

添付資料 2-2

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) A T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回の場合は質問8に、

2回以上の場合は質問8、9にお答えください。

質問8：初回VT発症時に関して以下の質問にお答えください。

i) VT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

ii i) VT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) VT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) VT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：VT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VT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VT発症部位

ii i) 再発VT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VT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_____）

v) 再発VT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。

血栓傾向の分子病態解析研究

研究分担者：小嶋哲人 名古屋大学医学部 教授
研究協力者：高木明 名古屋大学医学部 助教
宮脇由理 名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨

これまで血栓性素因・先天性アンチトロンビン (AT)、プロテインC (PC)、プロテインS (PS) 欠損症の原因遺伝子変異を同定し、変異分子の発現実験などを通して分子病態解析を行ってきた。本年度は、今までの遺伝子解析研究で未だ原因の同定に至っていなかった遺伝性血栓症症例において、新たな候補遺伝子の変異探索解析を行なった。その結果、プロトロンビンの遺伝子変異を認め、その組換え蛋白発現実験で変異型トロンビンは野生型トロンビンに比べAT結合能が低下し、トロンビン生成試験において総トロンビン生成量は約2倍に増大、トロンビン生成終了時間は約3倍の延長を認めた。今後、さらに変異蛋白性状解析を進め、AT抵抗性検査法の開発、原因未同定症例での検索を進めて行く予定である。

A. 研究目的

生理的な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。一方、静脈血栓塞栓症173名を対象とした全国的共同研究の解析結果では、約32% (55名) に原因と思われるAT、PC、PS遺伝子変異を同定したが、残り2/3以上の症例では原因同定に至っていない。欧米人においても、1980年代の解析では家族性血栓症患者でのAT、PC、PSの遺伝子異常の同定率は高々40%と報告され、1993年に新しい血栓性素因・活性化プロテインC (APC) 抵抗性が提唱され、翌年その原因遺伝子変異FV Leiden (FV R506Q) が同定されたが、このFV Leiden変異は人種差があり日本人には認められていない。こうした現在までの日本人における先天性血栓傾向の遺伝子変異解析研究の経過を踏まえ、本年度は未だ原因の同定に至っていない日本人での遺伝性血栓症症例に

において、新たな候補遺伝子としてプロトロンビン遺伝子 (*F2*) の変異解析、すなわちアンチトロンビン (AT) 抵抗性の同定解析を行った。

B. 研究方法

発端者は13歳女性。6歳時に右下肢深部静脈血栓症発症し某病院入院。当時の凝血的検査では、AT、PC、PS等を含めて特に異常を認めず、ウロキナーゼ等にて治療後、ワルファリンの内服にて治療されていたが、転居のため名古屋大学を紹介された。家族歴として、母親も深部静脈血栓症を発症しワルファリン治療中のほか、母方に多数の血栓症発症者がいる。今回、名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもとでインフォームドコンセントを得た後、患者とその母親の白血球よりゲノムDNAを抽出し、プロトロンビン遺伝子 (*F2*) の全エクソンとイントロン境界領域および3'非翻訳領域について各領域をPCR増幅し、Direct Sequence法により塩基配列解析を行った。また、得られた変異情報より組換え型プロトロンビンの発現実験を行い、変異型と野生型とのAT結合能の違い、それぞれプロトロンビン欠乏

血漿に添加した血漿を用いた組織因子惹起トロンビン生成能の差異を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守するとともに、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て解析した。

C. 研究結果

発端者のプロトロンビン遺伝子 (F2) を解析した結果、活性化されたトロンビンでの活性ドメイン近傍のATとの結合領域に遺伝子変異を認めた。この変異はトロンビンのATとの結合に重要な塩架橋形成できず、ATによるトロンビン活性阻害が生ずることが予想された。実際、組換え蛋白の発現実験では、変異型トロンビンのAT結合能は野生型のそれより低下していた。また、プロトロンビン欠乏血漿にそれぞれ変異型あるいは野生型プロトロンビンを添加した血漿を用いた組織因子惹起トロンビン生成能 (Thrombin generation assay: TGA) 解析においては、ピーク値は変異型と野生型で同程度であったが、総トロンビン生成量 (Essential thrombin potential: ETP) は約2倍になり、トロンビン生成終了時間 (Start tail) は3倍以上の延長を認めた (図1)。

D. 考察

以前、本研究班で解析した静脈血栓塞栓症を対象とした全国的共同研究の結果では、約32%に原因と思われるAT, PC, PS遺伝子変異を同定したが、残り2/3以上の症例では原因同定に至っていなかった。欧米人においても、1980年代の解析では家族性血栓症患者でのAT, PC, PSの遺伝子異常の同定率は高々40%と報告され、1993年に新しい血栓

性素因・活性化プロテインC (APC) 抵抗性が提唱され、翌年その原因遺伝子変異 FV Leide (FV R506Q) が同定された。しかし、この FV Leiden 変異には人種差があり日本人には認められず、新たな血栓性素因・アンチトロンビン (AT) 抵抗性の日本人での同定を目指し、その候補遺伝子の変異探索解析を行う着想に至った。今回我々は、未だ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た。組換え蛋白実験では、変異型トロンビンは野生型トロンビンにくらべAT結合能が著しく低下しており、また、プロトロンビン欠乏血漿に変異型プロトロンビンを添加した血漿でのTGA解析で、トロンビン生成能の増加と活性持続延長が観察され、同定プロトロンビン遺伝子変異は本症例親子の血栓症発症要因となったものと考えられた。今後、さらにこの変異蛋白の性状解析を進めるとともに、血漿検体でのAT抵抗性検出検査法を開発し、原因未同定症例での検索を進めて行く予定である。

E. 結論

今まで原因不明であった深部静脈血栓症発症親子において、プロトロンビン遺伝子にトロンビンのAT結合部領域の変異を認めた。変異トロンビンはAT結合能が低下し、ATによる阻害を受けにくく、このプロトロンビン遺伝子変異が本症例親子での血栓症発症要因となったものと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

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.
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 隆、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 Matsushita, 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 ER α -Sp1 and corepressor-HDAC3 complex association in 17 β -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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

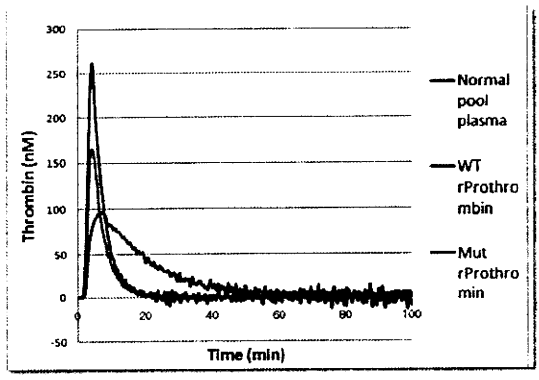
出願番号：特願2010-289686

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

2. 実用新案登録 なし。

3. その他 なし



☒ 1 Thrombin generation assay

静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法の簡易モニタリング に関する臨床研究への展開

研究分担者：坂田洋一 自治医科大学医学部分子病態研究部 教授
研究協力者：窓岩清治 自治医科大学医学部分子病態研究部 講師

研究要旨

本邦における静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法の現状と問題点を把握するために、全国の臨床研修医療機関を対象とした「静脈血栓塞栓症に対するワルファリン使用に関するアンケート調査」や、二次調査として「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。その結果、ほとんどの施設でワルファリン療法の抗凝固モニタリングとしてPT-INR値が用いられており、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。しかしながら、医療機関での測定値が治療域内と思われる例でも出血イベントや血栓症がみられた。このことは、医療機関での測定時と実際のイベント時でPT-INR値が乖離していたためか、あるいはワルファリンの用量そのものに問題がある可能性を示唆するものであると考えられた。これらを明らかにするために、簡易型PT-INR測定機器を導入して、患者自身の測定による詳細なPT-INR値を測定し、出血および血栓症イベントの関わりを検討し、これらのエビデンスの蓄積によりワルファリンの最も重要な副作用である出血予防案の作成へと研究を展開する。

A. 研究目的

平成20年度の本研究事業において実施した「ワルファリン使用に関するアンケート調査」から、ほとんど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。ところが調査施設の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。この調査では、各施設におけるワルファリン療法に伴う血栓症再発および出血症例の有無のみを把握することが主たる目的であったため、ワルファリン療法を受けている各々の症例ごとにワルファリン療法の実態や合併症を含む詳細な背景因子を明らかにすることは困難であった。そこで、本邦における静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法の現状と問題点をさらに詳細に把握するために、「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」を実施し前向きな

consecutive studyを行うとともに、簡易型プロトロンビン時間国際標準比

(PT-INR)測定機器を導入して、患者自身の測定による詳細なPT-INR値を測定し、出血および血栓症イベントの関わりを検討することとした。

B. 研究方法

対象施設は、一次調査の際に二次調査に協力する旨の同意を得た268施設で、調査期間は平成21年4月1日から6月30日までの3ヶ月間とし、調査期間内にワルファリン療法を実施している静脈血栓塞栓症症例全例（入院および外来患者）を登録用紙に記入する形式で行う前向き調査である（自治医科大学生命倫理委員会承認研究「疫08-52」）。また「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」について自治医科大学臨床研究倫理審査委員会に申請した。

C. 研究結果

38施設 58診療科から 691症例(男性 264例、女性 427例)の調査票を回収することができた。調査対象者の平均年齢は 61.8 ± 16.9 歳(男性 61.2 ± 16.8 歳、女性 62.2 ± 16.9 歳)であり、罹患部位は深部静脈血栓症(DVT)単独 439例、DVT+肺動脈血栓塞栓症(PTE) 143例、PTE単独 49例などであった。ワルファリン療法期間は平均 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た。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)。臨床試験の概略は、1)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。2) 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)本臨床研究 PT-INR 値の自己測定が、ワルファリン療法に起因する合併症の軽減に寄与するか否かを検討することである(別紙 1 参照)。

D. 考察

ほとんどの施設でワルファリン療法の抗凝固モニタリングとして PT-INR 値が用いられており、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。しかしながら、

医療機関での測定値が治療域内と思われる例でも出血イベントや血栓症がみられた。このことは、医療機関での測定時と実際のイベント時で PT-INR 値が乖離していたためか、あるいはワルファリンの用量そのものに問題がある可能性を示唆するものである。本調査結果を踏まえ、簡易型 PT-INR 測定機器を導入して、患者自身の測定による詳細な PT-INR 値を測定し、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。

E. 結論

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、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した。さらに、静脈血栓塞栓症に対する日本人に適したワルファリン療法を確立するための調査研究として、「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」申請し、自治医科大学臨床研究倫理審査委員会の承認を受けた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 原著論文

1) 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.

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

3) 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.

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

5) 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.

6) 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.

2. 学会発表

1) Kenji Yokoyama, Tetsuhito Kojima, Yoichi Sakata, Tomio Kawasaki, Hajime Tsuji, Toshiyuki Miyata, Shinichiro Okamoto, Mitsuru Murata : A survey of venous thromboembolism in Japanese patients with inherited anticoagulant deficiency 第72回日本血液学会学術集会 2010.9/24-26 横浜

2) 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：マイクロポー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

3) 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

4) 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

5) 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

6) Jun Mimuro, Akira Ishiwata, Hiroaki Mizukami, Yuji Kashiwakura, Katsuhiro 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

7) Tsukasa Ohmori, Yuji Kashiwakura, Akira Ishiwata, Seiji Madoiwa, Eiji Akiba, Mamoru Hasegawa, Jun Mimuro, Keiia 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

8) Hiroaki Mizukami, Jun Mimuro, Akira Ishiwata, Hiroya Yagi, Tsukasa Ohmori, Masashi Urabe, Akihiro Kume, Yoichi Sakata, Keiia 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

9) 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

10) Akihiro Kume, Hiroya Yagi, Hiroaki Mizukami, Masashi Urabe, Tomonori Tsukahara, Akira Ishiwata, Jun Mimuro, Seiji Madoiwa, Tsukasa Ohmori, Yoichi Sakata, Keiia 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

11) 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

12) 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

13) 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

14) 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

15) 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の活性化に關与する 第33回日本血栓止血学会学術集会 2010. 4/22-24 鹿児島

16) 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

17) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
特記事項なし。

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	担当者氏名	e-mail address
			*****@jichi.ac.jp	窓岩 清治	*****@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症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)自己測定の有効性について、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

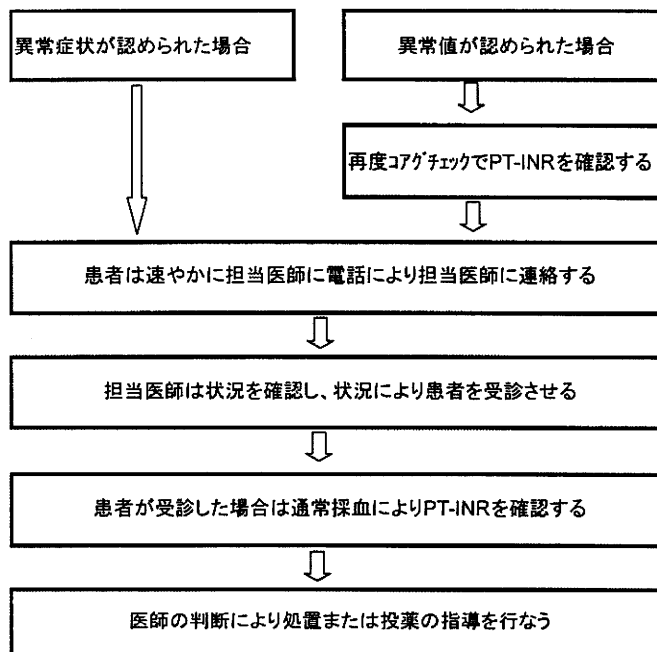
患者登録時の調査項目 ①年齢 ②性別 ③同意書取得日 ④基礎疾患の有無と種類 ⑤抗血小板薬の有無と種類 ⑥併用薬の有無と種類 ⑦血圧、心拍数 ⑧血液凝固検査:フィブリノーゲン、APTT、PT-INR、D-ダイマー ⑨肝機能 ⑩白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数

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

地域一般住民を対象とした血小板数および血小板凝集能レベルと 血中脂質量との関連

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：阪田敏幸 国立循環器病研究センター 臨床検査部 技師

佐野道孝 国立循環器病研究センター 臨床検査部 技師長

小久保喜弘 国立循環器病研究センター 予防検診部 医長

研究要旨

血小板凝集能の個人差に影響を与える因子を明らかにすることを目的とし、都市部地域一般住民で薬剤投与がなく心血管系疾患の既往のない男性 387 名、女性 550 名（年齢：40-69 歳）を対象に、血小板数、血小板凝集能、血清脂質量を測定した。その結果、血小板数、ADP 惹起血小板凝集能、コラーゲン惹起血小板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

血小板はアテローム血栓症において主要な役割を果たしている。アゴニスト惹起血小板凝集能には大きな個人差が見られる。本研究は血小板凝集能の個人差に影響を与える因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

吹田研究として行っている都市部地域一般住民を対象とした疫学研究の一環として、今回、薬剤投与がなく心血管系疾患の既往のない男性 387 名、女性 550 名（年齢：40-69 歳）を対象に、血小板数、血小板凝集能、血清脂質量（LDL-C、HDL-C、LDL-C/HDL-C 比、n-HDL-C）を測定した。血小板凝集能は ADP（ $1.7 \mu\text{M}$ ）とコラーゲン（ $1.7 \mu\text{g/ml}$ ）を惹起剤とし、透過度法による最大凝集率を測定した（PA-200、KOWA 社）。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）本研究は国立循環器

病研究センター倫理審査委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

男女共に、血小板数は年齢と負に相関した（スピアマン相関係数：男性 $r_s = -0.230$ 、女性 $r_s = -0.227$ 、 $p < 0.01$ ）。女性では、血小板数は HDL-C と負に相関し、LDL-C/HDL-C 比とは正に相関した（ $r_s = -0.135$ 、 0.119 ； $p < 0.01$ ）。女性では、ADP 凝集能とコラーゲン凝集能は年齢と相関し（ $r_s = 0.118$ 、 0.143 ； $p < 0.01$ ）、コラーゲン凝集能は LDL-C、LDL-C/HDL-C 比、non-HDL-C と相関した（ $r_s = 0.167$ 、 0.172 、 0.185 ； $p < 0.01$ ）。年齢、収縮期血圧、BMI、喫煙、飲酒で調整したあとも、女性において、血小板数と LDL-C/HDL-C 比との関係、コラーゲン凝集能と LDL-C/HDL-C 比、non-HDL-C との関係は同様であった。

D. 考察

本研究では、日本人一般集団を対象に、ADP 惹起血小板凝集能とコラーゲン惹起血小板凝集能を測定した。両血小板凝集

能に性差が見られ、女性は男性より高い値を示した。これは欧米での研究と良く一致した。血小板凝集能の性差は、血中脂質量の変化で説明できるかもしれない。本研究では、血小板凝集能は喫煙と関連を示したが、米国のフラミンガム研究ではこの関連は見られない。これは喫煙者数のちがいと考えられた。HDL-Cは血小板凝集能と負の関連を示すとの報告がある。本研究では、HDL-Cはコラーゲン凝集能と負の関連を示した。この負の関連はフラミンガム研究でも報告されている。したがって、HDL-Cの抗血栓機能の一部は血小板凝集能の低下で説明できるかもしれない。血小板凝集能が心血管イベントを予知するかは重要な点である。小規模な研究では、関連を示す報告もあるが、Northwick Park Heart研究や Caerphilly Prospective Studyでは関連を示さなかった。吹田研究では心血管イベントを追跡しているので、今後血小板凝集能とイベントの関連を検討したい。

E. 結論

日本人一般住民を対象にした研究より、血小板数、ADP 惹起血小板凝集能、コラーゲン惹起血小板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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.

3) 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

4) 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

5) 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

2. 学会発表

1) 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

2) 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

3) 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

4) 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

5) Kenji Yokoyama, Tetsuhito Kojima, Yoichi Sakata, Tomio Kawasaki, Hajime Tsuji, Toshiyuki Miyata, Shinichiro Okamoto, Mitsuru Murata 「A survey of venous thromboembolism in Japanese patients with inherited anticoagulant deficiency」第72回日本血液学会学術集会、平成22年9月24日、横浜市

6) 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

7) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 2. 実用新案登録 3. その他
なし

日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略

分担研究者：川崎富夫 大阪大学医学部 心臓血管外科 助教

研究要旨

肺血栓塞栓症の予防を完成させるためには、その戦術的要素である先端研究分野の進歩と、戦略的要素にかかわる社会分野での医療訴訟増加問題解決とを、ともに進める必要がある。前者として、凝固第V因子量の低下が深部静脈血栓症のリスクであることを初めて明らかにした。また後者として、ガイドラインに基づく医療訴訟増加問題の解決に取り組んだ。法学側が予防ガイドラインを医療水準と看做すために生じる医療訴訟が、医師の診療萎縮につながる現状がある。司法と医療の関係者からなる「医療と司法の架橋研究会」を立ち上げて検討してきた結果、個々の基本的医療行為にかかわる訴訟について、法学側が理解できるように医学側から説明する仕組みが今まで欠落していたことがわかった。

A. 研究目的

(I) 血液凝固第V因子(F-V)は分子量の違いよりF-V1とF-V2の二つのフォームで循環しているとされており、低濃度のリン脂質の存在下において、F-Va1のリン脂質に対する結合はF-Va2に比べて低く、F-Va1の活性化プロテインCによる不活化はF-Va2に比較して約1.5倍低いことが報告されている。このことは、F-Vのリン脂質に対する結合能の低下は血栓形成を導く可能性を示唆する。そこで、正常人と深部静脈血栓症患者の両群を比較して、両者の関係を検討した。

(II) 最近の医療訴訟において司法は、静脈血栓塞栓症ガイドラインを医療水準としてみなすようになっている。医療と司法の間で、ガイドラインの扱い方に大きな乖離が見られる。今や医療側が善意で作成したガイドラインが、臨床現場を訴訟への不安に陥れて、医学的原則よりも防衛的医療に傾き、医療資源の枯渇に結びついている。医療における安全と安心は、単に患者だけでなく、医療従事者にも当てはめられると考える。そこで、この問題の本質を司法側と一緒に検討した

B. 研究方法

(I) 我々はF-Vのリン脂質結合能(F-V:PL-bound)測定法を構築し、123名の深部静脈血栓症(DVT)および100名の健常人について血漿中F-V抗原量(F-V:Ag)とF-V:PL-boundの比較を実施した。

(II) 「医療と司法の架橋研究会」を2ヶ月に1度の開催し、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。

C. 研究結果

(I) F-V:AgとF-V:PL-boundの両者ともにDVT症例群で健常人群に比較し、有意に低値を示した($p < 0.05$, $p < 0.005$)。F-V:Agレベルでは123名のDVT症例の内30例(24.4%)が、またF-V:PL-boundレベルでは32例(26%)がそれぞれの測定のカットオフ値(健常人の5th percentile)以下であり、Odd比はそれぞれ6.1(95%CI:2.3-16.5)および6.7(95%CI:2.5-17.9)であった。また、DVT症例群からPS, PC, AT-III欠乏症を除いた場合、そのOdd比はF-V:Agで6.6(95%CI:2.4-18.3)およびF-V:PL-boundで7.4(95%CI:2.7-20.3)と

増加した。さらに、DVT 症例群の 21 例 (17%)、健常人群の 1 例 (1%) は両測定のカットオフ値以下であり、その Odd 比は 21.6 (95%ci:2.85-163.1) であった。DVT 症例群で 3 例 (F-V:PL-bound/ F-V:Ag 値, 22.6/117.6, 35.9/196, 48/222.2) が F-V:PL-bound 低値, F-V:Ag 高値の乖離を示した。

(II) 臨床現場における静脈血栓症予防ガイドラインの実施義務は、医学的コンセンサスに基づくと理解される。しかし法学においては、「当該地域の同様の性格をもった医療機関にも普及しており、それに従うことの (患者の) 期待が相当であるような場合」には、ガイドラインが医療水準とみなされる。患者の視点が特に強調されており、医学的判断が十分考慮されているとはいえない。

医療と司法の架橋研究会の検討結果では、医療と司法でガイドラインの認識の具体的相違点が明らかになった。その理由として、医学側が司法側に法廷以外場で十分な説明してこなかったことが大きいことがわかった。医療水準論に大きな影響を与えている未熟児網膜症姫路日赤事件について、初めて医学的立場からの論理的反論を行った (業績リスト-2 を参照)。その結果、司法側から医学とは何かについて具体的な理解を得られて、業績に一定の評価を得た (Law and practice (4), 117-144, 2010-04)。

D. 考察

(I) 深部静脈血栓症の原因として、これまで凝固制御系蛋白活性の低下と線溶系蛋白活性の低下が明らかにされてきた。今回、凝固系蛋白質自体である凝固第 V 因子のリン脂質結合能の低下が、深部静脈血栓症の原因である可能性を初めて示した。遺伝子の関与に関しては、さらに検討が必要である。

(II) 「医療と司法の架橋研究会」における検討を通じて、医と法が共同で医療訴訟問題の解決ないし解消に向かう

ことが可能であることを示すことができた。このように異なる学問分野間において、認識の統合に至る道筋を、その実践として示すことができた意義は大きい。今後は、認識統合に至るシステムの普遍的応用性の研究と、この新しい分野の学問的整備とが必要であると考えられる。

E. 結論

(I) 血漿中の F-V 量の低下、特に F-V のリン脂質結合能の低下、が深部静脈血栓症の発症に密接に関係することが明らかになった。

(II) 医療と司法のように、異分野間での認識統合を目指す上で、医療と司法の架橋研究会のアプローチ方法は有効である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2) 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 & Technolog. 46; 36-44, 2010.

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

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
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、抗凝固療法の現状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がVTEを発症する年齢、VTE発症の誘因の有無、VTE発症後どのように治療されているか、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)を送付、回収した結果を集計、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年度報告書作成時点では100人の医師(回収率31%)から回答を得ており中間解析を施行したが、その後最終的に103人の医師から回答を得た(回収率32%)。そのうち該当する患者を診療中の医師31人から症例に関する情報を得た。詳細な情報を得られた症例は183例、内訳はAT欠損症50例(男17例、女33例)、PC欠損症62例(男29例、女33例)、PS欠損症59例(男24例、女35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。40歳未満で診断された症例は、AT欠損症では10/17例(男)、20/33例(女)、PC欠損症では12/29例(男)、14/33例(女)PS欠損症では11/24例(男)、17/35例(女)であった(図1)。

AT欠損症患者では12例(男)、26例(女)でVTEの既往がありその中で8例(男)15例(女)は40歳未満で初回VTEを発症していた。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、男性患者に発症したVTEの中で、40歳未満で発症した8例中6例、40歳以降で発症した4例ではこれらの誘因はなかった。一方女性患者では40歳未満で発症した15例中6例、40歳以降で発症した11例中7例で誘因はなかった。また40歳未満で発症した患者のうち8例は、妊娠出産を契機として発症していた(表1(A))。PC欠損症患者では21例(男)、25例(女)でVTEの既往がありその中で9例(男)、12例(女)は40歳未満で初回VTEを発症していた。男性患者に発症したVTEの中で、40歳未満で発症した9例中7例、40歳以降で発症した12例中7例では誘因はなかった。一方女性患者では40歳未満で発症した12例中6例、40歳以降で発症した13例中8例で誘因はなかった。また40歳未満で発症した患者のうち3例は、妊娠出産を契機として発症してい