鈴木敦夫、藤森祐多、山田貴之、高木明、村手、鈴木明伸、勝見章、松下正、小嶋哲人: 複合的遺伝子再構成を認めた重傷血友病A症例 第33回日本血栓止血学会学術集会、鹿児島

2) 小嶋哲人: プロテインSと血栓症-日本人血栓症予防におけるプロテインS定量の意義- 第11回日本検査血液学会学術集会、東京

3) K Yokoyama, T Kojima, Y Sakata, T Kawasaki, H Tsuji, T Miyata, S Okamoto, M Murata: A survey of venous thromboembolism in Japanese patients with inherited anticoagulant deficiency. 第72回日本血液学会総会、横浜

4) A Suzuki, Y Miyawaki, J Fujita, A Maki, Y Fujimori, A Takagi, T Murate, M Teranishi, H Saito, T Kojima: A novel endoglin gene mutation associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia in a Japanese. 第72回日本血液学会総会、横浜

5) N Suzuki, N Sanda, T Mtsushita, T

Kojima, K Yamamoto, A Katsumi, K Hirashima, Y Kajimura, M Takatsu, T Naoe: A case of type 3 von Willebrand Disease who developed anaphylactic anti-VWF inhibitor. 第72回日本血液学会総会、横浜

6) T Kojima: Genetic Disorders Related to Coagulopathy Prevalent in the Far East. 6th Congress of the Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis (APSTH Bali 2010)), Bali

7) A Suzuki, Y Miyawaki, J Fujita, A Maki, Y Fujimori, A Takagi, T Murate, H Saito, T Kojima: Receptor interacting protein 140 (RIP140) mediated ERα-Spl and corepressor-HDAC3 complex association in 17β-estradiol dependent down-regulation of protein S. 第33回日本分子生物学会年会生化学会、神戸

8) 窓岩清治、小林英司、石渡彰、柏倉裕志、大森司、三室淳、坂田洋一: マイクロポルト植え込み成体血友病Aマウスを用いた持続的VIII因子刺激に対する免疫応答能の解析 第72回日本血液学会学術集会 2010.9/24-26 横浜

9) Tsukasa Ohmori, Yuji Kashiwakura, Akira Ishiwata, Seiji Madoiwa, Jun Mimuro, Yusuke Furukawa, Yoichi Sakata: Vinculin is indispensable for repopulation by hematopoietic stem cells. 第72回日本血液学会学術集会 2010.9/24-26 横浜

10) Jun Mimuro, Yoichi Sakata: Hemophilia gene therapy study with mice and non-human primates. 第72回日本血液学会学術集会 2010.9/24-26 横浜

11) 大森司、窓岩清治、三室淳、坂田洋一: レンチウイルスベクターを用いた血小板標

的遺伝子導入法の開発(シンポジウム) 第72回日本血液学会学術集会 2010.9/24-26 横浜

12) Jun Mimuro, Akira Ishiwata, Hiroaki Mizukami, Yuji Kashiwakura, Katsuhiko Takano, Tsukasa Ohmori, Seiji Madoiwa, Keiya Ozawa, Yoichi Sakata: Liver-restricted expression of the canine factor VIII gene facilitates prevention of inhibitor formation in factor VIII-deficient mice. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会 2010.7/1-3 宇都宮

13) Tsukasa Ohmori, Yuji Kashiwakura, Akira Ishiwata, Seiji Madoiwa, Eiji Akiba, Mamoru Hasegawa, Jun Mimuro, Keiya Ozawa, Yoichi Sakata: The chicken hypersensitive site-4 chromatin insulator sequence protects clonal dominance of hematopoietic stem cells transduced with a self-inactivating SIV vector in platelet-directed gene therapy. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会 2010.7/1-3 宇都宮

14) Hiroaki Mizukami, Jun Mimuro, Akira Ishiwata, Hiroya Yagi, Tsukasa Ohmori, Masashi Urabe, Akihiro Kume, Yoichi Sakata, Keiya Ozawa: Successful factor IX expression by IV administration of AAV8 vectors in macaques. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会 2010.7/1-3 宇都宮

15) Tsukasa Ohmori, Yuji Kashiwakura, Akira Ishiwata, Seiji Madoiwa, Jun Mimuro, Yoichi Sakata: Silencing of A targeted protein in platelets using A lentiviral vector delivering short hairpin RNA sequence. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会 2010.7/1-3 宇都宮

16) Akihiro Kume, Hiroya Yagi, Hiroaki

Mizukami, Masashi Urabe, Tomonori Tsukahara, Akira Ishiwata, Jun Mimuro, Seiji Madoiwa, Tsukasa Ohmori, Yoichi Sakata, Keiya Ozawa: Choice of small-sized promoter for AAV-mediated factor IX expression in skeletal muscle. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会 2010. 7/1-3 宇都宮

17) 和田英夫、畑田剛、岡本好司、内山俊正、川杉和夫、真弓俊彦、丸藤哲、久志本茂樹、関義信、窓岩清治: DIC診断における non-overt-DIC 診断基準の有用性の検討 第33回日本血栓止血学会学術集会 2010. 4/22-24 鹿児島

18) 柏倉裕志、三室淳、石渡 彰安本篤史、坂田飛鳥、大森司、窓岩清治、水上浩明、小野文子、小澤敬也、坂田洋一: 非ヒト霊長類を用いた血友病A 遺伝子治療研究に向けたヒト BDDFVIII 特異的検出法の確立 第33回日本血栓止血学会学術集会 2010. 4/22-24 鹿児島

19) 石渡彰、三室淳、水上浩明、小野文子、安本篤史、坂田飛鳥、柏倉裕志、大森司、窓岩清治、久米晃啓、保富康宏、小澤敬也、坂田洋一: 非ヒト霊長類を用いた血友病B 遺伝子治療研究: 末梢静脈投与 AAV8 ベクターによる第 IX 因子遺伝子導入 第33回日本血栓止血学会学術集会 2010. 4/22-24 鹿児島

20) 三室淳、水田耕一、川野陽一、菱川修司、浜野明栄、柏倉裕志、石渡彰、坂田飛鳥、安本篤史、大森司、窓岩清治、河原崎秀雄、坂田洋一: Impact of acute cellular rejection on biomarkers in liver transplantation 第33回日本血栓止血学会学術集会 2010. 4/22-24 鹿児島

21) 大森司、柏倉裕志、石渡彰、坂田飛鳥、安本篤史、窓岩清治、三室淳、本田繁則、宮田敏行、坂田洋一: Vinculin は巨核球分

化と integrin α IIb β 3 の活性化に関与する 第33回日本血栓止血学会学術集会 2010. 4/22-24 鹿児島

22) 土海桃子、窓岩清治、柏倉裕志、石渡彰、大森司、三室淳、坂田洋一: 肺血症における白血球エラスターゼの造血調節機構の解析 第33回日本血栓止血学会学術集会 2010. 4/22-24 鹿児島

23) 窓岩清治、大森 司、三室 淳、坂田洋一: 第5回日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC部会シンポジウム 敗血症DICにおける白血球エラスターゼによる血栓溶解の臨床的意義 2010. 10. 30 東京

24) 亀田幸花、阪田敏幸、小久保喜弘、光黒真菜、岡本 章、佐野道孝、宮田敏行、「血小板数およびコラーゲン惹起血小板凝集能レベルの上昇は、脂質パラメーターと密接に関連する」第33回日本血栓止血学会学術集会、平成22年4月22-24日、鹿児島市

25) 光黒真菜、阪田敏幸、岡本章、佐野道孝、亀田幸花、小久保喜弘、宮田敏行、「年代および性別にみた凝固・線溶系関連因子における喫煙の影響: 吹田研究」第59回日本医学検査学会、平成22年5月22-23日、神戸市

26) 宮田敏行「日本人の血栓性素因」第20回日本産婦人科・新生児血液学会、教育講演、平成22年6月25日、浜松市

27) 光黒真菜、阪田敏幸、岡本章、亀田幸花、小久保喜弘、塘義明、佐野道孝、宮田敏行、「先天性アンチトロンビン欠乏症での血栓発症における活性、抗原量測定の有用性」第15回日本病態プロテアーゼ学会学術集会、平成22年8月20-21日、吹田市

28) 光黒真菜、阪田敏幸、岡本章、亀田幸花、小久保喜弘、塘義明、佐野道孝、宮田

敏行、「アンチトロンビン欠乏症の活性/抗原量比によるフェノタイプ分類と静脈血栓症リスク」第57回日本臨床検査医学会学術集会、平成22年9月9-12日、東京都

29) 阪田敏幸, 榛沢和彦, 品田恭子, 中島孝, 岡本章, 亀田幸花, 光黒真菜, 佐野道孝, 宮田敏行、「震災時のDVT発症と血栓性素因との関連について」第13回日本栓子検出と治療学会、平成22年11月19-20日、福岡市

30) 横山健次ほか。股関節置換術(THR)施行患者における凝固線溶系の変化と静脈血栓塞栓症(VTE)発症の関連の解析。第33回日本血栓止血学会総会(2010年4月)

31) 横山健次ほか。Gray platelet syndrome患者骨髄単核球(BMNCs)由来の培養巨核球のトランスクリプトーム解析。第33回日本血栓止血学会(2010年4月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

出願番号：特願2010-289686

出願日：平成22年12月27日

発明の名称：凝固因子として作用する異常トロンビンのためのトロンビン不活化動態測定方法及び試験方法、並びに、ポリヌクレオチド(小嶋哲人)

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

添付資料1

別紙1. 自治医科大学臨床研究倫理審査委員会承認（第臨 A10-47 号）臨床研究（抜粋）

課題名	ワルファリン服用患者におけるプロトロンビン時間(PT-INR)自己測定の有効性と安全性についての検討				
研究責任者 (申請者)	所属	分子病態研究部		職名	教授
	氏名	坂田 洋一	e-mail address *****@jichi.ac.jp	担当者氏名	窓岩 清治 e-mail address *****@jichi.ac.jp

1 被験者の選定方針

心房細動、機械弁置換術後、僧帽弁狭窄症、および静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺動脈血栓塞栓症）で血栓塞栓症の予防目的でワルファリン療法を行っている本学附属病院内科外来通院患者（20-80 歳の男性および女性）

2 目標症例数

120 例

3 臨床研究の意義、目的、方法及び期間

(1) 意義

高齢化や生活習慣の変化により、心房細動（心原性脳塞栓症）、静脈血栓症（深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症）、機械弁置換術後の抗凝固療法を受けている患者は急激に増大しつつある。特にこれらの血栓症予防についてワルファリンの服用は必須であり、きめ細かなコントロールが求められる。日本心臓財団・抗血栓療法研究会の調査結果によれば、現時点で血栓塞栓症ハイリスク例に対しワルファリンを服用している割合は約 60%に過ぎず、さらに投与されていてもその効果が発揮されているとは限らない。富山・弘前・福井・山口・長崎の 5 大学の前向き臨床研究の結果では、脳梗塞の発症の頻度において、ワルファリン非服用群との差が認められなかった。すなわち、ワルファリンを服用していても十分な血栓塞栓予防効果が得られていなかったことになる。ここにワルファリン療法のモニタリングの煩雑さと相まって、その治療の困難性が認められる。欧米では抗凝固療法のモニタリングに対し、血液凝固測定装置であるコアグチェック XS “CoaguChek XS” を用いたプロトロンビン時間 (PT) 自己測定の有用性について、多くの臨床試験の結果から既に明らかになっている。欧米諸国、特にドイツにおいては患者自身によるプロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)測定が保険適応とされ、既に 15 万人以上の患者が自己測定を行っている。患者自身による頻回な測定と医師との連携により、従来の診療よりもきめ細かなワルファリン服用容量調節・服薬指導が、より安定した血栓・出血の予防をもたらした。本邦においても患者自身による PT-INR 測定が行われ、より有効かつ安全なワルファリン療法が望まれる。今回、我々は本邦における PT-INR 自己測定の保険適応を視野に入れ、ワルファリン服用患者における PT-INR 自己測定の有効性と安全性について検討する。

(2) 目的

ワルファリン服用患者に対するモニタリングとして、コアグチェックXSを用いた自己管理法を試験的に導入する。従来の管理方法と以下の点についての対照群との比較検討を行い、その有効性と安全性を検証する。

- 自治医科大学病院内科外来通院のワルファリン服用患者において、PT-INR自己測定の実施が可能かどうか。
- PT-INR値を定常的により目標値に近づけられるか。
- PT-INRを頻回に測定し、医師の指導下において出血、塞栓のイベントが軽減ないしは抑制することが可能かどうか。

(3) 方法

1)研究のデザイン

a. 対象患者

心房細動、機械弁置換術後、僧帽弁狭窄症、および静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺動脈血栓塞栓症）で血栓塞栓症の予防目的でワルファリン療法を行っている本学附属病院内科外来通院患者。

【選択基準】

20 歳から 80 歳未満までのもので性別は問わない。

心房細動、機械弁置換術後、僧帽弁狭窄症、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺動脈血栓塞栓症）、抗リン脂質抗体症候群、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症のいずれかを有するもの。

【除外基準】

認知症などで本人からのインフォームド・コンセントを受けることが困難な患者。

b. 外来受診頻度

1回/月(適宜増減)受診

c. PT-INRの測定と管理域

PT-INR測定頻度

● コアグチェック群:1週間に1度の自己測定による確認を、登録開始日から6ヶ月間実施する。
また、外来受診(1回/月(適宜増減))時に、本学附属病院内科外来においてPT-INR値の測定を実施する。また患者によるコアグチェック自己測定に際し、担当医師等から十分な説明および教育を行い、担当医により安全に実施できることが確認された後に開始する。

(外来受診日に合わせてコアグチェックXSにより自己測定を実施する。)

PT-INR自己測定に用いた使用済み穿刺針および試験紙は、本学附属病院内科外来で回収し、関連法案に従って適切に処理する。

● 対照群 :外来受診1回/月~1回/2ヶ月に、本学附属病院内科外来においてPT-INR値の測定を実施する。

d. PT-INR目標管理域

コアグチェック群

● 心房細動 ;20歳以上70歳未満,2.0~3.0;70歳以上80歳未満,1.6~2.6

● 機械弁置換患者 ;2.0~3.0

● 僧帽弁狭窄症 ;2.0~3.0

● 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症、肺動脈血栓塞栓症),1.5~2.5;抗リン脂質抗体症候群,2.0~3.5;プロテインC欠乏症,2.0~3.0;プロテインS欠乏症,2.0~3.0

e. 調査項目

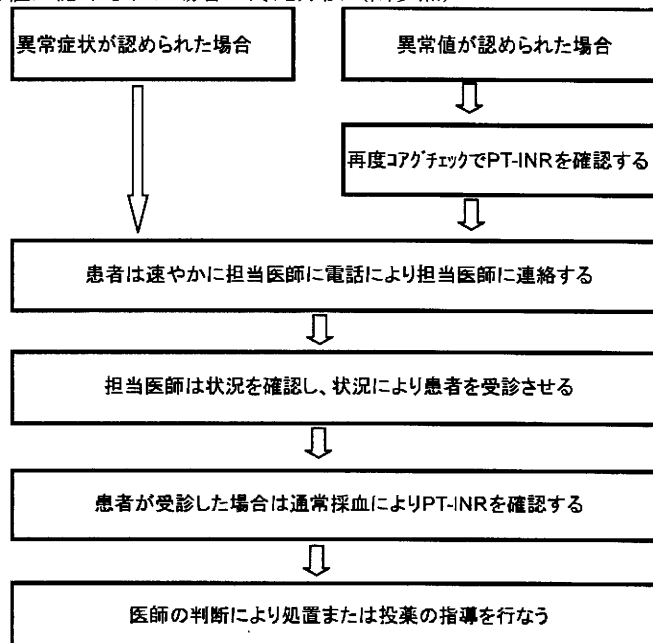
患者登録時の調査項目 ①年齢 ②性別 ③同意書取得日 ④基礎疾患の有無と種類 ⑤抗血小板薬の有無と種類 ⑥併用薬の有無と種類 ⑦血圧、心拍数 ⑧血液凝固検査:フィブリノーゲン、APTT、PT-INR、D-ダイマー ⑨肝機能 ⑩白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数

f. 観察期間中の調査項目 ①ワルファリン服用の有無と量 ②血圧、心拍数 ③PT-INR ④イベント発生の有無

g. 観察終了時

①イベント発生の有無と種類、及び日時 ②抗血小板薬の有無と種類 ③併用薬の有無と種類 ④血圧、心拍数

h. 異常症状、異常値が認められた場合の対処方法(図参照)



(4) 期間

許可されてから平成24年12月31日まで

登録期間は平成24年6月30日まで

添付資料 2-1

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
主任研究者 村田 満

「先天性血栓性傾向（アンチトロンピン [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

私もはこのたび平成 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。本調査に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、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。

2008 年〇月×日

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

村田 満（主任研究者）
小嶋 哲人
坂田 洋一
川崎 富夫
辻 肇
宮田 敏行
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

施設設名

メールアドレス（差し支えなければお教えてください）

_____@

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。