

第25回

# 震災とDVT

榛沢 和彦 (新潟大学医学部総合病院 第二外科)

## 震災健康被害は終わらない

我々は、新潟県中越地震被災者で車中泊をしていた人に超音波検査（エコー検査）で深部静脈血栓症（deep vein thrombosis；DVT）が多く見つかることを報告し、その後も地震避難生活とDVTとの関連を検討してきた。災害医療では72時間以内の急性期（救急）医療がもっとも重要であるが、震災を生き延びた被災者には避難生活と生活再建が長くのしかかる。そのため肉体的、精神的に負担がかかり、数ヶ月から年余にわたって二次的健康被害を受ける人も少なくない。当初は車中泊避難とDVTとの関係を疑って検討してきたが、しだいに地震による生活環境の変化がDVTを引き起こすことがわかってきた。また、地震後のDVTは急性期の肺塞栓症のみならず、慢性期の呼吸不全や脳梗塞とも関連があることが判明してきた。本稿では、各地の地震後の検査結果を、順を追って説明する。

## 新潟県中越地震

平成16年10月23日、新潟県小千谷市と旧川口町付近を震源とした新潟県中越地震が発生した。雪の多い山間部で家屋が雪に耐えるよう造られていたことなどから壊滅的な被害は免れたが、古い家屋を中心に全壊、半壊も多く、水道、電気、ガスなどのライフラインが途絶し、晩秋で寒かったこともあり、車中泊避難が多く行われた。その結果、肺塞栓症（いわゆるエコノミークラス症候群）による死亡者が少なくとも4人出た（ほかにも疑われている例は少なくない）。ここで注意したいのは、4人は全員、42歳～50歳の女性であったことである。したがって、震災後は高齢者ばかりでなく中年の女性にもDVT予防を呼びかける必要がある。この世代は昼間は家の片付け、夜は家族の食事づくりなどで休む暇なく過労状態になっているが、本人にはその自覚がなく、体の異常にすら気づいていないことも多い。このため突然体調を崩すことがあり、車中泊での肺塞栓症もその一つと言える。

我々は10月31日からポータブルエコーによる下肢静脈エコー検査を行った。地元保健師に検査があることを連絡してもらい、避難所を巡回して拡声器で検査希望者を集めて検査した。ちょうど地震発生前に、入院患者以外の一般人における院外発症の肺塞栓症は下腿のヒラメ静脈血栓が原因となることが呂らより報告されていたこともあり、短時間に多数の人の検査を一人で行う必要があったため、下腿のみの

検査とし、圧迫法で血栓の有無を調べた。その結果、11月7日までに69人に検査を行い、その約30%に下腿深部静脈の血栓を認めた。

そこで、多数のDVTが被災者にみられる可能性が高いと考え、肺塞栓症予防のために小千谷医師会、厚生連魚沼病院と新潟県臨床検査技師会の協力を得て、毎週定期的に下腿深部静脈のエコー検査を行った（地震の起きる前年に県内3ヶ所で下肢静脈エコー講習会を、また新潟市で定期的に下肢静脈エコー講習会を開催していたので、県内の検査技師は下肢静脈エコーについて、ある程度知識を持っていたことが幸いした）。その結果、11月中旬にはDVT頻度は初回検査の人で10%程度になったが、12月になっても10%より下がらなかった。12月下旬から雪が多くなり検査活動を一時中止し、平成17年3月に再開したところ、初回検査の人のDVT頻度は15%に増加していた。そこで、震災1年後の検査として9月30日から10月2日まで長岡市と小千谷市で下肢静脈エコー検査を行ったところ、やはり10%程度に見つかった。この結果から被災者のDVT頻度がまだ高いことが予想されたため、小千谷市、小千谷市の町内会、十日町市等に協力していただき、市の広報、町内会の回覧板、新聞、テレビ、ラジオで検査日時を被災者に通知して、平成18年1月までに計1,500人に下肢静脈エコー検査および血液検査を行った。エコー検査はリニアプローブを用い、これまで被災地で検査をしたことのある検査技師が行った。その結果、小千谷市、十日町市、長岡市の被災者1,500人のうち7.8%に慢性血栓を含むDVTを下腿に認めた。また検診時にアンケート調査を行い、震災後にトイレを我慢するため水分摂取を控えたことから脱水となり、DVTが発生したと思われる被災者が少なくないことが判明した。

これらの結果が県議会などで問題になり、県および県医師会、新潟大学が共同で対策委員会を発足して検討することになった。まず中越地震対照地（一般住民検診）を行って、被災地のDVT頻度が本当に高いかどうかを明らかにすることになり、平成18年3月に被災地と似た環境の豪雪地である新潟県阿賀町でメタボリックシンドローム検診を兼ねた一般住民エコー検診および血液検査を行った。被験者は町の広報、保健師の訪問による検査の勧誘により327人を集めた。エコー検査は病院で通常用いられる装置によって行い、技師は被災地での検査と同じメンバーとした。その結果、対照地一般住民の1.8%にヒラメ静脈血栓を認めた。この数値は被災地よりも有意に低く、また対照地一般住民では被災者よりもヒラメ静脈が細かった。

この対照地検査データと中越地震後の検査データを新潟大学公衆衛生学教室で解析してもらったところ、震災1年後のDVT頻度は対照地に比較して高いことが統計的にも証明され、地震と関連があることが立証された。ついで車中泊避難との関連では、2ヶ月以内のDVTは明らかに関連が認められたが、1年後のDVTでは関連性は認められなかった。そこで解析をさらに進めたところ、震災1年後のデータでは避難所よりも軽自動車とセダン型乗用車で約1.5倍DVTが多く、また避難所よりもワゴン車のほうがDVT発生のオッズ比が低いことが示された。これは避難所よりもワゴン車のほうがDVTに関しては危険性が低い可能性を示していると考えられた。

そこで、長岡市の上田循環器クリニックの協力を得て、震災6ヶ月後から1年後に外来患者300人のエコー検査と避難形式などの聞き取り調査を行って検討したところ、長岡市の被災者でも車中泊と避難所は自宅よりも約1.5倍DVTが多いことが示された。したがって、避難所でもDVTの危険性があることが明らかになった。

一方、中越地震被災地でDVTが地震の影響により統計的に有意に増加していることを受けて、県および県医師会、新潟大学は共同で被災地でのDVT / PE（pulmonary embolism；肺塞栓症）診療ガイドラインを作成した。これはDVT / PEが専門でない医師でも診療可能になるように、問診から診察、検査までを網羅しフローチャー

トにしたものである。この中に検査必須項目として下肢静脈エコーとDダイマー測定を取り入れた。統計解析でヒラメ静脈最大径が大きくなればなるほどDVTの割合が増えること、8mm以上で有意にDVTが多いことなどから、ヒラメ静脈最大径9mm以上拡張を危険因子の一つとした。また、エコーによる血栓の確認は、血栓エコーの有無およびプローブの圧迫による静脈虚脱の有無等で判断することにした。さらに、血栓を浮遊・充満血栓と壁在・索状血栓に分けた。このガイドラインは新潟県から各都道府県に配布され、またホームページ上で平成19年まで公開されていた。能登半島地震、新潟県中越沖地震、岩手・宮城内陸地震では、このガイドラインに準じて検査を行っている。

中越地震被災地の小千谷市と十日町市では、平成18年以降も毎年、広報、マスコミなどを通じて検査日時を被災者に知らせ、検査を行っている。その年に初めて検査を受けた人を（バイアスはあるものの）被災地のDVT頻度と仮定すると、震災2年後4.5%、3年後8.5%、4年後9.8%、5年後7.7%と、いずれも対照地一般住民のDVT頻度18%よりも3～4倍以上高く、現在でもDVT頻度が高い可能性がある。また、地震直後の検査から継続して血栓を認める被災者も少なくない。これは、地震後の避難生活では車中泊のみならず避難所生活でもDVTが発生し、震災後5年以上遷延する可能性を示しているものと考えられた。さらに、DVTが見つかった被災者の中には肺血流シンチグラフィ検査で無症候性肺塞栓症が見つかった人が12人おり、また血栓を認めた人の中には交通事故後の外科手術後に重篤な肺塞栓症を合併した人もいた。小千谷市の中村医院では、地震後に車中泊を経験した高齢者で呼吸不全を起こした3人に肺塞栓が見つかったと報告され、高齢者の呼吸不全の原因となっている可能性が示唆されている。

また、小千谷地域消防署の協力で平成14～19年に小千谷市内で発生・搬送した脳梗塞患者の年齢と発生場所を調べていただいたところ、脳梗塞発生数は地震が発生した平成16年は平成14年、15年に比べて減少していたが、60歳未満の若年性脳梗塞発生数については平成16年は平成14年、15年の3倍になり、平成17年、18年も2倍以上となっていた。若年性脳梗塞は、DVTが心臓の心房中隔にある卵円孔を通過して脳に飛来して起きる奇異性脳塞栓症が多いとされている。小千谷市ではDVTが地震後に増加しているため、奇異性脳塞栓症が増加している可能性が示唆された。さらに若年性脳梗塞を発症した分布を調べると、我々が町内会を通して検査を行った市街地では少なく、むしろ若年者は少ないはずの郊外で発生していた。我々は地震直後からエコーによる検診と同時に被災者に無料で弾性ストッキングを配布し着用指導してきたが、それによりDVTが減少し、若年性脳梗塞が市街地で減少している可能性も示唆された。

## 能登半島地震

平成19年3月25日に輪島市沖で発生した能登半島地震では、中越地震の教訓から車中泊をしないよう指導され、避難所にはトイレが多く設置されており、水や食料は豊富に用意されていた。また避難所となっている体育館では、定期的に体操するなどの運動指導も保健師などにより行われていた。検査は金沢大学附属病院血管外科と検査科を中心に、富山大学と我々で行った。金沢大学附属病院の検査技師の方々には前年に中越地震被災者のエコー検診を手伝っていただいたため、被災地での検査は中越地震のときと同じようにスムーズに行うことができた。

3月31日と4月1日には、30人以上の大規模避難所で167人に検査を行い、7.2%

にDVTを認めた。また、金沢大学のチームは4月4～5日に一人暮らしの高齢者用で個室の小規模避難所において検査を行い、29.0%にDVTを認めたと報告している。これは、避難所で高齢者を一人きりにしてはいけないことを示唆しているものと考えられた。これらの結果から、避難所であってもDVTが多く発生することが確認できた。

## 新潟県中越沖地震

能登半島地震からほどなく、平成19年7月16日に新潟県柏崎市沖で新潟県中越沖地震が発生した。この地震でも中越地震の教訓が生かされ、地震直後から防災有線放送などで車中泊しないよう呼びかけられた。また、避難所にはトイレが多数設置され、水や食料も比較的充足し、保健師による定期的な運動指導も行われていた。

我々は県内での2度目の大地震であったことから急ぎ検査態勢を整えて、地震発生2日後に検査を開始した。7月18～24日は我々が独自に449人に検査を行い、7月28～29日には県の主催で546人に検査を行った。中越地震の際に震源地に近い小千谷市のほうが震源地から距離のある十日町市および長岡市よりもDVT頻度が高かったことから、震源地に近い刈羽・西山地域と柏崎市街地に分けて検討した。その結果、7月18～24日のDVT頻度は刈羽・西山地域8.9%、柏崎市街地5.8%で、震源地に近い地域でDVTの頻度が高かった。また7月28～29日では、刈羽・西山地域4.0%、柏崎市街地2.8%であり、やはり震源地に近い地域で頻度が高かった。11月23日に震災4ヶ月後の検査を行ったところ、刈羽・西山地域8.0%、柏崎市街地5.4%と震災2週間後よりも増加していた。これは中越地震被災者で5ヶ月後にDVT頻度が増加していたのと同じであった。中越地震被災地では、後片付けなどの復旧作業が一段落ついた震災後5～6ヶ月頃に高齢者が亡くなるケースが少なくなく、これは高齢者の精神的な疲れからくるADL (activities of daily living) の低下によるものと考えられた。中越沖地震でも震災4～5ヶ月後になると高齢者が閉じこもりがちになる現象が見られ、こうしたADL低下に伴ってDVTが増加したものと思われた。

その後も検査を行い、震災1年後3.9%、2年後5.6%と地震対照地の2～3倍程度のDVT頻度であったが、中越地震被災地よりも低かった。これは中越地震の教訓が生かされた結果であると考えられた。一方、柏崎市の国立新潟病院では中越沖地震1～3ヶ月後に震災時のDVTが原因と考えられる40歳代と50歳代の奇異性脳塞栓症を診察している。

## 岩手・宮城内陸地震

平成20年6月14日、栗駒山付近を震源とする岩手・宮城内陸地震が発生した。この地震は被災の中心が山間部であり、被災者は遠くの避難所に移動して避難していた。そのため、避難所の建物だけを見る限りは震災があったのかどうかわからなかった。この地震では福井大学の山村先生に一関市医師会および栗原市と連絡をとっていただき、どの避難所に行けばよいかを決めてもらった。震災後の災害医療では必ず混乱が起きていることが予想され、地元医師会と行政との連絡が欠かせない。また、地元医療機関との連携も重要になる。とくに震災後のDVTは遷延することから長期的な経過観察が必要であり、地元医療機関の協力なしには行えない。岩手・宮城内陸地震では幸い一関市医師会、栗原市、栗原市立花山診療所、栗原市立栗原中央病院、

宮城県立循環器・呼吸器病センターと連携することができ、被災者のその後のDVT経過観察と治療に貢献できた。

6月27日、避難所の一つである一関市の小学校体育館で検査を行った。この避難所は地震後4日目に岩手県が用意した営を体育館に敷いており、また集落全体で避難しているため親戚同然の顔見知りの方々ばかりで比較的すいていた。ここでの検査では29人中1人(3.4%)にDVTが見つかった。翌日は栗駒と栗原市花山で検査を行った。栗駒の避難所は比較的人数が少なく、寝る場所を子どものいる家族と高齢者に分けるなどアメニティが充実しており、一方の花山の避難所は体育館の床に100人が雑魚寝する従来の避難所と同じような場所で、遠くからヘリコプターで運ばれてきた被災者ばかりで顔見知りは少ない様子であった。結果、栗駒で21人中1人(4.8%)、花山では20人中3人(15.0%)にDVTを認めた。したがって、避難所によって、すなわち避難環境が違っているとDVT頻度が異なることが示唆された。

この結果から、我々は花山の避難所でDVTが多いと推定し、栗原中央病院、宮城県立循環器・呼吸器病センターと共同で検査を毎週行うことにした。すると翌週の検査で新たに4人、翌々週の検査で新たに4人と検査を行うたびにDVTが見つかり、避難者の25%にDVTが存在する結果となった。これについて栗原市と協議し、被災者に運動させる、相談窓口を作るなど精神的な支援をする、家屋の損壊程度に関係なく見舞金を配布する、仮設住宅に早く移動させるなどを考慮していただいた。

その後、8月30日に仮設住宅入居者を対象に再度検査を行ったところ、避難所ではDVTがなかった人に新たにDVTを認めた。そこで仮設住宅入居者に聞き取りを行ったところ、仮設住宅周囲には何もなく、外に出ることもないとのことであった。“3歩でトイレ、テレビが友達、隣と壁1枚”の生活は、これまで隣の家が見えないほど離れて生活し、井戸で水をくみ、畑で自活していた被災者にはストレスが多く、閉じこもりがちになっていることが判明した。そこで栗原市と協議し、仮設住宅の前の土地を借りて共同の畑にしてもらうこと、お茶のみ会などを作ってなるべく孤独にしないようにすることなどを提言し実行していただいた。その結果、新たなDVT発生はほとんどなくなった。

平成21年11月30日に再度検査を行ったところ、避難所でDVTが見つかった人でまだ消失していない人が少なくなかった。したがって、ここでも震災後に発生したDVTは遷延しやすいことが確認された。

## おわりに

震災後のDVTはDMATが活躍する48～72時間以降に問題となる。中越地震の車中泊で亡くなった例は震災2日以降である。したがって、我々はできるだけDMATなどの活動に邪魔にならないよう2日目以降7日以内の検査開始を目標にしている。また、これまで述べてきたように、震災によるDVTは年余にわたって遷延すること、そのDVTにより二次的な健康被害が起きることが明確になってきている。今後は、震災によるDVTが心的外傷(PTSD)とともに被災者の二次的健康被害として正式に認められることが必要である。

一方、DVTはPTSDと違って、予防することが可能である。しかし、予防は医療班が行うというよりも、行政側で準備・指導してもらうほかなく、さらに避難所における予防態勢、環境整備なども行政側にはできないことである。したがって、今後は国ならびに各都道府県の防災計画の中にDVT予防対策を入れるべきと考えられる。

その他

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金

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

第 1 回班会議

日時：平成 22 年 7 月 23 日（金）午前 10 時～午後 5 時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 新棟 11 階中会議室

プログラム・抄録集

研究代表者 村田 満

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 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

第 1 回班会議 プログラム

日時：平成 22 年 7 月 23 日（金）午前 10 時～午後 5 時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 新棟 11 階中会議室

（サブグループ研究計画：20 分 各個人研究計画：10 分 討論含む）

10：00～ 研究代表者 挨拶 村田 満

10：10～ TMA 研究班 研究計画 藤村 吉博

サブグループリーダー：藤村 吉博 奈良県立医科大学

班員： 和田 英夫 三重大学医学部

小亀 浩市 国立循環器病研究センター

研究協力者：森木 隆典 慶應義塾大学医学部

日笠 聡 兵庫医科大学血液内科

松本 雅則 奈良県立医科大学

上田 恭典 倉敷中央病院

10：30～ I T P 研究班 研究計画 富山 佳昭

サブグループリーダー：富山 佳昭 大阪大学医学部

班員： 藤村 欣吾 広島国際大学薬学部

桑名 正隆 慶應義塾大学医学部

倉田 義之 四天王寺国際仏教大学

研究協力者：降旗 謙一 株式会社エスアールエル

野村 昌作 関西医科大学 第一内科

宮川 義隆 慶應義塾大学医学部

10：50～ 特発性血栓症研究班 研究計画 小嶋 哲人

サブグループリーダー：小嶋 哲人 名古屋大学医学部

班員： 坂田 洋一 自治医科大学

川崎 富夫 大阪大学医学部

宮田 敏行 国立循環器病研究センター

横山 健次 慶應義塾大学医学部

11：10～ 静脈血栓塞栓症研究班 研究計画 小林 隆夫

サブグループリーダー：小林 隆夫 県西部浜松医療センター

班員： 榛沢 和彦 新潟大学教育研究院

研究協力者：佐久間聖仁 国立循環器病センター心臓血管内科

中村 真潮 三重大学大学院

山田 典一 三重大学大学院



11:30~12:30 昼休み

12:30~13:30

TMA班研究報告：司会 藤村 吉博

藤村吉博・松本雅則 「血漿由来 ADAMTS13 の 3 種類のプロテアーゼによる切断反応と  
その臨床的意義」

和田英夫・伊藤尚美 「三重大学ならびに関連病院で経験した血栓性微小血管障害症 (TMA)  
例の解析途中経過と VWF プロペプチド (VWFpp) 値の解析」

小亀浩市 「ADAMTS13 活性測定に用いる標準試料の調製について」

森木隆典 「ADAMTS13 機能と関連する重要なアミノ酸配列の探索」

13:30~14:30

I T P 班研究報告：司会 富山 佳昭

富山佳昭 「インテグリン  $\alpha$  IIb(R995W)変異をもつ血小板減少症例の解析」

藤村欣吾 「妊娠合併 I T P の治療ガイドライン作成に関するコンセンサス」

桑名正隆・西本哲也 「制御性 T 細胞が特発性血小板減少性紫斑病の発症を抑制する」

倉田義之 「臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査」

松原由美子 「血小板減少症の病態解明と新しい治療戦略開発を目指した基礎的研究」

14:30~14:45 休憩

14:45~15:45

特発性血栓症班研究報告：司会 小嶋 哲人

小嶋哲人 「血栓傾向の分子病態解析」

坂田洋一・窓岩清治 「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  
関する臨床研究の展開」

川崎富夫・末久悦次 「静脈血栓症の基礎研究と医療訴訟問題解決  
深部静脈血栓症のリスクとしての凝固第 V 因子量」

宮田敏行 「アンチトロンビン欠損症 I 型は静脈血栓症リスクが極めて高い」

横山健次 「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-最終報告-

15:45~16:45

静脈血栓塞栓症班研究報告：司会 小林 隆夫

小林隆夫 「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) —」

山田典一 「ネフローゼ症候群患者における深部静脈血栓症の発生頻度調査」

佐久間聖仁 「院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子：検診症例との比較」

榛沢和彦 「地震後深部静脈血栓症 (DVT) についての検討」

終了

---

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 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

事務局：慶應義塾大学医学部臨床検査医学 村田教授室 電話：03-5363-3838 内線 62553

# サブグループ研究

## TMA サブグループ研究計画

研究分担者 藤村 吉博 奈良県立医科大学  
和田 英夫 三重大学  
小亀 浩市 国立循環器病研究センター

研究協力者 森木 隆典 慶応義塾大学  
日笠 聡 兵庫医科大学  
上田 恭典 倉敷中央病院  
松本 雅則 奈良県立医科大学

総括目標：TMA（TTP）の病態解析と治療法の開発を基礎と臨床の両面から行う。

### 個別計画

藤村吉博（松本雅則）

- 1) 奈良医大輸血部 TMA データベースの個別解析（継続）
  - (1) USS の phenotype 追跡調査
  - (2) 後天性妊娠関連 TMA の解析
- 2) ADAMTS13 と同インヒビター複合体の可視化法の開発
- 3) インフルエンザ重篤化要因としての TMA 解析

和田英夫

- 1) ADAMTS13に起因しないTMAの解析ならびにVWFppの意義
- 2) 三重大での TMA 症例の解析

小亀浩市

- 1) ADAMTS13の立体構造解析（構造未決定のドメインおよび変異体）
- 2) ADAMTS13 活性測定法の改良

研究協力者

森木隆典

- 1) VWF および TTP 患者 IgG と ADAMTS13 の反応に関連するアミノ酸配列の解析

日笠聡

- 1) 新規TMA患者の集積
- 2) 妊娠USS患者のFFP定期補充とADAMTS13解析

上田恭典

- 1) 新規TMA患者の集積
- 2) 新たな治療法の検討

## ITP サブグループ

班員： 富山佳昭 大阪大学医学部附属病院 輸血部  
藤村欣吾 広島国際大学 薬学部  
倉田義之 四天王寺大学 人間福祉学科  
桑名正隆 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科

研究協力者：降旗謙一 SRL  
松原由美子 慶應義塾大学医学部 臨床検査医学  
宮川義隆 慶應義塾大学医学部 血液内科  
高蓋寿朗 西神戸医療センター 免疫血液内科  
柏木浩和 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科  
野村昌作 関西医科大学 第一内科  
特別協力者：杉田 稔 東邦大学医学部 衛生学  
島田直樹 昭和大学医学部 衛生学

ITP 診療に関して従来の班研究を継続した形において、ITP に関する国際的な新しい名称も考慮しつつ、疫学研究、診断および治療の標準化、病態解析を柱として ITP の解析を行なう。最近、欧米を中心とした国際作業部会により ITP の用語の標準化やガイドラインが作成されており、これらとの整合性についても議論していく必要あり。

### 1) 疫学研究

2004 年からのデータの蓄積あり。上記の国際作業部会との整合性を考慮しつつ臨床調査個人票の改訂作業を行なう。

### 2) ガイドライン作成

H. Pylori 除菌療法の ITP への適応が追加承認された (2010. 6)。妊娠合併 ITP の治療ガイドラインの作成を行なう。一方、ITP の診断基準案に関してその基盤となる検査法の一般化、標準化が必要。

### 3) 病態解析

ITP における制御性 T 細胞の役割、GPIIb-IIIa 変異に起因する血小板減少症の病態解析、脂肪前駆細胞からの巨核球分化誘導機構の解析を行なう。

## 特発性血栓症研究班サブグループ研究報告

班員 小嶋哲人 名古屋大学医学部  
宮田敏行 国立循環器病研究センター  
坂田洋一 自治医科大学  
川崎富夫 大阪大学医学部  
横山健次 慶應義塾大学医学部

### 目的

近年増加している静脈血栓塞栓症（VTE）のエビデンスを収集するとともに、VTE発症の原因とメカニズムを明らかにし、日本人におけるVTEの予知・予防のための対策確立を目指す。

特発性血栓症サブグループは、これまでに、

- 1) 日本人の静脈血栓症の遺伝的背景の検討
- 2) 特発性血栓症予防法として「ヘパリンの在宅自己注射」に関するアンケート調査
- 3) 特発性血栓症再発予防に対するワルファリン療法に関するアンケート調査
- 4) 先天性血栓傾向（AT、PC、PS欠乏症）日本人患者の実態調査

等を行ってきた。これらの活動を今後更に発展させ、日本人を対象としたエビデンスの収集とそれに基づいた対策指針の策定を目指す。

### 計画・方法

特発性血栓症サブグループは、全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究と血栓症患者を対象とした研究から構成される。

#### 1) アンケート調査研究：

平成20年度より「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]欠乏症）日本人患者の実態調査」を実施しており、日本人における先天性血栓傾向のエビデンスを収集・解析する。ワルファリンの適正使用の指針づくりのため実施した「ワルファリンの使用に関するアンケート調査」、および「静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する全国実態個別調査」の解析結果に基づき、日本人に適したワルファリン療法の確立を目指す。

#### 2) 日本人VTEの遺伝的背景に関する調査研究：

これまでの研究により、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た。この高リスク群の患者の同定を進めると共に、再発予防に関するエビデンスを収集し、再発予防の対策指針策定を目指す。

## 静脈血栓症/肺塞栓症グループ抄録および今後の研究計画

分担研究者： 県西部浜松医療センター 小林隆夫  
新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科 榛沢和彦  
研究協力者： 国立循環器病センター心臓血管内科  
佐久間聖仁  
三重大学大学院医学系研究科循環器内科  
中村真潮、山田典一

### 1) 研究要約

わが国における静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症/肺塞栓症）発症の実態調査を行う。

### 2) 研究概要

本研究はわが国において様々な状況下で発症する深部静脈血栓症/肺塞栓症の現況を調査することであるが、引き続き研究を継続するとともにその臨床的特徴を明らかにし、入院患者のリスク評価および静脈血栓塞栓症の予知・予防にまで研究を発展させたい。なお、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って施行され、各参加施設の倫理委員会の承認を得た後に実施される。

### 3) 研究の目的・必要性・特色・独創的な点

前年度までに産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査、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、新潟中越地震など震災後の被災者における深部静脈血栓症調査、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い、日本人の特徴を明らかにし得た。特に精神科領域での調査および地震後の発症調査は海外でも例がなく、極めて独創的である。今後はさらに研究を発展させ、医療や福祉行政にも反映させたい。

### 4) 研究の目的・必要性・期待される成果

本研究ではわが国において様々な状況下で発症する深部静脈血栓症/肺塞栓症の現況を調査し、「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。なお、平成19年度には震災被災者における静脈血栓塞栓症の調査結果をもとに「災害緊急避難時の静脈血栓塞栓症（いわゆるエコノミークラス症候群）発症予防指針」の提言を行った。

### 5) 研究計画・方法

3年計画のうち平成22年度は以下の研究を計画している。研究施設・研究環境は整っており、調査のフィールド確保も問題ない。研究はできるだけ今年度で終了する予定であるが、次年度以降の継続の有無は今年度末に検討する。

1. 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子（継続、複数年：佐久間聖仁、中村真潮）
2. 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（継続、複数年：小林隆夫）
3. 地震と深部静脈血栓症との関連についての研究（継続、複数年：榛沢和彦）
4. 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（継続、複数年：山田典一、中村真潮）一本研究は前年度に終了した。
5. 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（新規、複数年：山田典一、中村真潮）

#### 6) 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って施行される。また、本研究は、各参加施設の倫理委員会の承認を得た後に実施される。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る。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る。

#### 7) 研究結果（研究結果の詳細は個々の抄録を参照のこと）

1. 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子（継続、複数年：佐久間聖仁、中村真潮）

外来新患患者を対照とした場合、静脈血栓塞栓症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ったが、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・外傷が有意な危険因子であり、血液型との関連も示唆された。

2. 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（継続、複数年：小林隆夫）

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）で検討中である。

3. 地震と深部静脈血栓症との関連についての研究（継続、複数年：榛沢和彦）

震災後の深部静脈血栓症は震災後早期の肺塞栓症や慢性期の血栓後症候群だけでなく脳梗塞とも関連がある可能性が示唆され、震災後の避難生活における予防が重要であることが再確認された。また、深部静脈血栓症を認めた大部分の被災者にはPS/PCなどの血栓性素因は見つからなかったため、震災後では環境要因が強い影響をもつ可能性が示唆された。

4. 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（継続、複数年：山田典一、中村真潮）

日本人においても、うっ血性心不全症例、特にNYHA機能分類IV度の重症例

では 25.5%と欧米と同様の高頻度に深部静脈血栓症が発生していた。また、NYHA 機能分類以外にも、超音波検査上、右房圧上昇が疑われる例では DVT 発生のリスクが高く、今後はこうした症例に対して一次予防の徹底が重要と考えられた。

5. 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（新規、複数年：山田典一、中村真潮）

日本人においても、ネフローゼ症候群患者では欧米と同程度の高頻度（12/42：28.6%）に深部静脈血栓症が発生しており、内科領域における危険因子として捉え、一次予防の徹底が必要と考えられた。



# 個別研究

## 血漿由来 ADAMTS13 の 3 種類のプロテアーゼによる切断反応とその臨床的意義

奈良県立医科大学 輸血部 松本 雅則, 藤村 吉博

ADAMTS13 の生理的な分解酵素として、トロンビンやプラスミンが報告されており、また敗血症性 DIC 患者においては顆粒球エラスターゼの関与が示唆されている。しかし、これらの検討は recombinant ADAMTS13 を用いて実施されており、糖鎖の違いから血漿中の ADAMTS13 とは動態が異なる可能性がある。今回我々は、モノクローナル抗体を用いて血漿から ADAMTS13 を精製する方法を確立し、上記 3 種類のプロテアーゼによる血漿由来 ADAMTS13 の切断部位を同定した。さらに、重症急性膵炎における ADAMTS13 活性低下の機序を検討するため、顆粒球エラスターゼを測定した。

血漿由来 ADAMTS13 のトロンビンによる切断部位は R257, R459, R888, R1176 の 4 カ所で、うち R459 と R888 は今までに報告のない切断部位であった。また、プラスミンの切断部位は、R459 を除きトロンビンの 3 ヶ所と同じであった。顆粒球エラスターゼの切断部位は、前 2 者と異なる I380 と T874 であった。以上より、基礎病態によって異なったプロテアーゼ切断を受け、ADAMTS13 活性が低下する可能性が示唆された。

また、重症急性膵炎 13 例において顆粒球エラスターゼを測定した。これらの症例では、急性期において ADAMTS13 活性は平均 37% に低下し、VWF 抗原は平均 402% と健常人と比べて有意に上昇していた。また、顆粒球エラスターゼは、急性期で健常人に比べ約 5 倍に有意に上昇していたが、病状の軽快とともに低下した。また、急性期の ADAMTS13 活性と顆粒球エラスターゼは負の相関関係が認められた。

後天的に ADAMTS13 活性が低下する機序として、自己抗体（主として IgG 型）によるものが有名であるが、これ以外の機序の詳細は不明である。今回顆粒球エラスターゼによる ADAMTS13 切断とそれに伴う活性低下を血漿由来 ADAMTS13 で確認した。顆粒球エラスターゼは様々な炎症性疾患で上昇することから、このような病態では顆粒球エラスターゼが ADAMTS13 活性低下に関与している可能性が示唆された。

三重大学ならびに関連病院で経験した血栓性微小血管障害症（TMA）例の解析途中経過と VWF プロペプチド (VWFpp) 値の解析

波部一伊藤尚美（三重大学大学院血液腫瘍内科）、和田英夫（同検査医学）

三重大学ならびに関連病院で経験した血栓性微小血管障害症（TMA）を、ADAMTS13 値 10%以下を TMA/ADAMTS13 群、10%以上を TMA/other 群として比較検討した。三重大では、これまで 75 例の TMA 例を経験した。33 例は TMA/ADAMTS13 群であり、42 例が TMA/other 群であった。TMA/ADAMTS13 群の基礎疾患では、特発性、自己免疫疾患が多く、TMA/other 群では、特発性、自己免疫疾患、HELLP 症候群、腎疾患などが見られた。TMA/other 群でも、HUS 症状を何回も再発する症例がみられた。

VWFpp は GTI 社の ELISA キットにて測定され、トロンボモジュリン (TM) や VWF 値との比較検討を行った。VWFpp は TM と同様に、TMA 症例特に TMA/other 群で有意に高値を示し、TMA/other 群の診断に有用な可能性が示唆された。また、VWFpp は TMA の死亡群で有意に増加し、TMA の生命予後を反映するマーカーとしても有用と考えられた。

## 進捗状況

### 1) 三重大学での TMA 例の検討

現在 70 例近く解析していますが、肝移植例、骨髄移植例、癌に伴う TMA 例にまで広げて約 100 例程度の解析を目指します。

アンケート調査成績などとの比較・検討

### 2) VWFpp の解析・評価

TMA 例の測定はほぼ終了

非 TMA 例の測定を行い。感度、特異度、カットオフ値の決定などを行う。

その他、TM との比較、腎機能との関係など検討する。

### 3) 習慣性、遺伝性 TMA/other 群の検討

とりあえず、病歴等をしっかりまとめる。

具体案なし

## 今までの三重大の仕事結果

1) アンケート調査にて、最近の TMA 発症状況を報告した。

2) 三重大での ADAMTS13 の解析

3) 肝移植症例にて、TMA の発症と VWF ならびに ADAMTS13 との関係を報告した。

4) TMA 診断における VWF プロペプチドの有用性を検討中

## ADAMTS13 活性測定に用いる標準試料の調製について

小亀浩市・宮田敏行（国立循環器病研究センター・分子病態部）

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（thrombotic thrombocytopenic purpura, 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、国際標準血漿や精製 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は、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。そこで今回、本研究事業で測定していた日本人一般住民の 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。

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%）には有意差（ $P < 0.0001$ ）が見られた。したがって、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と考えられた。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する作業を 10 回繰り返したところ、活性値の 10 回平均値と SD は 102.3%と 11.1%であった。つまり、男女各 5 試料でプール血漿を調製した場合、20 ロットに 1 ロットの割合で、80%（=平均値-2SD）～125%（=平均値+2SD）の範囲を逸脱する可能性が高いと考えられた。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 試料で 91～108%、男女各 50 試料で 94～104%となった。

以上の結果から、被検試料の ADAMTS13 活性値をほぼ正確に得たい場合、少なくとも男女各 20 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な低活性領域（10%未満）に照準をあてた測定では、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ろう。