

た(表1(B))。PS欠損症患者では22例(男)、25例(女)でVTEの既往がありその中で10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10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4例、40歳以降で発症した13例中10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7例は、妊娠出産を契機として発症していた(表1(C))。AT欠損症、PC欠損症の診断に際しては全例でAT活性、PC活性が測定されていた。一方で、PS欠損症と診断された症例の中で20例ではPS抗原量のみが測定されており、活性は測定されていなかった。またPS欠損症患者の中で診断時にPS抗原量とPS活性が同時に測定されていた症例の多くは、活性が抗原量のほぼ1/2の値であった(図2)。AT欠損症、PC欠損症、PS欠損症はいずれも常染色体優性遺伝の疾患である。AT欠損症では31例(62%)で血縁者にも同様の患者がいることが確認されていたが、PC欠損症、PS欠損症では各々15例(24%)、21例(36%)で血縁者に同様の疾患患者がいることが確認されているのみであった。VTEを発症したAT欠損症患者12/12例(男)、22/26例(女)では現在抗凝固療法を行っており、抗凝固療法を中止した症例は妊娠出産を契機としてVTEを発症した4例のみであった。またVTEを発症したPC欠損症患者18/21例(男)、14/25例(女)、PS欠損症患者18/22例(男)、17/25例(女)では現在抗凝固療法を行っていた(表2)。VTEの再発はAT欠損症患者7例(男)、8例(女)(抗凝固療法施行中の再発は男3例、女3例)、PC欠損症患者5例(男)、3例(女)(抗凝固療法施行中の再発は男1例、女3例)、PS欠損症患者4例(男)、4例(女)(抗凝固療法施行中の再発は女1例)でみられた(表3)。

#### D. 考察

今回のアンケート調査で回答が得られた症例の多くはVTEの既往を有していた。VTEの既往を有するAT欠損症患者の過半数が、40歳未満で初回VTEを発症していたが、PC欠損症、PS欠損症患者では過半数が、40歳以降に初回VTEを発症していた。またいずれの疾患においても男性、および40歳以上の女性では先天性血栓傾向であること以外に明らかな誘因なくVTEを発症した症例が多かった。一方40歳未満の女性では妊娠、出産を契機として発症したVTEが多くみられた。先天性血栓傾向を有する患者、中でもAT欠損症では若年からVTEを発症する危険性が高く、また手術、長期臥床、悪性腫瘍などの誘因なくVTEを発症する割合が高いことが本研究の結果から明らかになった。致命的結果を招く危険性のあるVTE発症を予防するためには、できるだけ若年の間に診断することが重要であろう。さらに今回のアンケート調査からは先天性血栓傾向の診断に関する問題点も判明した。AT欠損症、PC欠損症と診断された症例では全例でAT活性、PC活性が測定されており、また抗原量も合わせて測定してtypeI、typeIIの分類が行われている症例もあった。一方でPS欠損症と診断された症例では、PS抗原量のみ、PS活性のみ、両者を測定された症例があった。先天性血栓傾向が疑われた時点でスクリーニングとして抗原量のみ測定された場合typeIIの欠損症は見過ごされてしまうことになる。従って活性、抗原量のいずれか一方のみを測定するのであれば、活性を測定することが望ましい。AT活性、PC活性の測定は保険適応となっておりスクリーニングの段階で活性が測定されるが、PS活性の測定は保険適応外であり、必ずしもスクリーニングとして測定されていない。日本人ではtypeII PS欠損症患者が多いことが知られており、保険適応の検査のみ施行した場合には多くの先天性血栓傾向

を有する患者が診断できない可能性が高い。実際本アンケート調査においても活性、抗原両者を測定された PS 欠損症の多くで活性値が抗原量の約 1/2 であり、typeII の PS 欠損症と考えられた。先天性血栓傾向の疑われる患者全例でスクリーニングとして遺伝子検査を行うのは現実的でない。従って先天性血栓傾向の確実な診断のために、PS 活性が保険適応になりスクリーニングとして測定されるようになることが必要である。またいずれの欠損症も常染色体優性遺伝の疾患であるにもかかわらず、血縁者にも同様の患者がいる症例は AT 欠損症で 62%、PC 欠損症、PS 欠損症では 30%前後であった。先天性血栓傾向を疑った時点で家族歴の有無は当然確認されていると思われるが、VTE の既往がない家族の因子の測定、さらに遺伝子解析を行うのは必ずしも容易ではない。しかし若年者から VTE を発症する危険があり、一方で 40 歳以降になってから初回の VTE を発症する症例も少なくないことを考慮すると、プライバシーへの配慮、十分な説明が必要であるが、VTE の既往の有無に関わらず両親、兄弟、子供に関しては因子の測定を考慮すべきであろう。特に VTE 発症率が高い AT 欠損症患者が両親ないし兄弟にいる妊娠可能な女性に関しては、妊娠前に AT 欠損症であるか否かを診断することのメリットは大きいと思われる。VTE 発症後多くの患者は現在も抗凝固療法を施行中であった。特に AT 欠損症では男性は全例、女性も妊娠、出産を契機に発症した症例を除いて、VTE 発症の誘因の有無に関わらず現在も抗凝固療法を施行中であった。抗凝固療法施行中に 2 回目の VTE を発症した症例が 11 例、一方抗凝固療法中止後に 2 回目の VTE を発症した症例が 20 例、と抗凝固療法中止後再発する症例が多い傾向があることを考慮すると、1 回 VTE を発症した先天性血栓傾向の症例では重篤な出血などの副作用がない限り、終生抗凝固療法を

継続することを考慮すべきであろう。ただし抗凝固療法施行中にも関わらず妊娠出産が誘因となり VTE を発症した症例が AT 欠損症 2 例、PC 欠損症 2 例報告されており、妊娠出産を誘因とする VTE 発症の予防、発症例のその後の管理に関しては更なる検討が必要である。今回のアンケート調査は現在医療機関に通院中の患者を対象としたものである。VTE の既往のない患者、現在抗凝固療法をうけていない患者は継続的に医療機関に通院していない可能性が高く、そのような患者の多くは今回のアンケート調査の対象とはなっていないと考えられる。従って本アンケート調査の結果は必ずしも先天性血栓傾向を有する患者全体を反映するものではない。しかし VTE を発症した先天性血栓傾向を有する患者に関していくつかのことが明らかになり、今後の診療に重要な情報がもたらされた。今後症例登録システムを構築して、前向きに患者の経過をみて VTE 発症頻度、VTE 発症の危険因子を明らかにすることが望まれる。

#### E. 結論

アンケート調査を行うことにより、先天性血栓傾向日本人患者の実態を明らかにした。先天性血栓傾向を有する患者、中でも AT 欠損症患者では初回の VTE を若年で発症する傾向があった。また VTE 発症後は抗凝固療法を継続されている症例が多かった。今後さらに前向きの研究を行い、VTE 発症頻度を明らかにすることが望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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

2) 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)

3) 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

4) 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

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

6) 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

7) 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) 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)

2) 横山健次ほか。Gray platelet syndrome 患者骨髄単核球(BMMNCs)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)

3) Yokoyama K, et al. A survey of venous thromboembolism in Japanese patients with inherited anticoagulant deficiency. 第72回日本血液学会総会(2010年9月)

図表の説明

表 1 初回 VTE 発症時年齢

- (A) 上段 AT 欠損症男性
- 下段 AT 欠損症女性
- (B) 上段 PC 欠損症男性
- 下段 PC 欠損症女性
- (C) 上段 PS 欠損症男性
- 下段 PS 欠損症女性

表 2 VTE 発症患者の抗凝固療法の現状

表 3 2 回目の VTE を発症した症例

図 1 先天性血栓傾向診断時年齢

- (A) AT 欠損症
- (B) PC 欠損症
- (C) PS 欠損症

図 2

PS 抗原量と PS 活性

表 1(A)

初回 VTE 発症年齢	誘因無	誘因有
0-9	0	0
10-19	4	1
20-29	2	1
30-39	0	0
計	6	2
-----		
40-49	0	0
50-59	3	0
60-	1	0
計	4	0
-----		
総計	10	2

初回 VTE 発症年齢	誘因無	誘因有 (妊娠、出産)
0-9	0	0
10-19	3	1
20-29	1	3 (3)
30-39	2	5 (5)
計	6	9 (8)
-----		
40-49	1	2
50-59	4	0
60-	2	2
計	7	4 (0)
-----		
総計	13	13 (8)

表 1(B)

初回 VTE 発症年齢	誘因無	誘因有
0-9	0	0
10-19	1	0
20-29	2	2
30-39	4	0
計	7	2
40-49	2	1
50-59	2	3
60-	3	1
計	7	5
総計	14	7

初回 VTE 発症年齢	誘因無	誘因有 (妊娠、出産)
0-9	0	0
10-19	0	0
20-29	2	4 (2)
30-39	4	2 (1)
計	6	6 (3)
40-49	4	0
50-59	1	2
60-	3	3
計	8	5 (0)
総計	14	11 (3)

表 1(C)

初回 VTE 発症年齢	誘因無	誘因有
0-9	1	0
10-19	0	2
20-29	2	0
30-39	4	1
計	7	3
-----		
40-49	3	3
50-59	2	0
60-	2	2
計	7	5
-----		
総計	14	8

初回 VTE 発症年齢	誘因無	誘因有 (妊娠、出産)
0-9	0	0
10-19	0	0
20-29	1	5 (4)
30-39	3	3 (3)
計	4	8 (7)
-----		
40-49	3	0
50-59	0	1
60-	7	2
計	10	3 (0)
-----		
総計	14	11 (7)

表 2

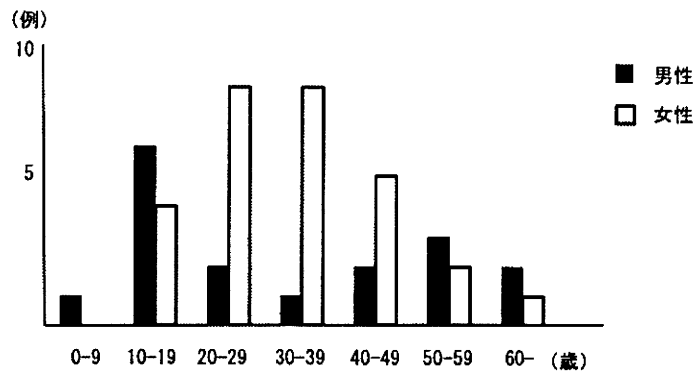
	内服中	誘因有 (妊娠・出産)	誘因無	内服無	誘因有 (妊娠・出産)	誘因無
AT欠損症男性12例	12 (100%)	2	10	0	0	0
AT欠損症女性26例	22 (85%)	9 (4)	13	4	4 (4)	0
-----						
PC欠損症男性21例	18 (86%)	6	12	3	1	2
PC欠損症女性25例	14 (56%)	5 (2)	9	11	6 (1)	5
-----						
PS欠損症男性22例	18 (82%)	6	12	4	2	2
PS欠損症女性25例	17 (68%)	6 (1)	11	8	5 (5)	3



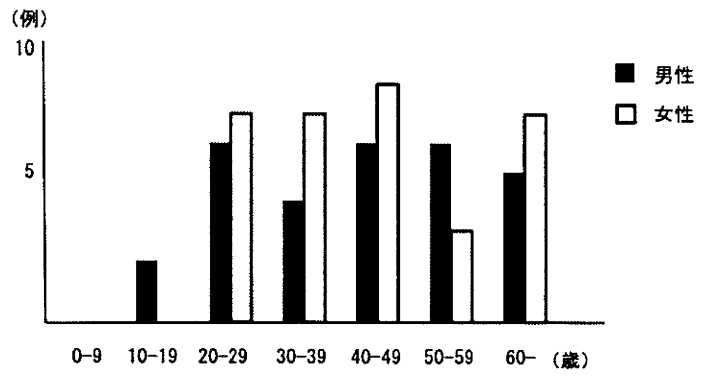
表 3

	抗凝固療法 施行中	誘因有 (妊娠・出産)	誘因無	抗凝固療法 無	誘因有 (妊娠・出産)	誘因無
AT欠損症男性7例	3	0	3	4	0	4
AT欠損症女性8例	3	2(1)	1	5	2(1)	3
-----						
PC欠損症男性5例	1	0	1	4	0	4
PC欠損症女性3例	3	2(1)	1	0	0	0
-----						
PS欠損症男性4例	0	0	0	4	0	4
PS欠損症女性4例	1	0	1	3	1(1)	2

図 1(A)



(B)



(C)

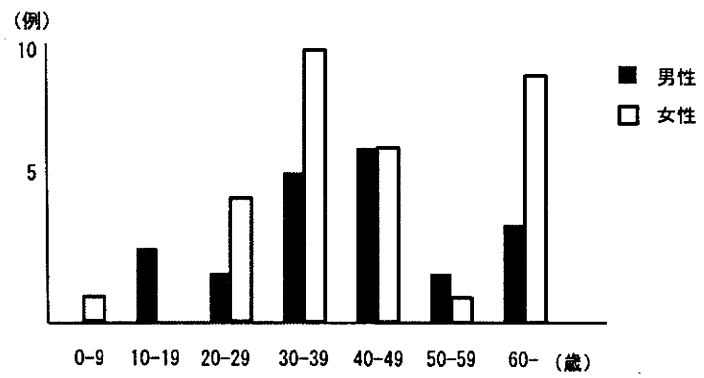
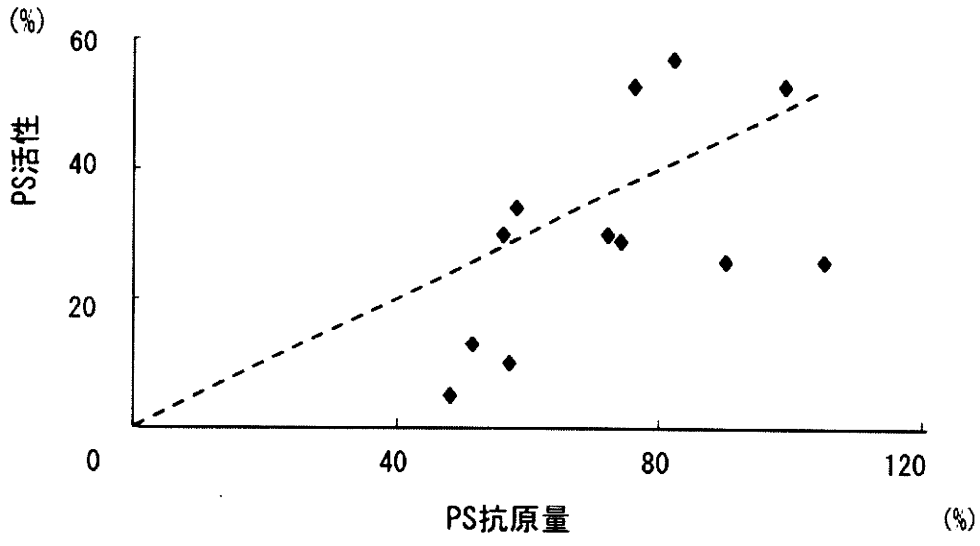


图 2



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  
研究代表者 村田 満

「先天性血栓性傾向（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」 へのご協力をお願い

私どもはこのたび平成21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ます。本調査を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。つきましては誠にご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、**2009年9月1日**までに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。  
なお本研究についてお問い合わせがございましたら、慶應義塾大学医学部内科 横山健次（e-mail:[keyokoya@sc.itc.keio.ac.jp](mailto:keyokoya@sc.itc.keio.ac.jp)）あてにご連絡ください。

2009年4月16日

慶應義塾大学医学部中央臨床検査部	村田 満（研究代表者）
名古屋大学医学部保健学科	小嶋 哲人
自治医科大学分子病態治療研究センター	坂田 洋一
大阪大学医学部心臓血管外科	川崎 富夫
京都府立医科大学輸血細胞医療部	辻 肇
国立循環器病センター研究所病因部	宮田 敏行
慶應義塾大学医学部内科	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 \_\_\_\_\_

貴施設名 \_\_\_\_\_

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。

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) AT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回のみの方は質問8に、

2回以上の方は質問8、9にお答えください。

**質問8**：初回VTE発症時に関して以下の質問にお答えください。

i) VTE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\_\_\_\_\_

iii) VTE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) VTE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) VTE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**：VTE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VTE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VTE発症部位\_\_\_\_\_

iii) 再発VTE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VTE発症時ワルファリン投与中でしたか。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VTE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。

## 平成 22 年度 静脈血栓症/肺塞栓症サブグループ

研究分担者：小林隆夫 県西部浜松医療センター 院長

榛沢和彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科 助教

研究協力者：佐久間聖仁 国立循環器病センター

中村真潮 三重大学大学院

山田典一 三重大学大学院



## グループ総括

研究分担者：小林隆夫

### 研究要旨

**1) 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:** 県西部浜松医療センター入院患者で、帝王切開 (5 例)、外科悪性腫瘍 (15 例)、整形外科下肢手術 (12 例) の計 32 例で内因性トロンビン産生能(ETP)に基づく活性化プロテインC感受性比(APC-sr)を測定し、後天性APC抵抗性の状態を把握することによって静脈血栓塞栓症予知スクリーニング法が確立できるか検討した。術前・術後の超音波検査にてDVT症例なかったため現時点では明確な結論は出ていない。現在判明していることとして、i) 帝王切開妊産婦では術前術後ともETPとAPC-srはともに高い。ii) 悪性腫瘍患者では術前のETPとAPC-srはやや高く、術後3-4日目にかけて増加した。iii) 整形外科患者では術前のETPとAPC-srはほぼ正常であるものの術後に増加し、4日目に最大となった。iv) APC-srとPS抗原(活性)の間には負の相関がみられ、APC-srの増加はPSの減少との関連性が示唆された。v) 予防的抗凝固薬投与中はETPとAPC-srともに抑制される。すなわち、血栓が形成されにくくなることなどが判明した。今後本測定法により前方視的にVTE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る。

**2) 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子—検診症例との比較:** 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。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検診症例も同時に登録し、コントロール症例とした。住民検診症例とのペアが作れた161ペアのmatched case-controlから危険因子を評価した。単変量解析では長期臥床、活動性癌、最近の大手術、骨折・外傷が有意な危険因子であった(全て $P < 0.0001$ )。肥満(body mass index $>25$ )はVTEで少なかったが( $P=0.01$ )、活動性癌でBMIが有意に低く、また、高齢者ほどmatched pairsが得られなかった。生活習慣病との関連では糖尿病、高脂血症は有意な危険因子ではなく、高血圧はVTEで少ない傾向にあった( $P=0.09$ )。血液型ではA型が多く( $P=0.02$ )、O型で少なかった( $P=0.02$ )。

**3) 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:** 内科領域の入院患者におけるVTEの発生頻度を明らかにするため、ネフローゼ症候群症例に関して調査した。三重大学附属病院に入院したネフローゼ症候群53例に対して、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ところ、24.5%(13/53)にDVTを認めた(両側7例、左側のみ4例、右側のみ2例、後脛骨静脈3例、腓骨静脈4例、ヒラメ静脈12例(重複あり))。高齢者に有意に多く、ワルファリン服用例にはみられなかった。本邦でもネフローゼ症候群による入院患者(特に高齢者)では高率にDVTが認められ、欧米同様、内科領域の危険因子となりうる。今後の予防措置の必要性が示唆された。

**4) 震災後の深部静脈血栓症についての検討:** 新潟県中越地震と中越沖地震および岩手・宮城内陸地震被災者

に広報、マスコミを通じて呼びかける検診の形で行った。検診ではエコー検査で下腿静脈の血栓の有無を調べ、ヒラメ静脈最大径を測定した。これらの震災被災者の検診結果から、DVTは震災後に発生すると遷延することが確認され、6年以上も影響が残っている。また中越地震、中越沖地震の両者の被災者においてDVTは高血圧既往または検診時に測定した血圧が高い方で有意に多いことから、震災時において高血圧や血圧が高い傾向（白衣高血圧など）がある方ではDVTにより注意する必要があると考えられた。震災後のDVTは無症状または症状が軽いことから治療されずに放置されることが多く、そのために慢性化し遷延することが多い。震災被災者のDVTでは無症状のPEが多く認められることから、震災後のDVTは無症状ではあるが二次的健康被害の原因になる可能性があり、予防と治療が必要である。

#### A. 研究目的

深部静脈血栓症 (DVT) / 肺塞栓症 (PE) は、欧米では3大循環器疾患に数えられる非常に頻度の高い疾患であり、特に手術後や出産後、骨折後、あるいは急性内科疾患の入院患者に多発して不幸な転帰をとる。一方、わが国においては発生頻度の少ない疾患としてこれまで重要視されて来なかったが、生活習慣の欧米化や社会の高齢化、さらには手術を含めた医療処置の複雑化に伴い、その発生数は急激に増加している。この結果、本症は入院患者の突然死の原因として、医療界ばかりでなく社会的にも非常に注目を集める疾患となっている。本疾患はまた、エコノミークラス症候群（旅行者血栓症）として広く一般にも知られ、平成16年10月の新潟中越地震の被災者、特に車中泊をされている方々にPEが多発し、「日本人には肺塞栓症は多くない」という従来の認識を覆す極めて高い頻度で発生している。本研究ではわが国において様々な状況下で発症する本疾患の現況を調査し、「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。

#### B. 研究方法

上記目的達成のため静脈血栓症/肺塞栓症グループでは平成17年から平成19年までの3年間に、産婦人科領域の静脈血栓塞栓症 (VTE) 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、新潟県中越地震における肺塞栓症/深部静脈血栓症の追跡調査に関する研究、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った。平成20年度以降は地震後の静脈血栓塞栓症に関する調査研究（複数年：榛沢和彦）を継続発展させるとともに、新たに活性化プロテインC感受性比 (APC-sr) を用いた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（複数年：小林隆夫）、院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子（複数年：佐久間聖仁、中村真潮）、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（複数年：山田典一、中村真潮）を開始した。

（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り、各参加施設の倫理委員会の承認を得た後に実施された。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た。また、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に最大限の配慮と対策を講じている。

### C. 研究結果

#### 1) 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：県西部浜松医療センター入院患者で、帝王切開

(5例)、外科悪性腫瘍(15例)、整形外科下肢手術(12例)の計32例で検討した。術前・術後のいずれにおいても超音波検査にてDVT症例なかったため、カットオフ値の算定はできなかった。i) 帝王切開例では、ETPは術前が $1969 \pm 279$ と高く、術後やや減少した。APC-srは術前が $1.94 \pm 0.42$ と高く、術後も高値を持続した。D-dimerは術前が $2.5 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ と高値であり、術後も増加したが、3日目がピークであった。フィブリンモノマー複合体(SF)も術前が $22.9 \pm 17.4 \mu\text{g/ml}$ と高値で、術後も増加したが、3日目がピークであった。術前のPS抗原量および活性は、それぞれ $66.7 \pm 9.4\%$ 、 $53.6 \pm 6.3\%$ と低いものの、3日目以降は増加した。ii) 悪性腫瘍患者では、術前のETPおよびAPC-srは、それぞれ $1436 \pm 300$ 、 $1.25 \pm 0.63$ とやや高く、いずれも術後4日目がピークであった。D-dimerは術前が $1.4 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ とやや高値で、術後も増加したが、7日目がピークであった。SFは術前が $7.0 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$ とほぼ正常値で、術後4日目がピークであった。術前のPS抗原量および活性は、それぞれ $107.8 \pm 11.6\%$ 、 $101.2 \pm 13.2\%$ と正常範囲で、

術後1日目にやや低下するものの、4日目以降は正常値に復した。iii) 整形外科患者では、術前のETPおよびAPC-srは、それぞれ $1280 \pm 765$ 、 $1.09 \pm 0.82$ と成人正常範囲であったが、いずれも術後4日目がピークであった。D-dimerは術前が $3.6 \pm 6.3 \mu\text{g/ml}$ と高値で、術後も増加したが、1日目と14日目がピークとなった。SFは術前が $6.5 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$ と正常値で、術後4日目がピークであった。術前のPS抗原量および活性は、それぞれ $107.6 \pm 11.4\%$ 、 $99.2 \pm 14.5\%$ と正常範囲で、術後1日目にやや低下するものの、4日目以降は正常値に復した。iv) APC-srとPS抗原・活性の間には負の相関がみられ、とくにAPC-srとPS抗原は有意( $p=0.043$ )であった。v) 予防的抗凝固薬投与中はETPとAPC-srともに抑制され、測定値ゼロになることもあった。

#### 2) 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子-検診症例との比較：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。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検診症例も同時に登録し、コントロール症例とした。住民検診症例とのペアが作れた161ペアのmatched case-controlから危険因子を評価した。高齢者ほどコントロール症例が得られなかった。住民検診症例との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、最近の大手術、骨折・外傷が有意な危険因子であった(全て $P<0.0001$ )。肥満(body mass index $>25$ )はVTEで少なかった( $P=0.01$ )。活動性癌でBMIが有意に低く、それ以外の条件ではBMIは症例と対照間に有意差がなかった。生活習

慣病との関連では糖尿病、高脂血症は有意な危険因子ではなく、高血圧はVTEで少ない傾向にあった ( $P=0.09$ )。血液型ではA型が多く ( $P=0.02$ )、O型で少なかった ( $P=0.02$ )。

**3) 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:** 三重大学附属病院に入院したネフローゼ症候群 53 例に対して、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ところ、24.5% (13/53) に DVT 症例を認めた。血栓は両側 7 例、左側のみ 4 例、右側のみ 2 例で、存在部位 (重複あり) はヒラメ静脈が最も多く 12 例、腓骨静脈 4 例、後脛骨静脈 3 例、膝窩静脈 1 例であった。DVT 陽性群と陰性群間で BMI ( $23.8 \pm 3.6$  vs  $24.2 \pm 4.3$ )、血中アルブミン値 ( $2.5 \pm 0.7$  vs  $2.6 \pm 0.5$ )、クレアチニン値 ( $1.13 \pm 0.45$  vs  $1.83 \pm 1.29$ )、尿中蛋白量 ( $10.0 \pm 11.4$  vs  $6.9 \pm 5.3$ ) に有意差はみられなかったものの、血栓陽性群で年齢が有意に高かった ( $72.1 \pm 8.4$  vs  $61.1 \pm 18.9$ ,  $P < 0.05$ )。D-dimer 値にも有意差はなかった ( $10.4 \pm 7.4$  vs  $7.1 \pm 6.7$ )。ステロイド薬、抗血小板薬、ワルファリンの使用に関しても両群間で有意差はなかったものの、DVT は抗血小板薬服用者ではみられたが、ワルファリン服用例では 1 例もみられなかった。

**4) 地震後の静脈血栓塞栓症に関する研究:** i) 岩手・宮城内陸地震 2 年後の検診結果: 平成 22 年 6 月 12 日に岩手・宮城内陸地震被災地の宮城県栗原市花山の石楠花センターと栗駒保健センターで被災者 32 人 (男 6 人、女 38 人、 $76.3 \pm 9.3$  才) を対象に DVT 検診を行った。検診ではポータブルエコーを使った下腿静脈の検査と D-dimer などの血液検査を行った。その結果 9 人に下腿静脈の DVT を認めた。

DVT 保有者の D-dimer 値は  $672.2 \pm 390.1$  ng/ml、DVT 非保有者の D-dimer 値は  $433.0 \pm 219.4$  ng/ml であり有意に DVT 保有者で D-dimer 高値であった ( $p < 0.05$ )。ii) 中越沖地震 3 年後の DVT 検診結果: 平成 22 年 7 月 17 日、18 日に国立新潟病院で新潟県中越沖地震被災者の DVT 検診を行った。被災者には柏崎市と刈羽村の広報とコミュニティ FM (FM 柏崎) およびハガキで通知して行った。検診受診者総数は 374 人 (男 102 人、女 272 人、平均年齢  $67.7 \pm 11.0$  才) で、このうち初めて検診を受けた方は 93 人であった。エコー検査は座位で行い、血栓の有無はエコープローブによる圧迫法で行った。DVT は 27 人に認め、このうち初めて受けた方で 6 人 (6.5%) に DVT を認めた。これは新潟県阿賀町で行った対照地 DVT 検査結果 (1.8%) よりも高い頻度であった。また DVT 有り群の D-dimer 値は  $828.6 \pm 553.8$  ng/ml、平均年齢  $75.5 \pm 8.2$  才で、DVT 無し群の D-dimer 値 ( $489.2 \pm 379.2$  ng/ml)、平均年齢  $67.2 \pm 11.2$  才と DVT 有り群でそれぞれ有意に大であった ( $p < 0.001$ )。一方、DVT 無し群の D-dimer 値は 60 才未満  $282 \pm 159$  ng/ml、61-69 才  $430 \pm 374$  ng/ml、70-79 才  $551 \pm 284$  ng/ml、80 才以上  $898 \pm 661$  ng/ml で年齢とともに有意に増加した ( $p < 0.01$ )。高血圧既往および検査時に 2 回以上収縮期血圧 (SBP) 141 mmHg 以上の受診者群 (高血圧群) は 204 人で、このうち 19 人に DVT を認め (9.3%)、高血圧既往無く SBP 140 mmHg 以下の受診者群では 4.7% に認め、高血圧群で有意に多く DVT を認めた (オッズ比 1.98)。一方、糖尿病と高脂血症は DVT と関連を認めなかった。iii) 新潟県中越地震 6 年後の DVT 検診結果: 平成 22 年 11 月 13 日、14 日に小千谷市で、11 月 28 日に十日町