

添付資料 2-1

「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」に関するアンケート調査

Q1) 適応基準として、「在宅自己注射により通院の身体的、時間的、経済的負担、さらに精神的苦痛が軽減され、生活の質が高められること。他の治療法で代替することができないヘパリン治療の適応患者であること。」が挙げられます。

- 適当である
 不十分である 訂正点：)

Q2) 代表的な適応は、「血栓性素因 先天性アンチトロンピン欠損症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症、抗リン脂質抗体症候群など」のある患者、習慣性流産、巨大血管腫、川崎病や心臓人工弁置換術後の患者などで、その治療のためあるいは妊娠時の抗凝固療法を受ける場合。」が考えられます。

- 適当である
 不十分である 訂正点：)

Q3) 開始に先立ち、「①血液凝固、血栓症に関する基礎知識 ②ヘパリンの薬理作用 ③副作用と発現時の対応 ④ヘパリンの管理と記録 ⑤注射の方法と実技 ⑥注射針などの医療廃棄物の処理 ⑦緊急時の連絡などの患者教育プログラム」により教育を行う

- 適当である
 不十分である 訂正点：)

Q4) 患者は「①ヘパリンを規定の方法で管理する。②決められた方法で注射する。③定期的に受診する。④治療経過などの記録を提出し、評価と指導を受ける。⑤判断に迷う場合、担当医に連絡し指示を仰ぐ。⑥注射針や注射器などの在宅医療廃棄物を、担当医等の指示に基づき、適切に処理する。」ことを遵守することが求められます。

- 適当である
 不十分である 訂正点：)

Q5) 本療法は、皮下注射用ヘパリンであるカプロシン 2万単/バイアル、0.8ml)を用い、1回につき5,000単位、12時間ごと(1万単位/日)にインスリン自己注射用注射器 29あるいは30Gを用い、皮下に自己注射する。カプロシンを5,000単位、12時間ごとに皮下注射するのが一般的であるが(低用量ヘパリン投与方法)、8時間ごとに注射も可能である。」によって行う

Q5の1 投与経路

- 皮下注射が適当である
 携帯用ポンプを用いた持続静脈内投与がよい

Q5の2 ヘパリン製剤

- カプロシンがよい
 低分子ヘパリンにするべきである
 その他 ()

Q5の3 投与量

- 適切である
 APTT などの結果により投与量を調節するべきである
 その他 ()

Q6) 本療法の認可は、「①適応基準を満たしている ②規定の教育プログラムに従った教育目標を達成していること ③遵守事項を守ること同意していることを確認した上で行う

- 適当である
 不十分である 訂正点：)

Q7) 管理と記録に関して、「①ヘパリンは規定の方法で管理する。②処方された薬剤の名称、処方量、注射日時、注射量(単位数)、回数、注射部位、副作用の有無、疑問点などを記録する。③担当医師は、定期的に確認してカルテに記載し、必要な指導する。」

- 適当である
 不十分である 訂正点：)

Q8) 安全面から、「定期的に APTT 活性化部分トロンボプラスチン時間)や血小板数などを測定し、ヘパリン投与量や投与継続の可否を決定する。」

- 適当である
 不十分である 訂正点：)

Q9) 今後、本指針が広く認知され、普及するために必要と考えられることを御回答下さい(複数回答可)。

- ヘパリン在宅自己注射療法の保険適用
 プレバックヘパリン製剤の開発
 簡便なモニタリング方法の開発
 関連学会などによる啓発、普及活動
 その他 ()

御協力有り難うございました。

ヘパリン在宅自己注射療法の指針（修正案）

厚労省難治性疾患克服研究事業
血液凝固異常症調査研究班

はじめに

ヘパリンは、血栓症の治療や予防に有用な、最も広く用いられている抗凝固薬である。継続的なヘパリン注射を必要とする在宅患者においては、自らヘパリンを注射すること（ヘパリン在宅自己注射）により、通院の身体的、時間的、経済的負担が軽減され、より質の高い社会生活を送ることが可能になると考えられる。

「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」は、本研究班において平成17年12月～平成18年1月に実施された「ヘパリン在宅自己注射の実態調査」の調査結果を踏まえ、本療法を有効かつ安全に実施するために平成18年に作成されたものである。さらに、本指針の評価を目的としたアンケート調査（平成20年12月18日～21年1月10日実施）に寄せられた意見、要望などをもとに修正を加え、「ヘパリン在宅自己注射療法の指針（修正案）」が作成された。

※1目的および意義

ヘパリン在宅自己注射の目的は、通院の際に生じる身体的、時間的、経済的負担を軽減させ、患者により質の高い社会生活を送らせることである。

※1.1適応基準

- ①他の代替療法に係る効果が期待できるヘパリン治療の適応患者であること。
- ②在宅自己注射により通院の身体的、時間的、経済的負担、さらに精神的苦痛が軽減され、生活の質が高められること。
- ③主原因が明らかでない、あるいは血栓性素因（先天性アンチトロンピン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、抗リン脂質抗体症候群など）を有する血栓症の患者、主幹部静脈血栓症、肺血栓症、胎盤機能不全を原因とする産科合併症などの既往のある患者、EIKU[®] ーα、反復洗眼、不育症、EOK[®] 1管理、川崎病や心臓人工弁置換後の患者などで、その治療あるいは予防のために抗凝固療法が必要であること。
- ④患者ならびに家族（特に未成年者の場合）が、目的、意義、遵守事項などを十分に理解し、希望していること。
- ⑤医師、医療スタッフとの間に安定した信頼関係が築かれていること。

※1.2患者教育

教育プログラムを作成し、それに従った患者教育が行われるべきである。短期間の入院による教育指導が効率的であり、積極的に行うことが望ましい。

＜教育プログラムの内容＞

- ①血液凝固、血栓症に関する基礎知識
- ②ヘパリンの薬理作用
- ③副作用と発現時の対応
- ④ヘパリンの管理と記録
- ⑤注射の方法と実技
- ⑥注射針などの医療廃棄物の処理
- ⑦緊急時の連絡など

※1.3患者の遵守事項

- ①ヘパリンを規定の方法で管理する。
- ②決められた方法で注射する。
- ③定期的を受診する。
- ④治療経過などの記録を提出し、評価と指導を受ける。
- ⑤異常を感じた場合、不明の点は担当医に連絡し指示を仰ぐ。
- ⑥注射針や注射器などの在宅医療廃棄物は、病院へ持参し担当医等の指示に基づき、適切に処理する。

※1.4方法

- ①皮下注射用ヘパリン^{※1)}を1回につき5,000単位、12時間ごと（0.5単位/日）^{※2)}にインスリン自己注射用注射器^{※3)}あるいは300を用い、皮下に自己注射する^{※4)}。
- ②注射部位は、腹部、大腿、上腕とする。
- ※1)現在、わが国で用いられる皮下注射用のヘパリンは、カプロシン[®] 2万単位/バイアル、0.8mlである。海外においては低分子量ヘパリンも使用され、わが国においても有効性や安全性の面から推奨する意見がみられる。
- ※2)カプロシンを5,000単位、12時間ごとに皮下注射するのが一般的であるが、毎用量ヘパリン投与方法）、8時間ごとに注射も可能である。また、APTT 活性化部分トロンボプラスチン時間）を測定し、その結果により適宜投与量を調整することも行われる（容量調節法）。
- ※3)携帯用ポンプを用い24時間持続的に静脈内に投与することも可能であり、症例により考慮する。

※1.5認可

- ①適応基準を満たしている。
- ②規定の教育プログラムに従った教育目標を達成していること。
- ③遵守事項を守ること同意していること。

※1.6管理と記録

- ①ヘパリンは規定の方法で管理する。
- ②処方された薬剤の名称、処方量、注射日時、注射量（単位数）、回数、注射部位、副作用の有無、疑問点などを記録する。
- ③担当医師は、定期的に確認してカルテに記載し、必要な指導を行う。
- ④定期的にAPTT、血小板数^{※5)}、AST、ALTなどを測定し、ヘパリン投与量や投与継続の可否を決定する。

添付資料 3-1

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

私どもはこのたび平成 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。

先天性血栓性傾向を有する患者では深部静脈血栓症、肺血栓症など静脈血栓症（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性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れます。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、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VT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
実施設名
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。

添付資料 3-2

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 回のみ場合は質問 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 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

ii i) 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 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

ii i) 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。

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 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。

添付資料 4-1

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	担当氏氏名	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。					
<ul style="list-style-type: none"> ● 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: フィブリンノーゲン、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)

```

graph TD
    A[異常症状が認められた場合] --> C[患者は速やかに担当医師に電話により担当医師に連絡する]
    B[異常値が認められた場合] --> D[再度コアグチェックでPT-INRを確認する]
    D --> C
    C --> E[担当医師は状況を確認し、状況により患者を受診させる]
    E --> F[患者が受診した場合は通常採血によりPT-INRを確認する]
    F --> G[医師の判断により処置または投薬の指導を行なう]
    
```

(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

治療費公的助成の対象とする「特定疾患・特発性血栓症」病型

「家族性血栓性素因重症型の認定基準（診断基準）」（素案）

・対象疾患：

家族性血栓性素因重症型

・認定基準（診断基準）：

1. 再発を繰り返す血栓症
(画像診断またはドップラー検査にて確認されたもの)
2. 家族性（遺伝性）凝固制御因子（AT、PC、PS 等）欠損症の重症型
(WR 服用、肝機能異常、DIC、妊娠などでの後天性低下を除外)
3. 各凝固制御因子欠損症等の原因遺伝子変異の存在
(ホモ接合体や複合ヘテロ接合体等、重症型と同定されたもの)

*項目 1 が存在し、かつ項目 2, 3 のいずれかが明らかなきとき
家族性血栓性素因重症型と分類する。

主旨：先天性血栓性素因の重症型（先天性血栓性素因遺伝子変異のホモ接合体や複合ヘテロ接合体）
患者の医療費補助を目指すもので、家族性血栓性素因重症型という分類病型とする。
遺伝子変異の同定されない症例やヘテロ接合体変異の症例でも、家族性（遺伝性）が明らかで、
かつ血栓症を繰り返す難治症例も家族性血栓性素因重症型として対象とする。

平成 20-22 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) 産科領域における活性化プロテインC感受性比 (APC-sr) と静脈血栓塞栓症 (VTE) リスク：内因性トロンビン産生能を用いた APC-sr を妊産褥婦で測定した結果、妊娠産褥期の血液は過凝固な状態にあり、APC による凝固抑制機構の破たんと血栓症発症には密接な関係があることが示唆された。**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：**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 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 VTE 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深部静脈血栓症 (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。**3) 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子：**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調査したところ、単変量解析では、長期臥床 (オッズ比 (OR) = 2.89; 95%信頼区間 (CI), 1.31-7.01; p=0.006)、活動性癌 (OR, 6.17; 95% CI, 2.58-17.87, p<0.0001) が危険因子であった。最近の外傷・骨折は院外発症 VTE を増加させる傾向にあり (OR, 2.67; 95% CI, 0.99-8.32; p=0.052)、肥満、最近の大手術、糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙、飲酒は院外発症 VTE を増加させなかった。また、院外発症例では症状を有しやすく、肺塞栓症 (PE) 症例では DVT の症状が少ないことが明らかになった。**4) 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)。

5) うっ血性心不全症例における静脈血栓塞栓症の発生頻度調査：日本人においてもうっ血性心不全症例では欧米と同様にDVTが発生していることが明らかになった。今後は、重症うっ血性心不全患者で特に呼吸性下大静脈虚脱率低下例では薬物による一次予防が必要と考えられた。

6) 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。

7) 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、震災被災者では避難所、仮設住宅など避難生活場所に関係なく下腿静脈のDVTが発生しやすく、またDVTは震災後に発生すると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、慢性化し遷延することが確認され、6年以上も影響が残っている。さらに新潟県中越地震・中越沖地震の両者の被災者において、震災後の慢性化したDVTが独立した脳梗塞発症のリスク因子になっている可能性があると考えられた。また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。したがって、行政と医療機関が共同でDVT対策を行う必要性が重要である。

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、新たに産科領域における活性化プロテインC感受性比(APC-sr)と静脈血栓塞栓症リスク、活性化プロテインC感受性比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) 産科領域における活性化プロテインC感受性比(APC-sr)と静脈血栓塞栓症リスク: 妊婦(N=111)、VTE発症妊婦(N=6)、対照非妊婦(N=200)について内因性トロンビン産生能(ETP)およびAPC-srの推移を検討した。ETP(nM/min)は、非妊婦1352±209、帝王切開(C/S)群妊娠後期1884±343、C/S群術後1日1832±340、経膈分娩(ND)群妊娠後期1766±369、ND群分娩後1日1841±434で両群とも非妊婦に比べ有意に上昇した(p<0.05)。妊娠後期と分娩後は両群とも差を認めなかった。VTE発症症例は1769±268で、C/S群、ND群と有意差を認めなかった。APC-srの推移は、非妊婦1.52±0.83、C/S群妊娠後期2.71±0.94、C/S群術後1日3.20±1.0、ND群妊娠後期2.85±0.90、ND群分娩後1日3.55±1.0で両群とも非妊婦に比べ有意に上昇し(p<0.05)、産後1日目にはさらに上昇を認めた(p<0.05)。両群間においては産後1日目の値に有意差を認めなかった。VTE発症症例は6.25±1.4で、非妊婦、C/S群、ND群と比較して著しい高値を示した。

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: 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

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 ± 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。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 ± 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。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 ± 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。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。

3) 院外発症静脈血栓塞栓症の危険

因子: 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調査した。登録総数561例、この内訳は院外発症が明らかなのは230例(230ペア)、院内発症は260例であった。

71例は院内発症なのか、院外発症で既に発症していたVTEが入院後に発見されたのかが特定できず、発症場所不明とされた。院外発症例では女性が140/230(61%)、年齢は 66.4 ± 15.4 才、PE単独が26例(11%)、DVT単独が127例(55%)、両者を有する例が77例(33%)であった。matched case-control studyの解析結果は単変量解析では長期臥床(オッズ比(OR) 2.89、95%信頼区間(CI) 1.31- 7.01; $p=0.006$)、活動性癌(OR 6.17、95% CI 2.58-17.87; $p<0.0001$)が有意な危険因子であり、外傷・骨折(OR 2.67、95% CI 0.99-8.32; $p=0.052$)は統計学的有意とまではいえなかった。最近の大手術、肥満(body mass index >25)は有意な危険因子ではなかった。院内発症VTEとの比較では、院外発症例では、高齢(69.4 ± 13.2 才; $p=0.045$)で、女性に高率(73%; $p=0.007$)で、長期臥床、最近の大手術、肥満を有する例が少ないが、活動性癌、外傷・骨折を有する頻度は同等であった。また、高血圧、高脂血症は有意な危険因子ではなく、血液型との関連では院外発症例でO型が少ない傾向にあった($p=0.07$)。院内発症例ではPE単独が22例(8%)、DVT単独が184例(71%)、両者を有する例が54例(21%)であり、院外発症VTEとは異なる構成であった($p=0.001$)。DVTの症状の保有率では、疼痛(院外36%、

院内 16%; $p < 0.0001$)、色調変化 (院外 13%、院内 5%; $p = 0.002$) は院外 DVT 例で有意に多く、腫脹は有意差がなかった (院外 55%、院内 47%; $p = 0.11$)。院外発症 DVT では症状を有さない例が少なかった (院外 37%、院内 48%; $p = 0.02$)。

4) 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 ($P = 0.02$)。

5) 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: 三重大学にうっ血性心不全で入院した連続 161 例に対して、下肢静脈超音波検査にて血栓の有無を検索した結果、全体では 11.2% (18/161) に DVT を認めた。血栓は両側 4 例、左側 6 例、右側 8 例で、存在部位 (重複あり) はヒラメ静脈が最も多く 16 例、腓骨静脈 7 例、

膝窩静脈 3 例、後脛骨静脈 3 例であった。ワルファリンによる抗凝固療法は 32 例で施行されており、平均 PT-INR は 1.6 ± 0.6 と低かった。心不全の重症度別の頻度は NYHA II 度 4.4%、III 度 4.8%、IV 度 25.5% と重症ほど発生頻度が高かった。多重ロジスティック回帰分析では、NHYA 機能分類 IV 度 (OR 3.74; 95%CI 1.72-8.16, $p < 0.01$)、呼吸性下大静脈虚脱率低下 (OR 4.43; 95%CI 1.36-14.43, $p < 0.05$)、抗凝固療法非施行群 (OR, 3.71; 95%CI, 1.13-12.18, $p < 0.05$) が DVT 発生の独立危険因子であった。

6) 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 ± 3.6 vs 24.2 ± 4.3)、血中アルブミン値 (2.5 ± 0.7 vs 2.6 ± 0.5)、クレアチニン値 (1.13 ± 0.45 vs 1.83 ± 1.29)、尿中蛋白量 (10.0 ± 11.4 vs 6.9 ± 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 ± 8.4 vs 61.1 ± 18.9 , $P < 0.05$)。D-dimer 値にも有意差はなかった (10.4 ± 7.4 vs 7.1 ± 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。

7) 地震後の静脈血栓塞栓症に関する研究: i) 新潟県中越地震被災者

の深部静脈血栓症検診：平成16年10月23日に発生した新潟県中越地震被災者のDVT検診を小千谷市と十日町市で毎年行った。平成20年は11月9日小千谷市、11月16日十日町市で検診を行い受診者総数は354人であった。平成21年は11月22日、23日小千谷市、12月6日十日町市で行い、受診総数754人、平成22年は11月13日、14日に小千谷市、11月28日に十日町市で行い、受診者総数は869人であり、3年間でのべ1977人に検査を行った。検査は下腿静脈のエコー検査と血液検査を行った。検診を初めて受けた方のDVT頻度をその年のDVT頻度と仮定すると平成20年8.5%、平成21年7.7%、平成22年5.8%と減少傾向を認めたが、依然として毎年5%以上のDVT頻度であった。このことから震災後避難生活で発生したDVTは遷延しやすいことが示唆された。さらに平成21年の検診では地震後に罹患した脳梗塞の有無をアンケートしたところ、DVT保有者75人中5人(6.7%)、DVT非保有者440人中8人(1.2%)に脳梗塞を合併しておりDVT保有者で年齢・性別を考慮しても約6倍脳梗塞が多く発生していた(Mantel-Haenszel法)。また平成21年の検診では問診による高血圧既往者で有意にDVTが多かった。平成22年の検診では高血圧の実測を行ったが、高血圧既往者および検診時に2回以上収縮期血圧146mmHg以上の高血圧群では393人中54人(13.7%)にDVTを認め、非高血圧群539人中31人(5.8%)にDVTを認め有意に高血圧群でDVTが多かった($p<0.0001$)。以上から、震災後避難生活では高血圧既往者でDVTのリスクが高く、またDVT保有者では慢性期に脳梗塞のリスクが高いと考えられた。したがって避難所では高血圧既往者でDVT予防が重要であり、DVT保有者

では脳梗塞予防が重要であることが示唆された。被災者のDダイマー値は各年ともDVT保有者で非保有者よりも有意に高く($p<0.001$)、またDVT非保有者のD-dimer値は年齢と相関を認めた。

ii) 新潟県中越沖地震被災者の深部静脈血栓症検診：平成19年7月16日に発生した新潟県中越沖地震被災者のDVT検診を柏崎市で毎年行った。検診では下腿静脈のエコー検査と血液検査を行った。平成20年は8月10日に行い受診者総数は268人であった。平成21年は7月18日、19日に行い受診者総数は300人であった。平成22年は7月17日、18日に行い受診者総数は374人であった。したがって3年間にのべ942人の被災者に検査を行った。検診を初めて受けた人のDVT頻度は平成20年5.2%、平成21年5.6%、平成22年6.5%と毎年5%以上であった。また、平成22年の検診では血圧測定を行ったが、高血圧既往または検診時の血圧測定で2回以上収縮期血圧141mmHg以上の高血圧群では204人中DVTを19人に認め、非高血圧群(174人中8人)よりも1.7倍有意にDVTが多かった。したがって高血圧のある被災者および141mmHgよりも血圧の高い被災者ではよりDVT予防に気をつける必要があることが示唆された。また、平成22年度ではDVT保有者27人中10人に肺血流シンチグラフィを行ったところ6人で無症候性PEが認められた。したがって震災後のDVTは下腿静脈に発生する無症候性のものが多いが、PEの原因となる可能性があり予防が重要であることが示唆された。被災者のD-dimer値は各年の検査ともDVT保有者で有意に非保有者よりも高く($p<0.0001$)、DVT非保有者のD-dimer値は年齢と相関を認めた。

iii) 岩手・宮城内陸地震被災者の深部静脈血栓症検診：平成20年6月14日に発生した岩手・宮城内陸地震被災者のDVT検査は地震7日後から行った。検診は震災1週間後の平成20年6月20日と21日に岩手県一関市本寺小学校避難所、宮城県栗原市栗駒の伝創館避難所、栗原市花山の石楠花センター避難所の3カ所で行った。その後は栗原市栗駒の伝創館と栗原市花山の石楠花センターで行い、平成20年6月20日、21日、6月27日、6月28日、7月5日、7月12日、7月20日、8月30日、11月23日、平成21年3月28日、6月27日、11月29日、平成22年6月12日にそれぞれ行った。受診者数は6月20日50人、6月21日20人、6月27日4人、6月28日36人、7月5日33人、7月12日13人、7月20日9人、8月30日29人、11月23日20人、平成21年3月28日33人、6月27日34人、11月29日27人、平成22年6月12日32人であり、のべ検査人数は333人であった。検査初診者の血栓陽性率は避難所により異なっており、一関市本寺小学校では29人中1人(3.4%)、栗原市栗駒の伝創館では21人中1人(4.7%)、栗原市花山の石楠花センターでは20人中3人(15%)にDVTを認めた。また、避難所環境も異なり一関市本寺小学校避難所は体育館にあったが、すでに通常の畳が敷いており敷き布団も配布されていた。一方、栗原市栗駒の伝創館はスペースに余裕があって寝る場所と息抜きの場所を分ける、子供のいる家庭を分けるなど既に様々な工夫がされていた。栗原市花山の石楠花センターは中越地震と同様な板張りの床に毛布一枚を敷いて雑魚寝しており、100人以上が避難しており混雑していた。このような避難環境の違いがDVT

発生頻度に影響を与えていたものと考えられた。避難環境の違いについては栗原市も早くから気づいており、石楠花センター避難所の被災者にほかの場所への分散を呼びかけたが、皆一度避難した場所から動こうとしなかった経緯がある。これは避難所開設の最初が肝心であることを示しているものと思われた。6月28日は花山の石楠花センターで検査を行い36人中4人(11.1%)にDVTを認め避難環境が改善していないためであると考えられた。7月5日の検診では16人中4人にDVTを認め、このうち2人は6月28日の検査でDVTを認めていなかった。したがって避難所生活でDVTが発生したことを示すものであった。一方、栗駒の伝創館では17人に検査を行い1人(5.9%)にDVTを認めたのみであった。したがって栗原市花山の石楠花センター避難所では新規のDVTが震災後7日後に3人、14日に4人、21日に4人見つかったことになり、最大避難者数が108人だったことから少なくとも避難所の10.2%、すなわち10人に一人にDVTが発生したと考えられる。その後はDVT保有者の再検査を中心に行ったが、7月20日の検診では地元診療所によりDVT保有者にワーファリン投与された半数のDVTが消失していた。また震災直後のD-dimer値はVIDASによる測定と全血でその場で測定できるCardiac Readerで測定を行ったが、VIDASで800 ng/ml以上、Cardiac Readerで0.4以上にDVTを認めた。またVIDASとCardiac ReaderによるD-dimer値は有意な相関を示した。8月20日の検診では仮設住宅被災者を中心に検査を行った。仮設住宅被災者はすべて花山の石楠花センター避難所に避難していた方であった。DVTは仮設住宅被災者25人中8人に認め、

そのうち2人は以前の検査でDVTが無かった人たちであった。したがって仮設住宅生活でもDVTが発生することが判明した。その原因として仮設住宅は山間部に孤立して存在し、周囲に何もないことで被災者は家に閉じこもりがちであることが考えられた。そこで栗原市と協議し、活動性を上げるために仮設住宅で住民のお茶のみ会などの交流を盛んにすること、仮設住宅の周囲に土地を借りて畑を作り被災者で耕作することなどを提案した。こうしたことにより被災者に活気が戻り、新たなDVTの発生も減少した。以上のことから、震災後のDVT予防のためには一刻も早く元の生活に形だけでも戻すようにすることが重要と考えられた。これは元の生活に戻すことで活気が戻り活動性が増すことによりDVTの発生が予防できるものと考えられた。その後の検診もDVT保有者の経過観察が主であったが、平成21年3月28日の検診では33人中12人にDVTを認め、このうち11人は前回までの検査でDVTを認めていた人であった。平成21年6月27日の検診では23人中9人にDVTを認め、すべて前回までにDVTが認められた人であった。平成21年11月29日の検診でも27人中9人にDVTを認めすべて既往者であった。平成22年6月12日の検診では32人中9人にDVTを認めすべて既往者であった。以上のように震災後の避難生活で発生したDVTは遷延しやすいと考えられた。

D. 考察

1)産科領域における活性化プロテインC感受性比(APC-sr)と静脈血栓塞栓症リスク：妊娠産褥期にはETPが上昇し、APC感受性が低下することから、非妊娠時と比べ過凝固状態

であることが示された。VTE症例ではAPC-srが著しい高値を示したことから、APCによる凝固抑制系の破綻がVTE発症と密接に関連している可能性が示唆された。

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：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。

3)院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子：matched case-control studyの解析結果では、単変量解析でも多変量解析でも長期臥床と活動性癌は有意なVTEの危険因子であった。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かった。DVTの症状について院外発症とPEの存在を独立変数として実施したロジスティック解析からは、院外発症例では症状を有しやすく、PE症例ではDVTの症状が少ないことが示された。

4) 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 が少ないため、有意に VTE 症例が少なかったものと思われる。

5) 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：日本人においても、うっ血性心不全症例、特に NYHA IV 度の重症例では 25.5% 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。うっ血性心不全例の中でも、特に、超音波検査において呼吸性下大静脈虚脱率低下例では DVT の発生頻度が高く、一次予防を重点的に行なう必要があると考えられる。ワルファリンの併用はたとえ低い治療域でも DVT 発生頻度が低く、薬物予防の効果が期待される。

6) 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。

7) 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・慢性化することが確認され、6 年以上も影響が残っている。また新潟県中越地震・中越沖地震の両者の被災者において、震災後の慢性化した DVT が独立した脳梗塞発症のリスク因子になっている可能性があると考えられた。さらに 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) 産科領域における活性化プロテイン C 感受性比 (APC-sr) と静脈血栓塞栓症リスク：ETP を用いた APC-sr を妊産褥婦で測定した結果、妊娠産褥期の血液は過凝固な状態にあり、APC による凝固抑制機構の破たんと血栓症発症には密接な関係があることが示唆された。

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：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。

3) 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子：長期臥床、活動性癌は日本人に

おける院外発症VTEの危険因子であり、院外発症例では症状を有しやすく、PE症例ではDVTの症状が少ないことが明らかになった。

4) 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。

5) 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: 日本人においてもうっ血性心不全症例では欧米と同様にDVTが発生していることが明らかになった。今後は、重症うっ血性心不全患者で特に呼吸性下大静脈虚脱率低下例では薬物による一次予防が必要と考えられた。

6) 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。

7) 地震後の静脈血栓塞栓症に関する研究: 震災被災者では避難所、仮設住宅など避難生活場所に関係なく下腿静脈のDVTが発生しやすいことが判明した。また、避難所による環境の違いによりDVT頻度が異なる。また震災避難生活で生じたDVTは遷延しやすく、震災後長らく存在する。これらのDVTは無症状であるがPEの原因になり得る。さらに脳梗塞の原因となる可能性も示唆され予防が重要である。また、震災後のDVTは高血圧と関連することが示唆され、高血圧既往者ではDVTの予防が特に必要であることが判明した。したがって、行政と医療機関が共同でDVT対策を行う必要性が重要であ

ると思われる。

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) Kobayashi T. Venous thromboembolism in Asian countries. Proceedings of JSPS Asian Core Program. pp135-141, 2008

2) Kobayashi T., Nakabayashi M, Ishikawa M, Adachi T, Kobashi G, Maeda M, Ikenoue T. Pulmonary thromboembolism in Obstetrics and Gynecology increased by 6.5 fold over the last decade in Japan. Circ J 72(5): 753-756, 2008

3) 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

4) 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

- 5) 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—2008—'09, 総合医学社, 東京, pp231-234, 2008
- 6) 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. 斎藤英彦編集, 静脈血栓症・肺塞栓症とDIC, 最新医学社, 大阪, pp124-132, 2008
- 7) 小林隆夫: 妊婦の抗血栓療法. 櫻川信男, 上塚芳郎, 和田英夫編集, 抗凝固薬の適正な使い方 第2版. 医歯薬出版, 東京, pp245-256, 2008
- 8) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症(VTE)の病態と対策. 大戸斉, 大久保光夫編集, 周産期・新生児の輸血治療, メディカルビュー社, 東京, pp167-174, 2009
- 9) 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 池ノ上克, 安達知子, 前田真: 産婦人科血栓症調査結果2001-2005. 日産婦新生児血会誌 18(1): S3-S4, 2008
- 10) 左近賢人, 塚本泰司, 小林隆夫, 藤田悟, 川島隆之, 門田守人: 腹部手術後静脈血栓塞栓症予防に対するフォンダパリヌクスの臨床的評価—間欠的空気圧迫法をベンチマークとした無作為化オープン試験—. 臨床医薬 24(7): 679-689, 2008
- 11) 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. PTMガイドラインダイジェスト Vol.10-改: 1-2, 2008
- 12) 小林隆夫: 産褥期深部静脈血栓症の予防対策は? 臨床婦人科産科 62(4) 増大号:428-433, 2008
- 13) 小林隆夫: 周産期の静脈血栓塞栓症予防. International Review of Thrombosis 3 (suppl.): 143-149, 2008
- 14) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防および治療の進歩. 臨床病理 56(7): 589-599, 2008
- 15) 小林隆夫: 深部静脈血栓症の現状と問題点. Angiology Frontier 7(3):138-144, 2008
- 16) 小林隆夫: 静脈血栓症/肺塞栓症の予防ガイドライン:現状と展望. 血栓と循環 16(3): 228-232, 2008
- 17) 小林隆夫: 妊産婦の薬物療法. 6. 抗凝固薬. 臨床婦人科産科 62(9): 1189-1193, 2008
- 18) 小林隆夫: 婦人科手術における肺血栓塞栓症の予防. 産婦人科治療 97(4): 412-419, 2008
- 19) 小林隆夫: 婦人科癌と血栓症. 血液フロンティア 18(10): 1575-1584, 2008
- 20) 小林隆夫: 婦人科がん診療のリスクマネジメント, 静脈血栓塞栓症. 産婦人科の実際 57(11): 1794-1804, 2008
- 21) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)の現状と予防対策の展望. 県西部浜松医療センター学術誌 2(1): 6-15, 2008

- 22) 小林隆夫: 妊娠中の静脈血栓塞栓症. 総合臨床 58(1): 147-148, 2009
- 23) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の治療戦略. Pharma Medica 27(1): 13-16, 2009
- 24) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症 (VTE) の現況. SRL 宝函 29(2): 20-27, 2009
- 25) 木倉睦人, 小林隆夫, 笠松紀雄, 佐々木俊哉, 岩瀬敏樹, 金井俊和, 岡田喜親, 小林正和, 内藤健助, 小澤享史, 山本知加子, 島京子, 横井典子, 山口幸子, 平松みどり, 中村直樹, 松岡敏彦, 神谷純子, 石井良朋, 鬼頭孝昌: 県西部浜松医療センター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り組み. 県西部浜松医療センター学術誌 3(1): 10-19, 2009
- 26) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症 (VTE) の病態と対策. 大戸斉, 大久保光夫 編集, 周産期・新生児の輸血治療, メディカルビュー社, 東京, pp167-174, 2009
- 27) 小林隆夫: 深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症とは、どんな関係にあるの? 岡元和文編集, 術後ケア Q&A, 総合医学社, 東京, pp94-95, 2009
- 28) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症がある患者さんの術後ケアのポイントは? 岡元和文編集, 術後ケア Q&A, 総合医学社, 東京, pp96-97, 2009
- 29) 小林隆夫: 産婦人科における血栓と出血. 高久史麿, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉譲, 小島勢二編集, Annual Review 血液 2010. 中外医学社, 東京, pp215-225, 2010. 1. 25
- 30) 安藤太三, 伊藤正明, 應儀成二, 小林隆夫, 田島廣之, 中西宣文, 丹羽明博, 福田幾夫, 増田政久, 宮原嘉之: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン (2009年改訂版). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008年度合同研究班報告) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf
- 31) 小林隆夫: 妊娠中の静脈血栓塞栓症. 総合臨床 58(1): 147-148, 2009
- 32) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の治療戦略. Pharma Medica 27(1): 13-16, 2009
- 33) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症 (VTE) の現況. SRL 宝函 29(2): 20-27, 2009
- 34) 小林隆夫: 帝王切開後の静脈血栓塞栓症予防. 産婦人科の実際 58(5): 723-729, 2009
- 35) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の薬物的予防法. Medicina 64(5): 792-794, 2009
- 36) 小林隆夫: 帝王切開後の静脈血栓塞栓症 (VTE) に対する新しい抗凝固薬の有用性. 血液フロンティア 19(7): 1055-1062, 2009
- 37) 小林隆夫, 長谷川博雅: 肺血栓塞栓症と羊水塞栓症 (産科的塞栓). 産婦人科治療 99(3): 247-254, 2009