市で中越地震被災者の検診を行った。これまで毎年検査していることを知らなかったという被災者の声があったことから、今回はテレビ・ラジオ・新聞により2週間前から広告CMを流して、できるだけ多くの被災者に通知した。血栓の有無は下腿の静脈エコー圧迫法により判断し、複数の技師、医師で診断した。また血液検査を希望者に行い、その場で遠心分離して凍結血漿とし後でD-dimerをELISA法で測定した(VIDAS)。検診受診者総数は869人（男233人、女636人)、平均年齢65.9±11.2才で、初めて検査を受けた方は292人であった。エコー検査で下腿静脈のDVTを85人に認め、このうち17人(5.8%)は初めて受診した方であった。したがって現在でも中越地震被災者のDVT頻度は対照地域（新潟県阿賀町）のDVT頻度(1.8%)よりも高いと推測された。D-dimer値はDVT有り群(792±637ng/ml)でDVT無し群(538±489ng/ml)より有意に高値であった。なお、高血圧が有意なリスク因子で($p<0.005$)、高血圧を合併した被災者では有意にDVTが多かった(オッズ比1.86、$p<0.0001$)。また糖尿病、高脂血症では有意差はなかった。

D. 考察

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：症例数がまだ少なく、また術前・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。PS抗原・活性は、術前はともに低いが、術後1日目に低下した後、3日目から増加。また、術前からD-dimerもSFも高い。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。術前D-dimerも高い。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。また、術前D-dimerも高い。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。

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：前回解析したmatched case-control studyでは、長期臥床、活動性癌のみが有意な危険因子であったが、今回のように住民検診症例をcontrolとした場合は、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。なお、高齢者ほどmatched pairsが得られなかったこと、および活動性癌症例でBMIが有意に低かったため、肥満はVTEで少ないという結果になった。また、O型はvWFが少ないことが有意にVTE症例が少なかったものと思われる。

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：日本人においても、ネフローゼ症候群症例では24.5%と欧米と同様の高頻度にDVTが発生していることが明らかになった。肥満の有無、尿蛋白量、血中アルブミン値、クレアチニン値、ステロイド薬、抗血小板薬の服用の有無はDVT発生に影響していなかった。また、ネフローゼ症候群ではDVTの無い症例でもD-dimer高値を示す例があり、D-dimerはDVTの存在診断に有用でないと考えられた。高齢者においてDVTの発生頻度が有意に高く、特に一次予防を考慮すべきである。今回の検討で

はワルファリン使用例ではDVTが1例もみられておらず、抗凝固薬による薬物予防の効果が示唆された。

4）地震後の静脈血栓塞栓症に関する研究：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。なお、糖尿病、高脂血症では有意差はなかった。D-dimer値はDVT有り群の方がDVT無し群より有意に高値であったが、D-dimer値は高齢者ほど高値となるため、年齢を考慮する必要がある

E. 結論

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：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：住民検診症例との比較では、長期臥床、活動性癌、最近の大手術、骨折・外傷が院外発症VTEの有意な危険因子であり、血液型との関連も示唆された。

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：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、内科領域での危険因子となり得ることが示された。今後はVTEに対する一次予防の徹底が必要と考えられた。

4）地震後の静脈血栓塞栓症に関する研究：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。また震災後のDVTは高血圧または血圧が高くなりやすい被災者に多く発生する。さらに震災被災者の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。

F. 健康危険情報

震災被災者で高血圧既往または高血圧傾向（血圧測定時に140mmHg以上）の場合はDVTを発症しやすいので注意が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: Results from a multicenter, randomized, open-label study. Thromb Res 125(3): e65-e70, 2010

2) Hirai K, Sugimura M, Ohashi R, Suzuki K, Itoh H, Sugihara K, Kanayama N: A rapid activated protein C sensitivity test as a diagnostic marker for a suspected venous thromboembolism in pregnancy and puerperium. Gynecol Obstet Invest published online: January 20, 2011

3) 笠松紀雄, 小林隆夫, 木倉睦人, 岩瀬敏樹, 岡田喜親, 佐々木俊哉, 内藤健助, 金井俊和, 小林正和, 小

澤享史，横井典子，平松みどり，遠藤裕子，山口幸子，中村直樹，松岡敏彦，神谷純子，鬼頭孝昌，石井良朋：当院における「静脈血栓塞栓症の予防・患者発生時対応への組織的取組み」導入後の肺塞栓症患者発生の推移．県西部浜松医療センター学術誌 4(1)：97-100，2010

4）杉村基，平井久也，大橋涼太，金山尚裕：妊娠産褥期深部静脈血栓症診断マーカーとしての活性化プロテインC感受性の意義．心臓 42(7):914-916，2010

5）小林隆夫：III．肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症の予防対策．4．産婦人科領域．小林隆夫編著，静脈血栓塞栓症ガイドブック改訂2版．中外医学社，東京，pp126-146，2010

6）小林隆夫：II章．周術期管理の実際．3．産科の手術．冨士武史，左近賢人編集，静脈血栓塞栓症予防ガイドブック．南江堂，東京，pp171-175，2010

7）小林隆夫：A.抗凝固薬．井上博，矢坂正弘，矢冨裕編集，抗血栓療法のノウハウとピットフォール．南江堂，東京，pp224-250，2010

8）小林隆夫：静脈血栓塞栓．竹田省編著，産科救急ハンドブック．総合医学社，東京，pp223-233，2010

9）小林隆夫：肺血栓塞栓症の治療と予防指針．岡元和文編著，救急・集中治療ガイドライン－最新の治療指針－2010-’11，総合医学社，東京，pp257-261，2010

10）小林隆夫：深部静脈血栓症．直江知樹，小澤敬也，中尾眞二編集，血液疾患最新の治療 2011-2013．南江堂，東京，pp275-280，2010

11）小林隆夫：肺血栓塞栓症．川鰭市郎編著，産科急変のシグナルとベスト対応．ペリネイタルケア2011年新春増刊．メディカ出版，大阪，pp158-165，2011

12）小林隆夫：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン．周産期医学 40(4)：471-475，2010

13）小林隆夫：血栓塞栓症と羊水塞栓症（産科的塞栓）．産婦人科治療 100増刊号：716-723，2010

14）小林隆夫：足の静脈炎で血栓ができやすいといわれています。妊娠中のくすりは何を使えばよいですか？ペリネイタルケア 29(9)：849-853，2010

15）小林隆夫：静脈血栓塞栓症のリスク評価と管理．臨床産科婦人科 64(10)：1397-1403，2010

16）瀬尾憲正，小林隆夫：「周術期静脈血栓塞栓症に対する薬物的予防法」によせて．日本臨床麻酔学会誌 30(7)：986，2010

17）小林隆夫：周術期静脈血栓塞栓症に対する抗凝固薬による予防の有用性．日本臨床麻酔学会誌 30(7)：987-995，2010

18）小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防．日本医師会雑誌 139(10)：

2111-2116, 2011

19) 小林隆夫: 妊産婦死亡予防に向けて－まず行うべきこと－. 肺血栓塞栓症. 産婦人科の実際 60(1): 39-47, 2011

20) Sakuma M, Nakanishi N, Shirato K: Mortality from pulmonary heart diseases in Japan, 1979-2006. Ann Vasc Dis 3: 209-214, 2010

21) 佐久間聖仁、中村真潮、中西宣文、山田典一、白土邦男、伊藤正明、小林隆夫：院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子. 心臓 42(7): 908-909, 2010

22) Yamada N, Ota S, Liu Y, Tsuji A, Crane MM, Chang CM, Thaker S, Nakamura M, Ito M: Risk Factors for non-fatal Pulmonary Embolism in a Japanese Population: A Hospital-Based Case-control Study. Angiology 61: 269-274, 2010

23) KanekoT, 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 91: 909-911, 2010

24) Ikejiri M, Tsuji A, Wada H, Sakamoto Y, Nishioka J, Ota S, Yamada N, Matsumoto T, Nakatani K, Nobori T, Ito M: Analysis three abnormal protein S genes in a patient with pulmonary embolism. Thrombosis Research 125: 529-532, 2010

25) 山田典一：DVT の予防と治療. International Review of Thrombosis 5; 92-97, 2010

26) 和田英夫、池尻誠、坂本佑子、中川泰久、下仮屋雄二、阿部泰典、野間桂、西岡淳二、中谷中、登勉、辻明宏、山田典一、中村真潮、伊藤正明、鈴木宏治：静脈血栓塞栓症における血栓素因の検討のための臨床研究. 心臓 42: 906-907, 2010

27) 太田覚史、山田典一：血栓溶解薬 ②肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症における使い方　特集：循環器薬の使い方 —コツと落とし穴—　Heart View 企画・構成：今泉勉 メジカルビュー社増刊号 Vol. 14, No. 12, p. 153-157, 2010

28) 山田典一、伊藤正明：急性肺塞栓症の診断と治療　新・心臓病診療プラクティス 15　血管疾患を診る・治す 文光堂　編集：小室一成, p. 311-317, 2010

29) 山田典一：深部静脈血栓症　特集：症例で見る血栓・塞栓症の最新情報！Vasclar Lab 7: 397-401, 2010

30) 山田典一、伊藤正明：下肢静脈エコーの実際　循環器臨床サピア 9　血管エコー　パーフェクトガイド　中山書店　編集：室原豊明、野出孝一 p. 159-172, 2010

31) 山田典一：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症　診療ガイドライン UP-TO-DATE 2010-2011 メディカルレビュー社　p. 207-214, 2010

32) 太田覚史、山田典一：急性期における抗血栓療法. 肺血栓塞栓症

p. 36-42, 深部静脈血栓症 p. 43-47, 予防のための抗血栓療法 静脈血栓塞栓症 p. 104-108. 抗血栓療法のノウハウとピットフォール　編集：井上博、矢坂正弘、矢富裕　南江堂 2010

33) 山田典一：肺血栓塞栓症　今日の診断指針　第6版　医学書院 p. 901-904,　2010

34) 山田典一：発症した場合の処置・治療戦略　抗凝固療法、血栓溶解療法. 静脈血栓塞栓症予防ガイドブックーエキスパートオピニオンー.　冨士武史、左近賢人編集　南江堂　p. 87-97, 2010

35) 山田典一：内科領域　静脈血栓塞栓症ガイドブック　改訂2版　中外医学社　小林隆夫編著　p. 190-201, 2010

36) 山田典一：深部静脈血栓症、血栓性静脈炎　循環器研修ノート　診断と治療社　永井良三監修　p. 856-858, 2010

37) 山田典一：第7章　治療後のフォローと再発予防　5　下肢静脈血管診療テキスト.　Vascular Lab　7 増刊, 2010

38) 榛沢和彦、佐藤浩一、中島孝、伊倉真衣子：新潟県中越沖地震2年目の被災者 DVT 検査結果. 心臓 42(7): 966-967, 2010

39) 榛沢和彦: 震災と DVT. 救急医療ジャーナル 102(18): 51-55, 2010

40) 柴田宗一、菊田寿、住吉剛忠、渡邊誠、三引義明、大沢上、小泉勝、榛沢和彦:「チーム栗原」-岩手・宮城内陸地震における静脈血栓塞栓症予防活動. 心臓 42: 473-480, 2010

2. 学会発表

1) 竹内孝夫, 笠松紀雄, 木倉睦人, 岩瀬敏樹, 岡田喜親, 佐々木俊哉, 内藤健助, 金井俊和, 小林正和, 小澤享史, 横井典子, 平松みどり, 遠藤裕子, 山口幸子, 中村直樹, 松岡敏彦, 神谷純子, 鬼頭孝昌, 石井良朋, 小林隆夫：当院における静脈血栓塞栓症予防と患者発生時対応への組織的な取組みと成果. 第 17 回肺塞栓症研究会・学術集会, 東京, 2010. 11. 27

2) 小林隆夫：国内静脈血栓塞栓症（VTE）の現状と予防ガイドライン改訂の方向性. 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会ランチョンセミナー. 東京, 2010. 04. 23

3) 小林隆夫：産婦人科領域の静脈血栓塞栓症予防－県西部浜松医療センターでの取組みと予防ガイドライン改訂の方向性. 第 10 回中高年女性の予防医学研究会イブニングセミナー. 山形, 2010. 6. 3

4) 小林隆夫:院内における周術期 VTE 予防について－国内ガイドラインの解釈と今後の方向性. 千葉県立がんセンター医療安全セミナー. 千葉, 2010. 6. 11

6) 小林隆夫：当院における肺塞栓症予防対策について. 県西部浜松医療センター医療安全研修会. 浜松, 2010. 6. 22

7) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防

ーリスク評価と予防対策について．静岡赤十字病院医療安全研修会．静岡，2010.7.20

8）小林隆夫：院内における静脈血栓塞栓症予防の実践．竹田綜合病院医療安全研修会．会津若松，2010.7.30

9）小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院静脈血栓塞栓症予防教育セミナー．名古屋，2010.8.27

10）小林隆夫：肺塞栓症死亡ゼロを目指してー病院全体での組織的取組み．県立西宮病院医療安全講演会．西宮，2010.9.3

11）小林隆夫：肺血栓塞栓症の予防と早期発見について．愛媛大学医療安全に関する講演会．東温，2010.9.17

12）小林隆夫：術後の血栓症を防ぐ．秋の産婦人科セミナー in Nagasaki．長崎，2010.10.2

13）小林隆夫：周産期の静脈血栓塞栓症予防対策について．第4回さいたま赤十字病院周産期セミナー．大宮，2010.10.21

14）小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．東京慈恵会医科大学附属柏病院静脈血栓塞栓症予防教育セミナー．柏，2010.10.29

15）小林隆夫：院内における静脈血栓塞栓症予防の実践．大原綜合病院医療安全セミナー．福島，2010.11.5

16）小林隆夫：周術期肺塞栓症予防ー予防的抗凝固薬投与中の安全管理についてー．第5回医療の質・安全学会学術集会教育セミナー1．千葉，2010.11.27

17）佐久間聖仁、中村真潮、中西宣文、山田典一、伊藤正明、白土邦男、小林隆夫：院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子．第107回日本内科学会講演会．東京，2010．4.9

18）佐久間聖仁、中西宣文、京谷晋吾、植田初江、田邊信宏、安田直史、坂尾誠一郎、巽浩一郎：血液透析に続発する前毛細血管性肺高血圧症．第50回日本呼吸器学会講演会．京都，2010.4.24

19）大村淳一、佐久間聖仁、山田修、森崎裕子、中西宣文：日本における肺動静脈瘻の臨床像．第50回日本呼吸器学会講演会．京都，2010.4.24

20）山田典一：SSC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」静脈血栓塞栓症予防ガイドライン改訂の概要と総論について．第33回日本血栓止血学会学術集会．鹿児島，2010.4.22

21）山田典一：非手術入院患者における深部静脈血栓症の発生頻度（第1報）発生頻度と危険因子の検討．第33回日本血栓止血学会学術集会．鹿児島，2010.4.23

22）山田典一：深部静脈血栓症に対するカテーテル治療と回収可能型下大静脈フィルターの役割．第30回日本静脈学会総会ランチョンセミナー．宮崎，2010.6.17

23) 山田典一：深部静脈血栓症と肺塞栓症 弾性ストッキング・コンダクター講習会. 宮崎, 2010.6.18

24) 山田典一：肺血栓塞栓症の診断-見逃し例を減らすために. 第 58 回日本心臓病学会総会モーニングレクチャー. 東京, 2010.9.19

25) 山田典一：肺血栓塞栓症の病態と診断. 第3回中部放射線医療技術学術集会ランチョンセミナー. 鈴鹿, 2010.11.20

26) 榛沢和彦: 震災後のVTE発症頻度と予防-新潟県中越地震から岩手・宮城内陸地震の検診結果から-. 城北VTE講演会, 東京, 2010.1.29

27) 榛沢和彦: 震災後のVTEから考える院内発症のVTE予防. 神戸市民中央病院VTE予防講演会, 神戸, 2010.2.5

28) 榛沢和彦、伊倉真衣子、中島孝、他: 震災被害者のDVTとtPAI-1(total tissue plasminogen activator inhibitor-1)の推移. 第15回日本集団災害医学会総会, 千葉, 2010.2.12-13

29) 榛沢和彦: 震災後の避難生活における静脈血栓塞栓症と対策. 印旛医師会講演, 成田, 2010.2.18

30) 榛沢和彦、佐藤浩一、林純一、伊倉真衣子、中島孝、品田恭子: 新潟県中越地震と中越沖地震被災者のDVTとtPAI-1推移について. TTMフォーラム, 2010.3.6

31) 榛沢和彦、佐藤浩一、林純一、伊倉真衣子、中島孝、品田恭子: 新潟県中越地震被災者のDVTと脳梗塞との関連について. 第35回日本脳卒中学会, 盛岡, 2010.4.14-17

32) 榛沢和彦、伊倉真衣子、中島孝、品田恭子、エコノミークラス症候群予防検診支援会: 新潟県中越沖地震2年目と中越地震5年目のDVT検査結果. 第33回血栓止血学会, 鹿児島, 2010.4.21-24

33) 榛沢和彦: 震災から学ぶ院内発症のVTE予防. クレキサン発売2周年記念講演会, 宇都宮, 2010.5.12

34) 榛沢和彦: 震災から学ぶ院内VTE予防. 水戸済生会総合病院VTE予防講演会, 水戸, 2010.5.13

35) 榛沢和彦: ～災害から学ぶ～周術期におけるVTE（静脈血栓塞栓症）の予防. 第38回日本血管外科学会ランチョンセミナー, 大宮, 2010.5.21

36) 榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、林純一、中島孝、伊倉真衣子: 新潟県中越沖地震2年後のDVT検診結果：下肢静脈エコーとDダイマー、PAI-1について. 第30回日本静脈学会総会, 宮崎, 2010.6.16-18

37) 榛沢和彦、佐藤浩一、岡本竹司、林純一、中島孝、伊倉真衣子: 震災後のDVTと脳梗塞との関連：中越地震5年後の検査結果から. 第30回日本静脈学会総会, 宮崎, 2010.6.16-18

38) 榛沢和彦、佐藤浩一、林純一、伊倉真衣子、中島孝、品田恭子: 新潟県中越地震被災者のDVTと震災後発症脳梗塞との関連. 深部静脈血栓症の治療方針と問題点. 第30回日本静脈学

会総会シンポジウム，宮崎，2010.6.16-18

39) Hanzawa K, Okamoto T, Sato K, Hayashi J, Ikura M, Nakajima T: Cerebral infarction increase residents with DVT in Mid Niigata Prefecture Earthquake. 5th Asia Venous Forum, 京都，2010.6.29-7.2

40) 榛沢和彦、岡本竹司、佐藤耕一、伊倉真衣子、中島孝：新潟県中越地震5年目のDVT検査結果：震災後の心血管イベントとの関連．第29回日本脳神経超音波学会総会，岡山，2010.7.8-10

41) Hanzawa K, Ikura M, Nakajima T: Cerebral infarction increase after earthquake in evacuees with DVT. 10th APCDM, 札幌，2010.8.26-28

42) 榛沢和彦：静脈血栓塞栓症にどう取り組むべきか~震災から学ぶ院内発症のDVT/PE予防～医療安全の観点から～．静岡県立病院機構医療安全講演会，静岡，2010.9.7

43) 榛沢和彦：VTEの予防から治療へ．第51回日本脈管学会総会ランチョンセミナー，旭川，2010.10.15

44) 榛沢和彦、伊倉真衣子、中島孝：震災被災者におけるDVTと血栓性素因の検討．第51回日本脈管学会総会，旭川，2010.10.13-15

45) 榛沢和彦：深部静脈血栓症の現状と予防対策～震災からの教訓．上越地区精神科静脈血栓塞栓症研究会，直江津，2010.10.21

46) 榛沢和彦、伊倉真衣子、品田恭子、中島孝：新潟県中越沖地震3年後の被災者DVT検診結果．第13回日本栓子検出と治療学会，福岡，2010.19-20

47) 榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、林純一、伊倉真衣子、中島孝：新潟中越県中越沖地震3年後のDVT検診結果．第17回肺塞栓症研究会・学術集会，東京，2010.11.27

48) 榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、林純一、伊倉真衣子、中島孝：新潟県中越地震5年後のDVT検診結果．第17回肺塞栓症研究会・学術集会，東京，2010.11.27

49) 榛沢和彦：震災に備えるDVT検査:下肢静脈エコーとDダイマー測定．第4回神経脈管エコー検査セミナー，仙台，2010.12.18

H. 知的所有権の出願・取得状況

1）特許取得

なし

2）実用新案登録

なし

3）その他

なし

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
－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）－

研究分担者：小林隆夫　県西部浜松医療センター　院長
研究協力者：平井久也　浜松医科大学産婦人科
金山尚裕　浜松医科大学産婦人科

研究要旨

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リスク評価し、本測定法による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。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。症例数がまだ少なく、また術前・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、1）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。2）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。3）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。4）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。5）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。

A. 研究目的

わが国の深部静脈血栓症（DVT)、肺塞栓症（PE）は増加傾向にある。入院患者、とくに術前患者においてはそのリスクを評価し、リスクに応じた適切な予防法を講じることが重要である。しかし、現時点では発症を予知できるような血液凝固学的指標はない。そこで内因性トロンビン産生能（Endogenous Thrombin Potential：ETP）に基づく、活性化プロテインC感受性比(Activated Protein C sensitivity ratio：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リスク評価し、本測定法による静脈血栓塞栓症(VTE)予知スクリーニング法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

ETPとは、合成基質（S-2238）を用いて血漿中のトロンビン産生を経時的に測定する方法としてHemkerらが報告した手法で（Thromb Haemost .56(1)：9-17, 1986)、現在では合成基質に変わり蛍光基質（ZGGR-AMC）を用いた測定法となっている。すなわち、クエン酸加血漿にリン脂質、ヒトリコンビナント組織因子を

添加し37℃加温の後、蛍光基質及び$CaCl_2$を添加し外因系凝固反応を惹起する。生成されたトロンビンは蛍光基質の発色基を切断し、その後アンチトロンビンにより中和され、反応が終結する。一部トロンビンはα_2マクログロブリンとも結合し、蛍光基質との反応を続けるため、コンピュータ解析によりその影響を除外する。このような蛍光基質の水解反応を一次微分した曲線がトロンビン産生曲線であり、そのArea under the curve：AUCをETPとして算出する。本測定系にAPCを添加・反応させることでETPを抑制することができる。患者血漿と正常男性コントロール血漿に8.7nMのAPCを添加した際のETPの抑制率を比で表したものをAPC-srとして算出する。リスク評価されたそれぞれの県西部浜松医療センター入院患者（産婦人科、整形外科、外科等）で、研究に同意が得られた患者血漿のETPおよびAPC-srを測定するが、同時にまた、従来のVTEマーカーであるD-dimer (DD)、フィブリンモノマー複合体 (SF)、プロテインS (PS) 活性および抗原も測定して個々の相関を検討し、リスク評価に反映する。入院患者や手術予定患者は、術前（入院時）、術後1日、術後3日または4日、術後7日、術後14日もしくは退院前の4～5回の採血となる。なお、研究対象患者は、入院時（手術前）および退院前に超音波検査で深部静脈血栓症の有無を検索し、臨床経過の参考にする。

（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、県西部浜松医療センターの倫理委員会の承認を得た後に実施された。

C．研究結果

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。術後の予防的抗凝固薬投与例は、整形外科で9例であり、その他はすべて理学的予防法施行例であった。なお、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。1）帝王切開例では、ETPは術前が1969±279と高く、術後やや減少した。APC-srは術前が1.94±0.42と高く、術後も高値を持続した。DDは術前が2.5±1.0μg/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。SFも術前が22.9±17.4μg/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±9.4%、53.6±6.3%と低いものの、3日目以降は増加した。2）悪性腫瘍患者では、術前のETPおよびAPC-srは、それぞれ1436±300、1.25±0.63とやや高く、いずれも術後4日目がピークであった。DDは術前が1.4±1.1μg/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±5.8μg/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±11.6%、101.2±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。3）整形外科患者では、術前のETPおよびAPC-srは、それぞれ1280±765、1.09±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。DDは術前が3.6±6.3μg/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±3.4μg/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±11.4%、99.2±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。4）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。5）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。

D．考察

症例数がまだ少なく、また術前・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、1）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。PS抗原・活性は、術前はともに低いが、術後1日目に低下した後、3日目から増加。また、術前からD-dimerもSFも高い。2）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。術前D-dimerも高い。3）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。また、術前D-dimerも高い。4）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。5）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。

E．結論

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た。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

1) Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: Results from a multicenter, randomized, open-label study. Thromb Res 125(3): e65-e70, 2010

2) Hirai K, Sugimura M, Ohashi R, Suzuki K, Itoh H, Sugihara K, Kanayama N: A rapid activated protein C sensitivity test as a diagnostic marker for a suspected venous thromboembolism in pregnancy and puerperium. Gynecol Obstet Invest published online: January 20, 2011

3) 笠松紀雄，小林隆夫，木倉睦人，岩瀬敏樹，岡田喜親，佐々木俊哉，内藤健助，金井俊和，小林正和，小澤享史，横井典子，平松みどり，遠藤裕子，山口幸子，中村直樹，松岡敏彦，神谷純子，鬼頭孝昌，石井良朋：当院における「静脈血栓塞栓症の予防・患者発生時対応への組織的取組み」導入後の肺塞栓症患者発生の推移．県西部浜松医療センター学術誌 4(1)：97-100，2010

4) 杉村基，平井久也，大橋涼太，金山尚裕：妊娠産褥期深部静脈血栓症診断マーカーとしての活性化プロテインC感受性の意義．心臓 42(7)：914-916，2010

5) 小林隆夫：III．肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症の予防対策．4．産婦人科領域．小林隆夫編著，静脈血栓塞栓症ガイドブック改訂2版．中外医学社，東京，pp126-146，2010

6) 小林隆夫：II章．周術期管理の実際．3．産科の手術．冨士武史，左近賢人編集，静脈血栓塞栓症予防ガイドブック．南江堂，東京，pp171-175，2010

7) 小林隆夫：A.抗凝固薬．井上博，矢坂正弘，矢冨裕編集，抗血栓療法のノ

ウハウとピットフォール．南江堂，東京，pp224-250，2010

8）小林隆夫：静脈血栓塞栓．竹田省編著，産科救急ハンドブック．総合医学社，東京，
pp223-233，2010

9）小林隆夫：肺血栓塞栓症の治療と予防指針．岡元和文編著，救急・集中治療ガイドライン－最新の治療指針－2010-’11，総合医学社，東京，
pp257-261，2010

10）小林隆夫：深部静脈血栓症．直江知樹，小澤敬也，中尾眞二編集，血液疾患最新の治療 2011-2013．南江堂，東京，pp275-280，2010

11）小林隆夫：肺血栓塞栓症．川鰭市郎編著，産科急変のシグナルとベスト対応．ペリネイタルケア 2011 年新春増刊．メディカ出版，大阪，pp158-165，2011

12）小林隆夫：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン．周産期医学 40(4)：471-475，2010

13）小林隆夫：血栓塞栓症と羊水塞栓症（産科的塞栓）．産婦人科治療 100 増刊号：716-723，2010

14）小林隆夫：足の静脈炎で血栓ができやすいといわれています。妊娠中のくすりは何を使えばよいですか？ ペリネイタルケア 29(9)：849-853，2010

15）小林隆夫：静脈血栓塞栓症のリスク評価と管理．臨床産科婦人科 64(10)：1397-1403，2010

16）瀬尾憲正，小林隆夫：「周術期静脈血栓塞栓症に対する薬物的予防法」によせて．日本臨床麻酔学会誌 30(7)：986，2010

17）小林隆夫：周術期静脈血栓塞栓症に対する抗凝固薬による予防の有用性．日本臨床麻酔学会誌 30(7)：987-995，2010

18）小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防．日本医師会雑誌 139(10)：2111-2116，2011

19）小林隆夫：妊産婦死亡予防に向けて－まず行うべきこと－．肺血栓塞栓症．産婦人科の実際 60(1)：39-47，2011

２．学会発表

1）竹内孝夫，笠松紀雄，木倉睦人，岩瀬敏樹，岡田喜親，佐々木俊哉，内藤健助，金井俊和，小林正和，小澤享史，横井典子，平松みどり，遠藤裕子，山口幸子，中村直樹，松岡敏彦，神谷純子，鬼頭孝昌，石井良朋，小林隆夫：当院における静脈血栓塞栓症予防と患者発生時対応への組織的な取組みと成果．第 17 回肺塞栓症研究会・学術集会，東京，2010.11.27

2）小林隆夫：国内静脈血栓塞栓症（VTE）の現状と予防ガイドライン改訂の方向性．第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会ランチョンセミナー．東京，2010.04.23

3）小林隆夫：産婦人科領域の静脈血栓塞栓症予防－県西部浜松医療センターでの取組みと予防ガイドライン改訂の方向性．第 10 回中高年女性の予防医学研究会イブニングセミナー．山形，

2010.6.3

4) 小林隆夫：院内における周術期VTE予防について－国内ガイドラインの解釈と今後の方向性．千葉県立がんセンター医療安全セミナー．千葉，2010.6.11

5) 小林隆夫：当院における肺塞栓症予防対策について．県西部浜松医療センター医療安全研修会．浜松，2010.6.22

6) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防－リスク評価と予防対策について．静岡赤十字病院医療安全研修会．静岡，2010.7.20

7) 小林隆夫：院内における静脈血栓塞栓症予防の実践．竹田綜合病院医療安全研修会．会津若松，2010.7.30

8) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院静脈血栓塞栓症予防教育セミナー．名古屋，2010.8.27

9) 小林隆夫：肺塞栓症死亡ゼロを目指して－病院全体での組織的取組み．県立西宮病院医療安全講演会．西宮，2010.9.3

10) 小林隆夫：肺血栓塞栓症の予防と早期発見について．愛媛大学医療安全に関する講演会．東温，2010.9.17

11) 小林隆夫：術後の血栓症を防ぐ．秋の産婦人科セミナー in Nagasaki．長崎，2010.10.2

12) 小林隆夫：周産期の静脈血栓塞栓症予防対策について．第4回さいたま赤十字病院周産期セミナー．大宮，2010.10.21

13) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．東京慈恵会医科大学附属柏病院静脈血栓塞栓症予防教育セミナー．柏，2010.10.29

14) 小林隆夫：院内における静脈血栓塞栓症予防の実践．大原綜合病院医療安全セミナー．福島，2010.11.5

15) 小林隆夫：周術期肺塞栓症予防－予防的抗凝固薬投与中の安全管理について－．第5回医療の質・安全学会学術集会教育セミナー1．千葉，2010.11.27

H．知的所有権の出願・取得状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子：検診症例との比較

研究分担者：小林隆夫　県西部浜松医療センター　院長
研究協力者：山田典一　三重大学大学院医学系研究科循環器内科学
中村真潮　三重大学大学院医学系研究科循環器内科学
佐久間聖仁　国立循環器病センター心臓血管内科

研究要旨

本邦での院外発症静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism; VTE）の危険因子についての検討はない。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）。

A. 研究目的

外来新患患者を対照とした場合、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い事、更に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い事を報告した。しかし、外来新患患者を対照とすれば、本症例登録での回答が多かった診療科の疾患を引き起こす危険因子がVTEの危険因子であるか否かについては正確な判断が困難である。そこで、検診症例（学校検診、健康診断、住民検診）との比較から院外発症VTEの危険因子を検討した。

B. 研究方法

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。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するmatched case-control studyの研究デザインとした。本研究は三重大学倫理委員会の承認を得ている。

（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、三重大学の倫理委員会の承認を得た後に実施された。

C. 研究結果

登録総数561例、この内訳は院外発症が明らかなのは230例であった。このうち住民検診症例とのペアが作れたのは161（70%）であった。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）。

D. 考察

前回解析した matched case-control study では、長期臥床、活動性癌のみが有意な危険因子であったが、今回のように住民検診症例をcontrolとした場合は、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。なお、高齢者ほどmatched pairsが得られなかったこと、および活動性癌症例でBMIが有意に低かったため、肥満はVTEで少ないという結果になった。また、O型はvWFが少ないことが有意にVTE症例が少なかったものと思われる。

E. 結論

住民検診症例との比較では、長期臥床、活動性癌、最近の大手術、骨折・外傷が院外発症 VTE の有意な危険因子であり、血液型との関連も示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1．論文発表

1) Sakuma M, Nakanishi N, Shirato K: Mortality from pulmonary heart diseases in Japan, 1979-2006. Ann Vasc Dis 3: 209-214, 2010

2) 佐久間聖仁、中村真潮、中西宣文、山田典一、白土邦男、伊藤正明、小林隆夫：院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子. 心臓 42(7)：908-909, 2010

2．学会発表

1) 佐久間聖仁、中村真潮、中西宣文、山田典一、伊藤正明、白土邦男、小林隆夫：院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子. 第107回日本内科学会講演会. 東京, 2010. 4.9

2) 佐久間聖仁、中西宣文、京谷晋吾、植田初江、田邊信宏、安田直史、坂尾誠一郎、巽浩一郎：血液透析に続発する前毛細血管性肺高血圧症. 第50回日本呼吸器学会講演会. 京都, 2010.4.24

3) 大村淳一、佐久間聖仁、山田修、森崎裕子、中西宣文：日本における肺動静脈瘻の臨床像. 第50回日本呼吸器学会講演会. 京都, 2010.4.24

H. 知的所有権の出願・取得状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

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

研究分担者: 小林隆夫　県西部浜松医療センター　院長
研究協力者: 山田典一　三重大学大学院医学系研究科循環器内科学
中村真潮　三重大学大学院医学系研究科循環器内科学
太田覚史　三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

研究要旨

内科領域の入院患者における静脈血栓塞栓症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)に深部静脈血栓症（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。

A.　研究目的

ネフローゼ症候群では、止血抑制に関与する各種プロテインの喪失による動静脈血栓塞栓症との関連が報告されている。欧米では静脈血栓塞栓症（VTE）の危険因子として認識されているが、日本人におけるネフローゼ症候群症例でのVTE発生頻度は明らかでない。本研究では日本人におけるネフローゼ症候群症例の深部静脈血栓症（DVT）発生頻度を明らかにすることを目的とする。

B.　研究方法

三重大学にネフローゼ症候群で入院した連続53例（男性30例、平均年齢63.8±17.5歳、基礎疾患：微小変化群14例、膜性腎症13例、糖尿病性腎症8例、膜性増殖性糸球体腎炎3例、アミロイド腎症3例、巣状糸球体硬化症2例、IgA腎症2例、ループス腎炎1例、腎硬化症1例、その他6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。但し、VTE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。検討項目は、DVTの頻度、血栓存在部位（左右差、存在静脈枝）、血栓形成に影響を与える可能性のある各因子による発生頻度の差（年齢、BMI、抗凝固療法、抗血小板療法、ステロイド治療の有無、血中アルブミン値、クレアチニン値、尿中蛋白量）、血中Dダイマー値である。

（倫理面への配慮）

本研究は三重大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C.　研究結果

24.5%(13/53)にDVT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±3.6 vs 24.2±4.3, n.s.）、血中アルブミン値（2.5±0.7 vs 2.6±0.5, n.s.）、クレアチニン値(1.13±0.45 vs 1.83±1.29, n.s.)、尿中蛋白量（10.0±11.4 vs 6.9±5.3, n.s.)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±8.4 vs 61.1±18.9, P<0.05)。D-dimer 値にも差はなかった(10.4±7.4 vs 7.1±6.7, n.s.)。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。

D. 考察

日本人においても、ネフローゼ症候群症例では 24.5%と欧米と同様の高頻度に DVT が発生していることが明らかになった。肥満の有無、尿蛋白量、血中アルブミン値、クレアチニン値、ステロイド薬、抗血小板薬の服用の有無はDVTの発生に影響していなかった。また、ネフローゼ症候群ではDVTの無い症例でもDダイマー高値を示す例があり、DダイマーはDVTの存在診断に有用でないと考えられた。高齢者においてDVTの発生頻度が有意に高く、特に一次予防を考慮すべきである。今回の検討ではワルファリン使用例では DVT が1例もみられておらず、抗凝固薬による薬物予防の効果が示唆された。

E. 結論

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、内科領域での危険因子となり得ることが示された。今後は VTE に対する一次予防の徹底が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamada N, Ota S, Liu Y, Tsuji A, Crane MM, Chang CM, Thaker S, Nakamura M, Ito M: Risk Factors for non-fatal Pulmonary Embolism in a Japanese Population: A Hospital-Based Case-control Study. Angiology 61: 269-274, 2010

2) KanekoT, 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 91: 909-911, 2010

3) Ikejiri M, Tsuji A, Wada H, Sakamoto Y, Nishioka J, Ota S, Yamada N, Matsumoto T, Nakatani K, Nobori T, Ito M: Analysis three abnormal protein S genes in a patient with pulmonary embolism. Thrombosis Research 125: 529-532, 2010

4) 山田典一:DVT の予防と治療. International Review of Thrombosis 5; 92-97, 2010

5) 和田英夫、池尻誠、坂本佑子、中川泰久、下仮屋雄二、阿部泰典、野間桂、西岡淳二、中谷中、登勉、辻明宏、山田典一、中村真潮、伊藤正明、鈴木宏治:静脈血栓塞栓症における血栓素因の検討のための臨床研究. 心臓 42: 906-907, 2010

6) 太田覚史、山田典一:血栓溶解薬 ②肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症における使い方 特集:循環器薬の使い方—コツと落とし穴— Heart View 企画・構成:今泉勉 メジカルビュー社増刊号 Vol.14, No. 12, p.153-157, 2010

7) 山田典一、伊藤正明:急性肺塞栓症の診断と治療 新・心臓病診療プラクティス 15 血管疾患を診る・治す 文光堂 編集:小室一成, p.311-317, 2010

8) 山田典一:深部静脈血栓症 特集:症例で見る血栓・塞栓症の最新情報! Vasclar Lab 7: 397-401, 2010

9) 山田典一、伊藤正明：下肢静脈エコーの実際　循環器臨床サピア 9　血管エコー　パーフェクトガイド　中山書店　編集：室原豊明、野出孝一　p. 159-172, 2010

10) 山田典一：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症　診療ガイドライン UP-TO-DATE 2010-2011 メディカルレビュー社　p. 207-214, 2010

11) 太田覚史、山田典一：急性期における抗血栓療法. 肺血栓塞栓症　p. 36-42, 深部静脈血栓症 p. 43-47, 予防のための抗血栓療法
静脈血栓塞栓症 p. 104-108. 抗血栓療法のノウハウとピットフォール　編集：井上博、矢坂正弘、矢富裕　南江堂 2010

12) 山田典一：肺血栓塞栓症　今日の診断指針　第6版　医学書院　p. 901-904, 2010

13) 山田典一：発症した場合の処置・治療戦略　抗凝固療法、血栓溶解療法. 静脈血栓塞栓症予防ガイドブックーエキスパートオピニオンー　冨士武史、左近賢人編集　南江堂　p. 87-97, 2010

14) 山田典一：内科領域　静脈血栓塞栓症ガイドブック　改訂2版　中外医学社　小林隆夫編著　p. 190-201, 2010

15) 山田典一：深部静脈血栓症、血栓性静脈炎　循環器研修ノート　診断と治療社　永井良三監修　p. 856-858, 2010

16) 山田典一：第 7 章　治療後のフォローと再発予防　5　下肢静脈 血管診療テキスト. Vascular Lab　7 増刊, 2010

２．学会発表

1) 山田典一： SSC 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」静脈血栓塞栓症予防ガイドライン改訂の概要と総論について. 第33回日本血栓止血学会学術集会. 鹿児島, 2010. 4. 22

2) 山田典一：非手術入院患者における深部静脈血栓症の発生頻度（第 1 報）発生頻度と危険因子の検討. 第 33 回日本血栓止血学会学術集会. 鹿児島, 2010. 4. 23

3) 山田典一：深部静脈血栓症に対するカテーテル治療と回収可能型下大静脈フィルターの役割. 第 30 回日本静脈学会総会ランチョンセミナー. 宮崎, 2010. 6. 17

4) 山田典一：深部静脈血栓症と肺塞栓症 弾性ストッキング・コンダクター講習会. 宮崎, 2010. 6. 18

5) 山田典一：肺血栓塞栓症の診断-見逃し例を減らすために. 第 58 回日本心臓病学会総会モーニングレクチャー. 東京, 2010. 9. 19

6) 山田典一：肺血栓塞栓症の病態と診断. 第 3 回中部放射線医療技術学術集会ランチョンセミナー. 鈴鹿, 2010. 11. 20

H. 知的財産権の出願・登録
１）特許取得
なし
２）実用新案登録
なし
３）その他
　なし

震災後の深部静脈血栓症についての検討

研究分担者：榛沢和彦 新潟大学大学院呼吸循環外科　助教
小林隆夫 県西部浜松医療センター　院長

研究要旨

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。また説明し承諾された方に採血によるD-dimer値を測定した。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。なお、糖尿病、高脂血症では有意差はなかった。D-dimer値はDVT有り群の方がDVT無し群より有意に高値であったが、D-dimer値は高齢者ほど高値となるため、年齢を考慮する必要がある。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

地震後の避難生活における静脈血栓塞栓症、特に深部静脈血栓症(DVT)の頻度、DVTの経過、DVTによる肺塞栓症(PE)の発症頻度、DVT保有被災者の脳・心血管イベントの有無などについて検討し、被災者へのDVTの有無などの情報提供しPEの発症を未然に防止すること、地震によるDVTの発生頻度などを調べ震災時の対策を検討することを目的とする。

B. 研究方法

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それぞれ広報、マスコミを通じて呼びかける検診の形で行った。すべての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。また説明し承諾された方に採血によるD-dimer値を測定した。倫理的配慮として検査を受ける際にインフォームドコンセントを行い書面にした説明書及び承諾書で行った。またエコー検査結果については検査後すぐに医師が説明し、血液検査結果は後日可及的早急に郵送で知らせた。特にDVT陽性でD-dimer高値の場合は病院での診察を受けるように通知した。

C. 研究結果

1）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±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。このうち仮設住宅の被災者を検査した石楠花センター受診者23人中7人、栗駒保健センター受診者9人中2人であり、石楠花センター受診者でDVTを多く認めた。また検診受診者はすべて以前に検診を受けたことがあり、さらにDVT保有者はすべて以前にDVTを認めていた。DVT保有者の平均年齢は75.5±10.5才、非保有者では78.4±5.8才で有意差を認めなかった。DVT保有者のD-dimer値は672.2±390.1 ng/ml、DVT非保有者のD-dimer値は433.0±219.4 ng/mlであり有意にDVT保有者でD-dimer高値であった($p<0.05$)。

2）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ーFM（FM柏崎）およびハガキで通知して行った。ハガキは昨年および一昨年の検診受診者へ検診1ヶ月以上前に送付した。検診受診者総数は374人（男102人、女272人、平均年齢67.7±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。検査は下腿静脈のエコー検査と血液検査を行った。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±553.8 ng/ml、平均年齢75.5±8.2才で、DVT無し群のD-dimer値(489.2±379.2 ng/ml)、平均年齢67.2±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±159ng/ml、61-69才430±374ng/ml、70-79才551±284ng/ml、80才以上898±661ng/mlで年齢とともに有意に増加した($p<0.01$)。そのためD-dimer500ng/ml以上はDVT無し群のうち145人(48.5%)に認められ、年齢を考慮しなければ陰性除外閾値としては不適であると考えられた。高血圧既往および検査時に2回以上収縮期血圧(SBP)141mHg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SBP140mmHg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。DVT有り群のtPAI-1値は20.5±11.3μg/ml、DVT無し群では19.2±9.7μg/mlで有意差は認めず、震災直後及び1年後の検査結果より両者とも有意に低かった。またSBPとD-dimerとの間に相関は認めなかったが、SBPとtPAI-1との間に相関を認めた(Peason法で$r=0.29$)。

3）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日に十日町市で中越地震被災者の検診を行った。これまで毎年検査していることを知らなかったという被災者の声があったことから、今回はテレビ1社（新潟放送）、AMラジオ1社（BSNラジオ）、FMラジオ2社（FMラジオ新潟、新潟県民FM放送）、新聞4社（新潟日報、読売新聞、小千谷新聞、十日町新聞）、コミュニティーFM2社（FM柏崎、FM十日町）により2週間前から広告CMを流して、できるだけ多くの被災者に通知した。また昨年および一昨年前に受診した被災者1000人に1ヶ月以上前に検査日時をハガキで通知した。エコー装置は医療機器メーカー各社から借用し、計14台で下腿の静脈エコー検査を行った。今回はポータブルエコー装置がこのうち半数を占めていた。血栓の有無は圧迫法により判断し、複数の技師、医師で診断した。また血液検査を希望者に行い、その場で遠心分離して凍結血漿とし後でD-dimerをELISA法で測定した(VIDAS)。さらに自動血圧計とポータブ