

急性型は5歳以下の小児に最も大きなピークを認め、次いで50歳以上に二つめのピークがある。5歳以下では男児が優位に多く、50歳以上では性差はなくなる傾向にある¹⁾。

一般に予後は良好で、長期予後として30~40%が完全寛解となるが残りは不完全寛解で無治療例、及び何らかの形で治療を継続されている症例が多く、10~30%は難治性ITPとなる。死亡の危険率は血小板数3万以下の症例であれば正常人に比し4.2と高くなり、かつ60歳以上であれば致死性出血のリスクは約30倍高い^{2,3)}。死亡率は3~9%で、死因は原疾患による出血(特に脳出血)、治療に伴う感染症、さらには中高年が多いことに因る悪性腫瘍、脳、心血管障害である。

2. 病因・病態

急性型と慢性型に分類され、急性型は小児に多く、ウイルス感染などの後に急激に出血傾向を伴って発症し6カ月以内に治癒することが特徴であるが、初期においては慢性型と区別をつけることが困難であることが多い。

以下成人の慢性ITPについて記載する。

本症における血小板減少の本態は血小板膜特異抗原に対する自己抗体が血小板表面に結合し、そのFc部分を介して脾を中心とするFcレセプターを有する網内系細胞に貪食され、或いは一部の症例ではこれに加え血小板自己抗体が骨髄巨核球と反応し血小板産生障害を引き起こす結果、血小板減少が生じる自己免疫疾患である⁴⁾。従ってITPのIはimmuneとし最近ではimmune thrombocytopenic purpura (免疫性血小板減少性紫斑病) とする考えが主体である。

3. 臨床所見

臨床症状は紫斑を主体として皮膚や粘膜に種々の出血症状を示す。皮下出血は点状出血から紫

斑、溢血斑、血腫まで様々であるが、最近ではこれら出血症状の見られない症例も多い。

皮膚の紫斑、鼻出血、歯肉出血、月経過多が4大出血症状である。重篤な出血として脳出血、消化管出血、口腔粘膜出血、血尿、咯血、網膜出血など臓器出血も経験されている。血小板数によって出血傾向の頻度が異なり、血小板数5万以上であれば無症状のことが多く、3万~5万であれば機械的刺激による出血症状は多いが自然出血の頻度は少ない。血小板数1万~3万では自然出血の頻度が高くなり、月経過多、外傷による出血が止血しにくく、1万以下であれば鼻出血、消化管出血、性器、尿路出血など粘膜出血が生じやすく、脳出血なども起こる。また加齢と共に出血傾向の頻度が増す。

4. 診断指針

従来より厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班によるITP診断基準(1990年に改定)が広く定着している。しかし特異的な免疫学的診断に乏しく、この中で用いられているPAIgG (platelet-associated IgG, 血小板結合IgG) は感度は良いが特異性に問題があり、診断的意義は少ないとされている。

近年の病態解析技術の進歩からより積極的にITPの特徴を考慮して診断する試みがなされ、厚生労働省難治性疾患克服事業「血液凝固異常症に関する調査研究」班で2004年にまとめられた^{5,6)}(表1)。

この診断基準は従来の末梢血検査の特徴に加え、末梢血中の血小板抗体産生B細胞数の測定、或いは血小板膜表面上の血小板特異抗原(GPIIb/IIIa)に対する血小板抗体をモノクローナル抗体を用いて測定する項目を入れ免疫性血小板減少であることを確認する。さらに血小板産生動態を反映する血漿TPO (Thrombopoietin, トロンボポエチン) 値、網血小板数を組み込んだ診断基準である。

表 1. 成人における慢性 ITP の診断基準案 (2005 年試案)

1. 血小板減少 (10 万/ μ l 以下)
2. 末梢血塗抹標本で 3 系統すべてに明らかな形態異常を認めない。
3. 以下の検査の内 3), 4), 5) のいずれかを含む 3 項目以上を満たす。
 - 1) 貧血がない
 - 2) 白血球減少がない
 - 3) 末梢血中の抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞の増加
 - 4) 血小板関連抗 GPIIb/IIIa 抗体の増加
 - 5) 網血小板比率の増加
 - 6) 血漿トロンボポエチンは軽度上昇にとどまる (< 300 pg/ml)
4. 他の免疫性血小板減少性紫斑病 (SLE, リンパ増殖性疾患, HIV 感染症, 肝硬変, 薬剤性 など) を除外できる。慢性 ITP の診断には, 上記の 4 項目全てを満たすこと。但し 4 項目を満たしても ITP として非典型的な所見を認める場合は骨髓検査を行う事が望ましい。

表 2. 鑑別診断のための補助検査

他の血小板減少を来す疾患を除外する検査

- ・他の自己免疫に関する検査: 抗核抗体, 抗リン脂質抗体などほかの自己免疫疾患に関する自己抗体検査や, 血清補体価の測定など
- ・肝疾患による血小板減少: HBs 抗原, HCV 抗体, 門脈圧亢進症の検索 など
- ・消費性血小板減少による血小板減少: APTT, PT, D-D ダイマー, FDP, TTP が疑われれば ADAMTS13 の測定など
- ・悪性腫瘍に伴う血小板減少: DIC, 骨転移, 骨髓抑制, 等を考慮する。
- ・HIV 検査
- ・薬物性の血小板減少も考慮し, 薬物服薬歴の聴取も重要である。

この基準によると ITP 診断に対する感度は 98%, 特異度は 79% となり, ITP として 95% の予測値で診断可能となり, 90% の予測値で ITP を除外することが出来る⁵⁾。

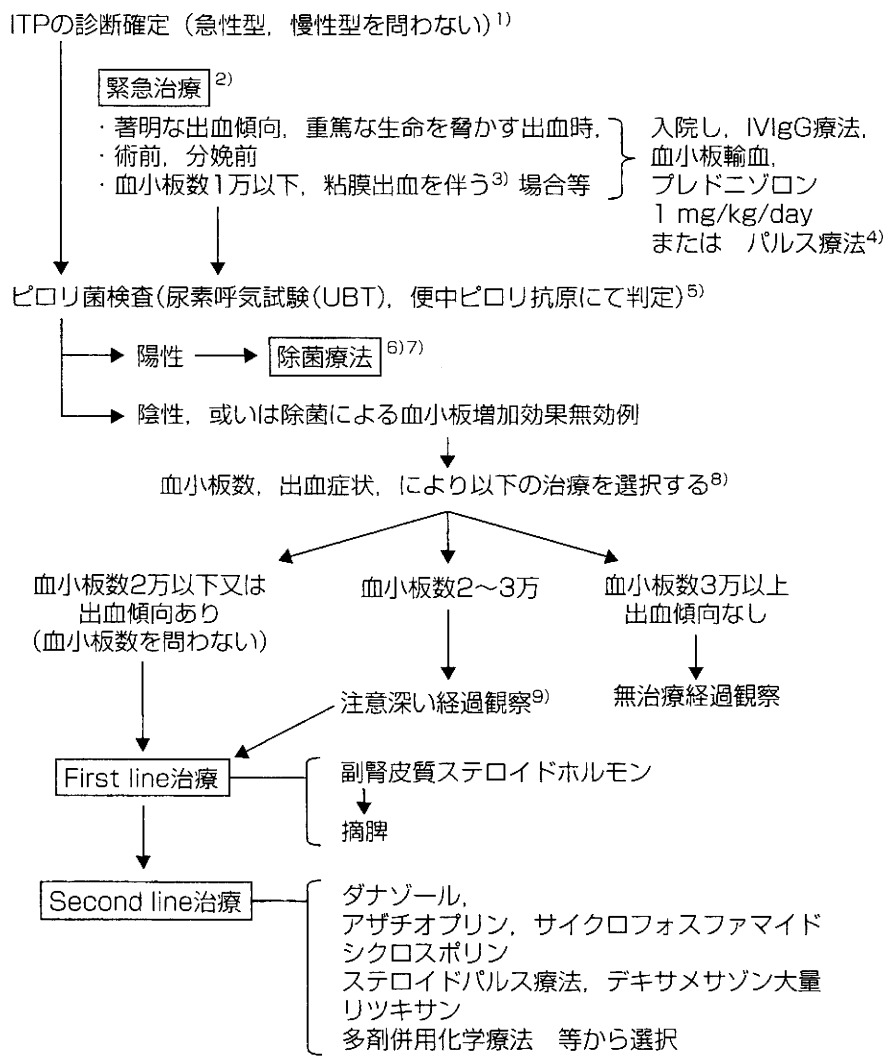
しかしこの診断基準における末梢血中の抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞の測定や, 血小板関連抗 GPIIb/IIIa 抗体の測定などは精度管理に問題があり, これらの検査については中央化し全国どこからでもアクセス可能な検査体制が確立されつつある。一般化にはもう少し時間が必要であり, しばらくは従来の診断基準に血小板産生動態を参考にして診断するのが良いと考えている。末梢血検査では標本上でも血小板減少を確認し, 偽性血小板減少症や, 異常細胞を含めた質的異常の有無を見だし除外診断に役立てる。骨髓穿刺に関しては必ずしも必須ではないが, 50 歳以上や初回ステロイド治療に反応が悪い症例,

他の血液疾患が疑われる場合には積極的に行う。

またこの診断基準は免疫性血小板減少症に関して有用であるために表 2 に掲げたような検査を行い他の基礎疾患に生じる 2 次性免疫性血小板減少症を除外する必要がある。

5. 治療

本邦ではヘリコバクタピロリ菌陽性 ITP 症例が中高年齢者に多く, それら症例に対する除菌成功により血小板数が増加する症例が 5~6 割に達することが厚労省の研究班で明らかにされた。そこで 1982 年に旧厚生省研究班で定められた治療指針を基に, 米国の治療ガイドラインを参考に除菌療法を組み入れた新しい ITP 治療ガイドラインが提案された^{7,8)} (図)。



付記:

- 1) 診断時に慢性型, 急性型の区別が付きにくい場合があり臨床症状, 検査所見が該当すれば本ガイドラインを適応する.
- 2) 緊急に止血が必要時(脳内出血, 胸腔内, 腹腔内, 消化管出血, 多数の口腔粘膜出血斑や皮下点状出血斑など), 重篤な出血のリスクが高い確率で予測される場合には緊急治療となり, 入院して出血による障害, 生命危機を回避するように務める.
- 3) 鼻出血, 消化管出血, 生理出血, 尿路出血, 口腔内出血, など
- 4) これらの治療により一時的に血小板数を増加させ事態を終息させた後に以下の検査, 治療に進む
- 5) これら以外に生検などでピロリ菌の診断を行っても良いが出血傾向を考慮する.
- 6) 除菌療法の副作用(皮疹, 消化器症状, 出血傾向の悪化など)に注意
血小板数>1万で除菌療法を行うことが望ましい
除菌療法例: アモキシシリン750 mg/day, クラリスロマイシン200 mg/day, プロトンポンプ阻害剤(ランソプラゾール30 mg/day)の3剤を1日2回, 同時併用7日間(各用量は1回量を示す)
- 7) 除菌4~6週間後に除菌効果を判定する(UBTによる)
除菌不成功例では再除菌を行い血小板増加効果の有無を確認する
- 8) 血小板数は1回の測定ではなく数回の測定で判断する
出血傾向は軽微な機械的刺激による出血や, 自然出血によるものを意味する. 例えば軽微な外力や自然に生じる紫斑をはじめとして, 大きな血腫, 溢血斑, 鼻出血, 消化管出血, 生理出血, 血尿, 口腔内出血, 多発する点状出血, など臓器障害や貧血, 出血傾向の増悪をきたす恐れのある状態
強力な外力によって生じたものは除く
- 9) 少なくとも1か月に1回は診察, 検査を行い, 連絡を密にする.
60歳以上, 高血圧など合併症を持つ症例, 勤労者などにおいては出血のリスクが高く, 合併症の治療と合わせてfirst line 治療を行うことが多い.

図. ITP 治療ガイドライン (2004年提案)

1) 治療目標, 治療方針

血小板数が3万以上であれば健常人と死亡の危険率は変わらないとする欧米からの報告がある²⁾. 従って治療目標は血小板数を少なくとも3万~5万以上に維持することが出来, かつ薬剤による副作用が最小限にとどまる治療である.

この様な観点から治療対象を血小板数と出血症状から層別化している. 薬物治療対象となる場合は血小板数が2万/ μ l以下もしくは血小板数に関係なく出血症状が認められる症例である. 治療薬の副作用並びに長期の服薬が必要であることから血小板数2~3万では, 出血傾向が認められなければ注意深く無治療で観察し必要に応じて治療を行い, 血小板数3万/ μ l以上で出血傾向の認められない症例は無治療で経過を観察する.

2) 緊急治療(緊急出血時あるいは外科的処置, 分娩時, 急性ITPなどにおける治療)

入院治療が必要となる場合で, 急性ITPや, 慢性ITPの経過中重篤な出血症状(脳, 肺, 消化管, 腹腔内, 血尿など主要臓器内への出血や口腔粘膜への多数の出血斑, 無数の皮下点状出血斑など)を示す症例などには一時的にでも血小板数を増加させ止血することが必要である. また血小板数5万以下の手術, 分娩時では血小板数は可能であれば10万/ μ lが望ましいが, 8万/ μ l以上でも脳出血など頭部手術を除いて良好な経過をたどることが多い. 特に分娩時には血小板数5万/ μ l前後でも自然分娩が可能で, 子宮収縮がよければ出血量は必ずしも多くなならない.

以下の治療のいずれかを適宜組み合わせを行う.

(1) 血小板輸血

緊急時に止血効果を得るには有効であるが, 血小板抗体が存在するので輸注血小板の寿命は短く血小板数はわずかしか増加しない. したがって時間的余裕があれば後述する γ -グロブリン大量療法を併用すると血小板増加効果が上がる.

(2) γ -グロブリン大量療法 (IVIgG)

完全分子型免疫グロブリン 400 mg/kg/day を5日間連続点滴静注する. 治療開始後平均7日後に一過性に血小板数は最大値に達するが, 持続日数は数日である. 64%の症例は血小板数が10万/ μ l以上となり, 5万以上の増加を示す例は83%で, 有用性が高い. 抗GPIIb血小板抗体を有する症例では本療法の効果が出にくいと報告されている.

(3) メチルプレドニンパルス療法

メチルプレドニゾロン 1 g/day点滴静注を3日間行い, 以後漸減する. 急性ITPに使用され効果が上がっているが最近慢性ITPにも用いられ, 約80%の症例で10万/ μ l以上に血小板数の増加が認められている. 反応は3日目くらいより現れるが急性ITPを除いて一過性である事が多い. 副作用は副腎皮質ステロイドに準じる.

3) 標準的治療

(1) ピロリ除菌療法

ITPと診断された症例に関しては(特に中高年齢者)ピロリ菌の検査を行い陽性であれば血小板数が3万以上であっても除菌療法の対象となる. ピロリ菌の検査は尿素呼気試験, もしくは便中のピロリ抗原の検出が勧められる. 除菌療法にて皮疹, 消化器症状, 出血傾向の悪化などが稀に経験されるため除菌治療を行う場合には, 血小板数は1万以上であることが望ましい.

通常の除菌療法, 例えば, アモキシシリン 750 mg, クラリスロマイシン 200 mg, プロトンポンプ阻害剤(ランソプラゾール 30 mg)の3剤を1日2回, 7日間服用する.

効果があれば除菌後1カ月より血小板数は増加傾向を示し, 除菌成功例では殆ど再発はなく血小板増加効果が持続する. 全体の60%以上の症例は血小板数が5万以上に維持され, 20%以上が血小板数15万以上の完全寛解状態となる⁹⁾. 除菌不成功例では血小板減少が再発し, この様な症例では再除菌を試みる. 現在ITPに関する除菌療法の保険適応を申請中である. ピロリ菌

感染とITP発症との関連は明確ではないが、ピロリ菌のCag A抗原と血小板膜抗原との間の分子相同性機序により血小板と反応する抗体が作られ血小板減少が生じると推測されている⁹⁾。

以上除菌療法に反応する症例はピロリ関連ITPとして位置づけ今後は2次性のITPに組み入れられるべきものと考えている。

(2) First line治療と治療目標 (図)

ピロリ菌陰性症例, 除菌効果無効例, 除菌療法のために血小板数を増加させる必要のある症例, 除菌療法が不適切な症例などが対象となる。

治療目標として血小板数が正常化し無治療となることが望ましいが, 初回治療で寛解が得られなくとも治療による副作用を増大させてまでも血小板数を正常域に維持する必要はなく, 治療中止, 或いは維持量で血小板数3万以上, 又は出血傾向の軽減を目標とする。

①副腎皮質ステロイド療法

初回使用量はプレドニゾロン換算1mg/kg/dayを4週間用いる。その後4~8週かけて維持量のプレドニゾロン10mg/day以下にまで漸減する。本療法により80%の症例で血小板数の増加が認められるが, 多くの症例はステロイドの減量に従って血小板数は減少し, ステロイド療法単独で完全寛解に達する症例は33.1%, 部分寛解が16%である。2万以下の血小板減少や出血傾向が増悪する場合にはステロイドの増量や再投与を行う。60歳以上では, 糖尿病, 高血圧, 不眠, 骨粗鬆症の進展など, 副作用を考慮して, 初回副腎ステロイド投与量は0.5mg/kg/dayから開始することが多い。

②摘脾療法

ステロイドの維持量で血小板数, 出血傾向のコントロールが困難な症例, ステロイドによる副作用が強い症例などが適応となる。摘脾の時期は診断から6カ月を経過した後で, 2年以内で効果が良いとされている。外国におけるメタ解析では60%以上の完全寛解率が示されている¹⁰⁾が, 2年以内の再発は本邦では27%に認められ

る。

摘脾の有効性に対する予知因子は明確でないが, 罹病期間が短い例, IVIgG療法やステロイドに反応例, 脾臓へのアイソトープ標識血小板の取り込み増加例, 40歳以下の症例などを有効因子としている報告がある。

摘脾の合併症として, 消化管癒着, 胸水貯留, 門脈血栓症等があるが頻度は少ない。さらに頻度は少ないが摘脾後肺炎球菌, 髄膜炎菌による重症感染症の報告がある。肺炎球菌に対する予防ワクチンとしてニューモバックスが保険適応となっており, あらかじめ摘脾1カ月前に行う。摘脾効果を挙げるために副脾(16%)の除去に努める。最近では腹腔鏡下手術が多く, 合併症や, 手術侵襲が少なく, 美容上の利点や入院期間の短縮の結果, 医療費が安価となっている。

4) Second line治療 (図, 表3)

副腎皮質ステロイド薬や摘脾など通常の治療法に反応せず血小板数が2~3万/ μ l以下に留まり, 出血傾向を認める所謂難治性ITP症例が対象となる。これらに対しては表3に示すような各種治療法が試みられているが以下の点に注意すべきである。

①Second line治療法はいずれもエビデンスレベルIV, Vであること。

②これらの薬剤はITPに対して保険適応になっていない。

③それぞれ特有の副作用が知られており注意を払う必要がある。

等で個々の症例に適切と思われる治療を選択する事になる。それに当たっては1剤につき1~2クール, 或いは1.5~2カ月使用し効果がなければ中止し他の治療法を選択する。或いはSecond line治療薬を2~3剤試みた後, 無効であればプレドニン維持量(5~10mg/day)のみで経過観察し, 出血傾向増大時に副腎皮質ステロイドの増量や γ グロブリン大量療法で出血傾向を軽減させるような選択肢もある。

これらの薬剤の中で最近Bリンパ球に発現して

表 3. Second line 治療薬

薬剤	使用量	主たる副作用
ダナゾール	200 ~ 400 mg/day	肝障害, 嘔声, 男性化
アザチオプリン	50 ~ 100 mg/day	造血器障害, 肝障害 感染症
サイクロフォスファミド	50 ~ 100 mg/day	造血器障害, 出血性膀胱炎 感染症
シクロスポリン 血中トラフ値を 100 ~ 200 ng/ml になるように調節	100 ~ 200 mg/day	腎障害, 肝障害, 血圧上昇 多毛, 感染症
デキサメサゾン大量療法	40 mg/day, 4 日間 4 週間に 1 回 4 ~ 6 回	骨粗鬆症, 耐糖能異常, 感染症, 消化管潰瘍他
メチルプレドニゾン大量療法	500 ~ 1,000 mg/day 連続 3 日間 点滴	高血圧, 精神障害, 座瘡, 脂質代謝 異常, 白内障 緑内障, 満月様顔貌, 多毛
ビンカアルカロイド緩速点滴静注 ピンクリスチン 0.02 ~ 0.04 mg/kg 点滴 1 週間に 1 回 4 ~ 6 週		末梢神経障害, イレウス, 造血器障 害
リツキシマブ	375 mg/m ² 点滴 1 週間に 1 回 4 週	アナフィラキシー様症状 肺障害, 心障害, 肝障害 感染症
多剤併用化学療法 など		

いる CD20 抗原を標的としたマウス-ヒトキメラモノクローナル抗体 (Rituximab; リツキシマブ) は, CD20 陽性悪性リンパ腫の治療薬としてのみならず抗体産生に関わる非悪性 B リンパ球に対しても標的となり種々の自己免疫疾患へ使用され, 難治性 ITP に対しても多くの報告がなされている. 投与方法としてはリツキシマブ 375 mg/m² 週 1 回 4 週間点滴静注する. メタ解析の結果血小板数 15 万以上の完全寛解 43.6%, 血小板数 5 万以上になった症例は全体で 62.5%, 再発は少ない傾向にあり期待しうる薬剤である. しかし薬剤の性格上生命に関わる重篤な副作用が 2.9% に認められ, むやみな使用に警笛がならされている¹¹⁾.

5) 難治性 ITP に対する本邦での治験状況

トロンボポエチン受容体アゴニストが開発され巨核球への分化, 成熟を促進し, 血小板産生が亢進することが確認され難治性 ITP に対して, 二つの臨床治験が行われている (AMG531 アムジェン, Eltrombopag GSK). ITP に対する根治

療法ではないがいずれも 80% 以上の症例に一時的に血小板を増加させ出血を回避することが出来, また使用し続けることにより血小板数を一定のレベルに保つことが可能である^{12, 13)}. しかし長期の使用による骨髄でのレチクリン線維の増加や, 中止により再び血小板数は減少するため今後本剤の使用に関する位置づけを明らかにする検討がなされている.

6. 今後の展開

自己免疫の成立機序や免疫学的貪食機構の解明が進みつつある中で, これら基礎研究成果が臨床研究に応用されようとしている. 前者においては免疫制御性 T 細胞 (CD4 + CD25 + Fox P3+) を効率良く増加させる治療が確立すれば完治も可能になる (リツキシマブ治療もその一つと報告されている). また後者において貪食時のシグナル伝達を抑制する薬剤 (Syk inhibitor) の効果が ITP の動物モデルで確認され, ヒト難治性

ITPで効果が示されつつある。このように標的に対する確に作用する薬剤が開発され、根本的な治療法が確立されることを望んでいる。

(疫学的研究, 診断基準や治療ガイドラインの作成は厚生労働省科学研究費補助金を受けて行なわれました。)

文 献

- 1) 倉田義之：臨床個人調査票(平成17年度)集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査, 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成19年度報告書「血液凝固異常症に関する調査研究」(班長 池田康夫). 90-94, 2008. 3.
- 2) Cohen YC, et al: The bleeding risk And natural history of ITP in patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med 160: 1630-1638, 2000.
- 3) Portielje JEA, et al: Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 97: 2549-2554, 2001.
- 4) McMillan R, et al: Suppression of in vitro Megakaryocyte production by antiplatelet antibodies from adult patients with Chronic ITP. Blood 103: 1364-1369, 2003.
- 5) 桑名正隆：ITP診断における各種検査法の有用性を検討する前向き調査—中間報告—, 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成15年度報告書「血液凝固異常症に関する調査研究」(班長 池田康夫). 57-61, 2004. 3.
- 6) Kuwana M, et al: Preliminary laboratory diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: evaluation by multi-center prospective study. J Thromb Haemost 4: 1936-1943, 2006.
- 7) George JN, et al: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for the American Society of Hematology. Blood 88: 3-40, 1996.
- 8) 藤村欣吾：免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) における治療ガイドライン (案) の提案—ヘリコバクターピロリ菌除菌療法の成績を踏まえて—, 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成16年度報告書「血液凝固異常症に関する調査研究」(班長 池田康夫). 2005, 53-69.
- 9) 藤村欣吾：ITP(特発性血小板減少性紫斑病)と*Helicobacter pylori*除菌療法について. 日本内科学会雑誌 95: 2310-2320, 2006.
- 10) Kojouri K, et al: Splenectomy for adult patients with ITP: A systematic review to assess long-term platelet count responses, production of response, and surgical complications. Blood 104: 2623-2634, 2004.
- 11) Arnold DM, et al: Systematic review: Efficacy and safety of Rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 146: 25-33, 2007.
- 12) Bussel JB, et al: Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 357: 2237-2247, 2007.
- 13) Bussel JB, et al: AMG531, a thrombopoiesis stimulating protein, for chronic ITP. N Engl J Med 355: 1672-1681, 2006.

日本人の血栓性素因

宮田 敏行¹, 岡田 浩美¹, 川崎 富夫², 辻 肇³
 窓 岩 清 治⁴, 坂 田 洋 一⁴, 小 嶋 哲 人⁵, 村 田 満⁶
 池 田 康 夫⁷

Key words : Venous thromboembolism, Thrombophilia, Protein S

はじめに

静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism, VTE) は環境因子と遺伝因子からなる多因子疾患として知られている¹⁾。VTE の遺伝因子として、凝固制御因子であるアンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S の先天性欠損症が広く知られている^{2, 3)}。また、白人種では、比較的頻度の高い第 V 因子 Leiden 変異⁴⁾とプロトロンビン G20210A 変異⁵⁾が VTE の遺伝因子として知られている。日本人にはこれらの変異は見いだされておらず⁶⁻⁸⁾、本研究で同定された日本人約 55 名に 1 人見られるプロテイン S Lys196Glu 変異が遺伝因子と考えられる^{9, 10)}。VTE の環境因子として、手術、外傷、がん、脊椎損傷、長期臥床、経口避妊薬、妊娠、産褥期が知られている¹¹⁾。このように、VTE の発症に関する遺伝因子および環境因子が危険因子として明らかになっているにもかかわらず、米国では VTE は依然として患者数が減っていないようである。こうしたことを背景として、2007 年に Blood 誌の Perspective に VTE が取り上げられ¹²⁾、2008 年 3 月号の Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 誌には、VTE に関する 8 つの総説が掲載された¹³⁾。こういった背景には、VTE という疾患の重要性を米国で喚起し啓蒙する目的があるようである。

VTE の発症は加齢で増加する。米国ミネソタ州の

1966 年～1990 年の統計によると、VTE 発症者数は 55 歳から増加し、80 歳では約 100 人年に 1 回の発症となり、80 歳以上では 45 歳以下と比べて約 1,000 倍上昇するという¹²⁾。フランスのプレスト地区の 34.2 万人を対象に、1998 年度の 1 年間に行われた VTE 発症の調査結果でも、VTE 発症は加齢により大きく増加し、75 歳以上の年間発症率は 100 人に 1 人に達していた¹⁴⁾。超高齢化社会を迎えた本邦でも、VTE 発症は診断法の普及とともに増加すると考えられ、VTE 発症に関与する因子を、日本人を対象に調査することは、本疾患の予防と治療を考える上で重要であろう。

本稿では、厚生労働省調査研究班で行った日本人の VTE 発症に関する遺伝因子に関する研究を紹介する。

1. 研究対象集団

厚生労働省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 (班長: 池田康夫慶応大学教授) では「特発性血栓症サブグループ」を組織し、VTE の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、VTE の治療と予防のための方策を検討するため、多施設共同で VTE 患者の遺伝因子に関する研究を進めてきた。本サブグループは 6 施設 (大阪大学: 川崎富夫, 京都府立医科大学: 辻肇, 名古屋大学: 小嶋哲人, 自治医科大学: 坂田洋一, 慶応義塾大学: 村田満, 国立循環器病センター: 宮田敏行) で構成された。本サブグループで VTE 患者約 170 名を登録し、一般住民を対象として VTE の遺伝的背景を調査した。本研究の対照となる一般住民集団は、国立循環器病センター予防検診部が行っている都市部地域一般住民のコホート集団を用いた¹⁵⁾。

¹ 国立循環器病センター研究所

² 大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科

³ 京都府立医科大学輸血細胞医療部

⁴ 自治医科大学分子病態治療研究センター

⁵ 名古屋大学医学部保健学科

⁶ 慶応義塾大学医学部臨床検査学

⁷ 慶応義塾大学医学部内科学

2. VTE の候補遺伝子解析

2-1. プロテイン S 遺伝子

2-1-1. 5 個の候補遺伝子多型解析

候補遺伝子アプローチでは、機能との関連が明らかになっている次の 5 つの遺伝子変異を検討した⁹⁾。ADAMTS13 Pro475Ser 変異は、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の原因遺伝子 ADAMTS13 に見られる変異である。本変異は国立循環器病センターが同定したミスセンス変異である。これによりプロテアーゼ活性は低下するが、TTP の発症をおこすまでには至らず、疾患との関連は明らかになっていない¹⁰⁾。ADAMTS13 活性を蛍光合成基質で測定すると、変異体は約 30% の活性低下を示す¹⁷⁾。プラスミノゲン Ala620Thr 変異は、約 30 年前に自治医科大学により変異保有患者が報告された¹⁸⁾。変異プラスミノゲンは活性低下を示す^{19~22)}。プロテイン S Lys196Glu 変異は、名古屋大学および徳島大学・三重大学で同定された変異で、活性低下を示す^{23~25)}。第Ⅻ因子 -4C>T 変異は九州大学で見いだされた変異である。変異により本来の ATG 配列より上流に新しい ATG ができるので、ここから翻訳が始まり本来の ATG からの翻訳量が減少するため血中の第Ⅻ因子量が低下する²⁶⁾。Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) 4G/5G はスウェーデンで同定された変異である。この変異はプロ

モーター領域にあり、転写因子の結合に影響を与え、PAI-1 mRNA 量が増加する²⁷⁾。後 2 者は、白人種にも見られるが、前 3 者は白人種にはみられず、人種特異的な変異と思われる。

これら 5 多型を VTE 患者群 (161 名) と一般住民群 (3,651 名) でタイピングし、多型頻度を比べた結果、プロテイン S Lys196Glu 変異の変異 Glu アレル頻度が、一般住民群より VTE 群で有意に高く、変異 Glu アレルが VTE の危険因子であることが判明した (オッズ比, 5.6, 95% 信頼区域, 2.90~9.46) (表 1)⁹⁾。他の 4 多型は、一般住民群と VTE 群で頻度に差が見られず、VTE と関連を示さなかった。同じ時期に、九州大学濱崎直孝教授も日本人の VTE の遺伝子因子の研究を発表し、プロテイン S Lys196Glu 変異が危険因子であることを報告した (オッズ比, 3.7)²⁸⁾。このように、2 つの独立した研究から本変異と VTE の関連が明らかになった。

私達の研究では、一般住民 3,651 人中にヘテロ接合体が 66 名、ホモ接合体はいなかったため、アレル頻度は 0.9% と計算された。これは、以前名古屋大学が算出したアレル頻度 0.8%²³⁾、今回九州大学が求めたアレル頻度 0.8%²⁸⁾ とよく一致した。これより、一般住民の約 55 人に 1 人がヘテロ接合体と算出された。この頻度から、約 12,000 人に 1 人がホモ接合体と計算された。日本人総人口を 1 億 2,000 万人とすると、約 1 万人がホモ接合体で

表 1 VTE 患者を対象とした 5 遺伝子多型の症例対照研究

		ADAMTS13 Pro475Ser	PLG Ala620Thr	PS Lys196Glu	FXII -4C>T	PAI-1 4G/5G
VTE 群	Major homo	139	152	146	63	61
	Hetero	20	9	13	75	69
	Minor homo	1	0	2	23	30
Total		160	161	161	161	160
MAF		0.069	0.028	0.053	0.376	0.403
一般 住民群	Major homo	3290	3501	3585	1513	1468
	Hetero	332	149	66	1651	1686
	Minor homo	17	0	0	486	497
Total		3639	3650	3651	3650	3651
MAF		0.05	0.02	0.009	0.359	0.367
χ^2		2.179	0.987	75.464	0.372	3.402
P		0.336	0.32	<0.0001	0.83	0.183
Major allele		Pro	Ala	Lys	T	4G
Minor allele		Ser	Thr	Glu	C	5G

MAF: minor allele frequency Kimura et al., Blood, 2006.

表2 プロテイン S K196E 変異

Characteristics	Description
遺伝子変異部位	cDNA, 586A>G ²³⁾ genomic DNA, 67951A>G ²³⁾
アミノ酸変異	第2 EGF 様ドメイン内にある Lys196Glu (K196E) 変異。成熟蛋白質のアミノ末端を1番とした場合は、Lys155Glu になる。
アレル頻度	日本人 3,651 人中では 0.009 ⁹⁾ 日本人 183 人中では 0.008 ²⁸⁾ 日本人 304 人中では 0.008 ²³⁾
VTE に対するオッズ比 (95% 信頼区域)	5.58 (3.11~10.01) ⁹⁾ 3.74 (1.06~13.2) ²⁸⁾
血漿中のプロテイン S 活性	34 人のヘテロ接合体では 71.9±17.6% (平均±SD), 正常人の平均値より 16% 低い活性を示す ³⁰⁾
遺伝子変異の検出法	検出法 1: 変異プライマーを用いた Restriction fragment length polymorphism 法 ²³⁾ 次のプライマーを使って PCR で 434-bp を増幅し, <i>Hinf</i> I 切断の違いを見る。E-allele は 404-bp と 30-bp に分解される。 PCR primer 5'-CAATTTTAGAATTCCATGACATGAGA and mutagenic primer 5'-CCATCCTGCTCTTACCTTTACAATCTGACT. 検出法 2: TaqMan 法 ⁹⁾ PCR primers, 5'-ACCACTGTTCCCTGTAAAAATGGTTT, 5'-TGTGTTTTTAATTCTACCATCCTGCT. Probes, 5'-VIC-CAAATGAGAAAGATTGTAAAG-MGB (mutant E-allele)/ 5'-FAM-CAAATAAGAAAGATTGTAAAG-MGB (wild-type allele)
組み換えプロテイン S Glu 196 変異体を用いた機能解析	分子量: 野生型と同一 ²⁴⁾ 活性化プロテイン C は結合しない ²⁵⁾

あると推定された¹⁰⁾。プロテイン S Lys196Glu 変異に関する情報を表 2 にまとめた。プロテイン S Lys196Glu 変異は、これまでのところ日本人にしか同定されていないが、韓国人や中国人にも本変異は存在するものと考えられる。

2-1-2. プロテイン S Lys196Glu を保有するヘテロ接合体のプロテイン S 活性

プロテイン S Lys196Glu 変異は、1993 年に名古屋大学と徳島大学・三重大学がそれぞれ独立に VTE 患者に同

定したミスセンス変異である。本変異はプロテイン S 分子の第 2EGF 様ドメイン内にある (表 2)。本変異は変異を同定した地名に因んで、プロテイン S Tokushima 変異とも呼ばれる。血中に本変異を有する異常分子が存在するので、血中の抗原量の低下は見られない^{23~25, 29)}。本変異体は活性化プロテイン C (APC) のコファクター活性を示さないことが発現実験で明らかとなっている²⁵⁾。

本変異のヘテロ接合体保有者の血中プロテイン S 活性を調べるため、一般住民 1,862 人の活性を測定し、遺伝

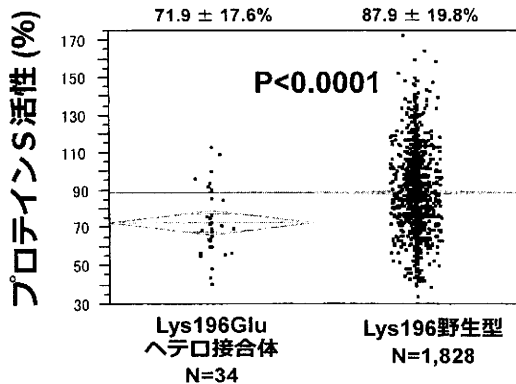


図1 プロテイン S Lys196Glu 変異保有者の血中プロテイン S 活性³⁰⁾。一般住民 1,862 名の血中プロテイン S 活性を測定し、Lys196Glu 変異の遺伝型に分けて活性を比較した。ヘテロ接合体 (34 名) のプロテイン S 活性 ($71.9 \pm 17.6\%$, 平均値 \pm SD) は野生型 (1,828 名) のプロテイン S 活性 ($87.9 \pm 19.8\%$) より有意に低い ($p < 0.0001$)。

型との関連を調べた³⁰⁾。この研究では、34 人がヘテロ接合体であり、ヘテロ接合体者のプロテイン S 活性は 40% から 110% まで広い範囲を示した (図 1)。一方、野生型プロテイン S をもつ 1,828 人の活性も 40% から 170% までの広い活性分布を示した。両群の活性値は、大きく重複しているの、血中のプロテイン S 活性だけでは Lys196Glu 変異を識別できないことを示唆した。しかし、遺伝型に分けて活性を比較すると、変異 Glu アレルのヘテロ接合体者は平均 16% の活性低下を示すことが明らかとなった (プロテイン S LysLys 型, 1,828 名: プロテイン S 活性 $87.9 \pm 19.8\%$, 平均 \pm SD, プロテイン S LysGlu 型, 34 名: プロテイン S 活性 $71.9 \pm 17.6\%$, $P < 0.0001$)³⁰⁾。

プロテイン S Lys196Glu 変異はプロテイン S 活性を低下させることから、日本人に見いだされた血栓性素因と考えられる。このことから、本変異は他の血栓性疾患の素因になる可能性が考えられる。また、本変異は日本人だけでなく東アジア人に共通に見られる変異と考えられるので、韓国人や中国人を対象にした研究も進められるべきであろう¹⁰⁾。本変異は白人種には見られない。白人種に見られる第 V 因子 Leiden 変異とプロトロンビン G20210A 変異は、保因者のハプロタイプ解析から、それぞれ 21,340 年前および 23,720 年前に生じた変異に由来する推定され、今日白人種に広く分布していることから、両変異の選択的な進化上の優位性 (けがなどの出血性疾患に対する優位性) が考えられる³¹⁾。同様の手法を用いると、プロテイン S Lys196Glu 変異が生じた年代の推定も可能であろう。

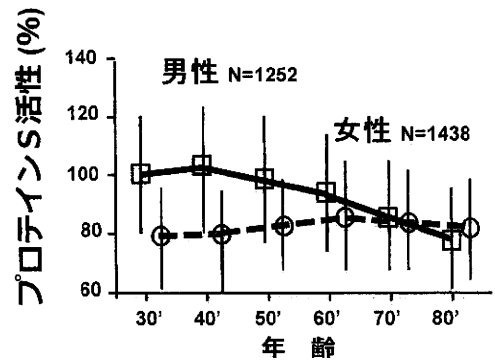


図2 プロテイン S 活性の性差と年齢差¹⁰⁾。一般住民 2,690 名 (男性 1,252 名, 女性 1,438 名) のプロテイン S 活性を測定し、男女別に 10 歳毎に示した。男性は実線, 女性は点線で示す。四角は男性の活性平均値, 丸印は女性の活性平均値, SD は縦線で示した。

図 2 に、一般住民 2,690 人を対象に測定したプロテイン S 活性を、性と年齢に分けて表示した¹⁰⁾。プロテイン S 活性は、大きな性差が見られ、30 歳代と 40 歳代は同年代の男性より約 20% 活性が低い。男性は加齢よりプロテイン S 活性は低下するが、女性では加齢による変化は見られない。こういったプロテイン S 活性の低下により、活性値による欠損症の同定を難しくしてしま、プロテイン S 活性は多くの後天性因子の影響を受ける事が知られている。特に、妊娠時のプロテイン S 活性は、欠損症に匹敵する程度にまで低下することが知られており、注意が必要である^{32, 33)}。

プロテイン S の抗凝固活性は、APC 依存性と非依存性がある。APC 依存性抗凝固活性は、APC による第 V 因子および活性型第 VIII 因子の分解を促進する。非 APC 非依存性のプロテイン S の機能として、Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) の活性型第 X 因子阻害促進活性が報告された³⁴⁾。このプロテイン S 活性は、織因子経路の凝固活性を抑制することにより抗凝固働き、大変注目される。プロテイン S Lys196Glu 変異体の APC 非依存性の機能はまだ調べられていない。

プロテイン S は血中では補体制御因子である C4B 複合体を形成する。この親和性はとても強い。複合体プロテイン S は抗凝固能を持たず、遊離型だけが抗凝固能を示す。C4BP は α 鎖だけで構成される分子と β 鎖を含む分子がある。プロテイン S は β 鎖にのみ結合する。 α 鎖は炎症で増加するが β 鎖は増加しない。したがって炎症時でも遊離プロテイン S 量は大きな変動はなく、プロテイン S による抗凝固能も大きく変化するものではないといわれている³⁵⁾。プロテイン S 活性を測定する

C4BP との複合体が解離しない条件で活性測定する必要がある。このため、37℃での測定は避けるように報告されている³⁶⁾。

プロテイン S 欠損症は、欧米人に比べ、日本人に多く見られるという報告が相次いでいる^{37~39)}。既に述べたように、一般住民を対象に測定した結果では、プロテイン S 活性は幅広い値を示すため、欠損症を定義する客観的な明確な値がない。こういった、測定法の限界を勘案してもなお、プロテイン S 欠損症は日本人に多いようである。

2-1-3. プロテイン S 欠損症患者における *PROS1* 遺伝子欠損

プロテイン S 欠損症とみなされる程度にまで活性が低下した患者のプロテイン S 遺伝子の解析を行っても、その半数にしか原因変異は同定されず、残りの症例には変異を同定できないことが大きな問題になっている^{40~42)}。これは、重症血友病患者の遺伝子解析を思い起こさせる。この場合、第VIII因子遺伝子の Alu 配列特異的逆位 (inversion) で説明された⁴³⁾。しかし、プロテイン S 遺伝子近傍には Alu 配列は存在しない。そこで、プロテイン S 遺伝子の大きな欠失を想定し、VTE 患者 163 名のプロテイン S 遺伝子欠損の解析を multiplex ligation-dependent probe amplification 法で行った⁴⁴⁾。その結果、プロテイン S 活性 21% を示す 1 名の患者の 1 アレルに遺伝子全域の欠失を認めた。163 名中に 1 名に欠失を認めたので、高頻度に認められることにはならないが、プロテイン S 活性が 50% 以下で、かつミスセンス変異が同定されない患者とすると 6 名に絞られ、そのうちの 1 名が遺伝子欠失を保有していたことになる。プロテイン S の遺伝子欠失は VTE 患者に広く認められるものではないが、活性低下症例には存在することが明らかとなった。今後、プロテイン S 活性が低下しており、かつミスセンス変異が同定されない患者を対象に、プロテイン S 遺伝子の欠失を探索する必要があるかもしれない。

2-2. アンチトロンピン、プロテイン C、プロテイン S の遺伝子変異

アンチトロンピン、プロテイン C、プロテイン S の遺伝子変異は、VTE の遺伝的背景として知られているが、どれくらいの頻度でどういった変異が存在するのかについての研究はなかった。そこで、サブグループで収集した VTE 患者 173 名を対象に 3 つの遺伝子の蛋白質コード全領域の DNA シークエンスを行った⁴⁵⁾。その結果を表 3 に示す。VTE 患者 54 名にミスセンス変異などのアミノ酸変化を伴う遺伝子異常を同定した。プロテイン S 遺伝子欠損患者 1 名を加えると、総計 55 名、約 32% の患者に、39 種のアミノ酸の変化を伴う変異が同定された。

表 3 173 名の VTE 患者に見られたアミノ酸配列が変化する変異を有する患者数

遺伝子名	患者数
プロテイン S	24*
プロテイン C	12
アンチトロンピン	14
プロテイン S+プロテイン C	5
合計	55

* 1 名のプロテイン S 遺伝子欠失患者を含む

表 4 2 つの遺伝子に変異を有する 5 名の患者

プロテイン S	プロテイン C	VTE 発症年齢	家族歴
Lys196Glu	Lys193del	57	情報なし
Lys196Glu	Arg221Trp	40	なし
Lys196Glu	Arg27Trp	39	あり
Lys196Glu	Val339Met	25	あり
Lys196Glu	Val339Met	55	なし

なかでも、プロテイン S Lys196Glu は前述のように最も多くの患者に見られ、次いでプロテイン C の Lys193del 変異と Val339Met 変異が 4 名ずつの患者に同定された。このことから、これら 3 つの変異は日本人の VTE の危険因子として重要であることが明らかとなった。Val339Met 変異保有者のプロテイン C アミド活性は 1 名 (77%) を除き、低い活性を示したが、Lys193del 変異保有者はいずれもアミド活性は 90% 以上を示した。九州大学も本変異保有者を同定しているが、その抗凝固活性は低値を示していた²⁸⁾。このことから、Lys193del 変異はプロテイン C の抗凝固活性を低下させるがアミド活性には影響しないものと考えられた。プロテイン C アミド活性は、その簡便性と優れた定量性から、血栓性素因のスクリーニングとして広く使われているが、Lys193del 変異を持つ血漿は、アミド活性が低下しないことを理解する必要がある。ちなみに、Lys196 残基はプロテイン C 軽鎖の C 末端から 6 残基目に位置する。

VTE 患者のうち、5 名はプロテイン S とプロテイン C の 2 つの遺伝子に変異を保有していた (表 4)。この 5 名の患者はいずれもプロテイン S Lys196Glu 変異を保有していた。このことから、プロテイン S Lys196Glu 変異は他の変異と重複することにより VTE 発症のリスクを上げると考えられた。

VTE 患者 55 名にアミノ酸変化を伴う遺伝子変異を同定した (表 3) ので、次にこれら遺伝子変異保有者の

VTE 発症年齢を変異非保有者と比較した。その結果、変異保有者の VTE は非保有者より有意に若年で発症することが判明し、遺伝子変異の VTE 発症への寄与が明らかになった（変異保有者 55 名、発症年齢 44.7 ± 16.5 歳、変異非保有者：発症年齢 118 名、 52.6 ± 16.1 歳、 $P = 0.0031$ ）⁴⁵⁾。サブグループで収集した VTE 患者は、初発例や再発例、家族発症を有する例、がん患者など、種々の背景因子を持つ。VTE 発症と遺伝因子の関連をより明確にするためには、VTE 患者を連続例として収集する必要があると考える。

2-3. トロンボモジュリン遺伝子

トロンボモジュリン (TM) は、血管内皮細胞に恒常的に発現しており、凝固反応で生じたトロンピンに結合し、トロンピンがプロテイン C を活性化する際のコファクターとして働く。このことから、TM の活性低下は VTE に繋がる可能性がある。そこで、TM 遺伝子を解析した。VTE 患者 118 名の TM 遺伝子 (TM 遺伝子は一つのエクソンでコードされている) をシークエンスし、変異を収集した。そのうち、頻度の高い変異を対照集団でタイピングし、多型頻度を比較することにより VTE との関連を検討した。また、可溶性 TM を測定し、遺伝子多型と可溶性 TM 量との関連を解析した。その結果、Ala455Val 変異を含むハプロタイプが、男性・女性共に可溶性 TM 量と関連を示し ($P < 0.05$)、男性で VTE に関連を示した ($P = 0.02$, 95%信頼区域 1.14~6.67)⁴⁶⁾。本多型と可溶性 TM 量との関連は、米国の研究でも見られたが、VTE との関連は他の研究では確認されていないので、慎重に検討する必要がある。

2-4. 組織因子経路インヒビター (TFPI) 遺伝子

TFPI は組織因子経路の凝固反応を抑制するので、本因子の活性低下は VTE の素因となる可能性がある。TFPI は 3 つのクニッツ阻害ドメインからなる α 型と、2 つのクニッツ阻害ドメインをもつ β 型 (alternative splice 型) がある。175 名の VTE 患者の TFPI 遺伝子の全エクソン

をシークエンスし、変異を収集した結果、 β 型だけをコードするエクソンにミスセンス変異 Asn221Ser を同定した。この Asn221 は glycosylphosphatidylinositol で修飾を受けると考えられる残基である。即ち、TFPI β はこの Asn221 を介して glycosylphosphatidylinositol 化され、発現細胞である血管内皮細胞の表面に係留すると考えられる。そこで、本変異と血中の total TFPI 量および free TFPI 量との関連を調べた。total TFPI 測定法は TFPI β も測定可能であるが、free TFPI 測定法は第 3 クニッツドメインを認識する抗体を用いるため、TFPI β は測定されない。実際、total TFPI 量では、変異 Ser アレルを持つヒトは野生型のヒトより高値を示した。一方、free TFPI 量は遺伝型による差は認められなかった。この結果は、TFPI β は Asn221 を介して細胞上に係留することを支持した、次に、本多型と VTE の関連を調べたが、有意な関連を見いださなかった。このことから、TFPI 遺伝子のミスセンス変異 Asn221Ser は、血中 TFPI 量に関連するものの、VTE 発症には影響しないと考えた⁴⁷⁾。しかし、変異 Ser221 を有する TFPI β は血管内皮細胞上に係留できないので、その内皮細胞の抗凝固活性は低下すると考えられる。ある種の病態下では、この内皮細胞上の抗凝固活性が血栓の抑制に重要であり、そういった場合は本多型保有者は血栓傾向を示すかもしれない。

3. 白人種と日本人の VTE の遺伝的背景の相違

白人の VTE の遺伝的背景として、第 V 因子 Leiden 変異 (Arg506Gln 変異) とプロトロンピン遺伝子の 3' 非翻訳領域に 20210G>A 変異が知られている (表 5)^{4,5)}。第 V 因子 Leiden 変異保有者は APC 添加の凝固時間の延長が見られない (APC 抵抗性と呼ばれる)。ヨーロッパ北部の一般住民の 10~15% および VTE 患者の 20~40% に見られる変異であるが、日本人を含む東アジア人には見られない^{6,7)}。また、白人種はプロトロンピン遺伝子の 3' 非翻訳領域に 20210G>A 変異をもつ。変異 A アレル保有者は血中プロトロンピン量が高く、VTE のリスクとなる。本変異は白人一般住民の約 2% および VTE 患者の

表 5 VTE の遺伝的素因

	比較的よくみられる変異	まれな変異
白人	第 V 因子 Leiden 変異 プロトロンピン 20210G>A 変異	プロテイン S プロテイン C アンチトロンピン
日本人	プロテイン S Lys196Glu 変異	プロテイン S プロテイン C アンチトロンピン

～8%に見られるが、日本人には同定されていない⁸⁾。プロテインS、プロテインC、アンチトロンピンに見られる稀な変異は、白人・日本人を問わず、あらゆる人種に見られる。一方、日本人を対象にした研究から、VTEの遺伝的背景としてプロテインS Lys196Glu変異が明らかとなった^{9, 28)}(表5)。最近のヒトゲノム多様性の研究から、人種の違いによる遺伝子多型の頻度の違いが広く知られるようになってきた。

おわりに

私達はVTEの遺伝因子を明らかにするため、候補遺伝子のVTEへの関連を検討した。VTEへの関連は、症例対照研究で行ったが、この時、それぞれの血中因子の活性(もしくは抗原量)を中間形質として用いて、遺伝子多型の影響を検討した。中間形質である血中因子の活性に影響を与える遺伝子多型は幾つか同定できたものの、それらの多くはVTEとは関連を示さず、唯一プロテインS Lys196Glu変異がVTEと強い関連を示す結果となった。VTEの遺伝因子を検討する研究では、症例対照研究で関連を示し、かつ中間形質にも関連を示す遺伝因子を同定することが重要であろう。本稿で紹介したように、血栓症の遺伝因子には、人種による違いが明確に見られる。こうした遺伝因子の違いにより、VTEの頻度の人種による違いが一部説明できるようになった。今後、研究で明らかになった血栓症の遺伝因子をVTEの予防と治療にどのように使うのが、重要になると思われる。

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金で行った。本研究を進めるにあたり、対照集団として用いたコホート研究を進めている国立循環器病センター予防検診部小久保喜弘医長、岡村智教部長、友池仁暢病院長に深謝する。

文 献

- 1) Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; **353**: 1167-1173.
- 2) Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost*. 1996; **76**: 651-662.
- 3) De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood*. 1996; **87**: 3531-3544.
- 4) Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; **369**: 64-67.
- 5) Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; **88**: 3698-3703.
- 6) Fujimura H, Kambayashi J, Monden M, Kato H, Miyata T. Coagulation factor V Leiden mutation may have a racial background. *Thromb Haemost*. 1995; **74**: 1381-1382.
- 7) Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995; **346**: 1133-1134.
- 8) Miyata T, Kawasaki T, Fujimura H, Uchida K, Tsushima M, Kato H. The prothrombin gene G20210A mutation is not found among Japanese patients with deep vein thrombosis and healthy individuals. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998; **9**: 451-452.
- 9) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, et al. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*. 2006; **107**: 1737-1738.
- 10) Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T. Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol*. 2006; **83**: 217-223.
- 11) Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008; **358**: 1037-1052.
- 12) Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, Esmon CT, Ershler WB, Tracy RP. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood*. 2007; **110**: 3097-3101.
- 13) Moll S, Mackman N. Venous thromboembolism: a need for more public awareness and research into mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; **28**: 367-369.
- 14) Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000; **83**: 657-660.
- 15) Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension*. 2008; **52**: 652-659.
- 16) Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; **99**: 11902-11907.
- 17) Akiyama M, Kokame K, Miyata T. ADAMTS13 P475S polymorphism causes a lowered enzymatic activity and urea lability in vitro. *J Thromb Haemost*. 2008; **6**: 1830-1832.
- 18) Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Yoshida N, Matsuda M. Abnormal plasminogen. A hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest*. 1978; **61**: 1186-1195.
- 19) Sakata Y, Aoki N. Molecular abnormality of plasminogen. *J Biol Chem*. 1980; **255**: 5442-5447.
- 20) Miyata T, Iwanaga S, Sakata Y, Aoki N. Plasminogen Tochigi: inactive plasmin resulting from replacement of alanine-600 by threonine in the active site. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982; **79**: 6132-6136.
- 21) Ichinose A, Espling ES, Takamatsu J, et al. Two types of abnormal genes for plasminogen in families with a predisposition for thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; **88**:

- 115-119.
- 22) Okamoto A, Sakata T, Mannami T, et al. Population-based distribution of plasminogen activity and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in the Japanese: the Suita Study. *J Thromb Haemost.* 2003; **1**: 2397-2403.
 - 23) Yamazaki T, Sugiura I, Matsushita T, et al. A phenotypically neutral dimorphism of protein S: the substitution of Lys155 by Glu in the second EGF domain predicted by an A to G base exchange in the gene. *Thromb Res.* 1993; **70**: 395-403.
 - 24) Hayashi T, Nishioka J, Shigekiyo T, Saito S, Suzuki K. Protein S Tokushima: abnormal molecule with a substitution of Glu for Lys-155 in the second epidermal growth factor-like domain of protein S. *Blood.* 1994; **83**: 683-690.
 - 25) Hayashi T, Nishioka J, Suzuki K. Molecular mechanism of the dysfunction of protein S(Tokushima) (Lys155→Glu) for the regulation of the blood coagulation system. *Biochim Biophys Acta.* 1995; **1272**: 159-167.
 - 26) Kanaji T, Okamura T, Osaki K, et al. A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level. *Blood.* 1998; **91**: 2010-2014.
 - 27) Eriksson P, Kallin B, van't Hooft FM, Båvenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; **92**: 1851-1855.
 - 28) Kinoshita S, Iida H, Inoue S, et al. Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. *Clin Biochem.* 2005; **38**: 908-915.
 - 29) Shigekiyo T, Uno Y, Kawachi S, et al. Protein S Tokushima: an abnormal protein S found in a Japanese family with thrombosis. *Thromb Haemost.* 1993; **70**: 244-246.
 - 30) Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, et al. Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. *J Thromb Haemost.* 2006; **4**: 2010-2013.
 - 31) Zivelin A, Mor-Cohen R, Kovalsky V, et al. Prothrombin 20210G>A is an ancestral prothrombotic mutation that occurred in whites approximately 24,000 years ago. *Blood.* 2006; **107**: 4666-4668.
 - 32) Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood.* 1986; **68**: 881-885.
 - 33) Kurasawa G, Kotani K, Ito Y, Saiga K, Iijima K. Reduction in protein S activity during normal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007; **47**: 213-215.
 - 34) Hackeng TM, Seré KM, Tans G, Rosing J. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; **103**: 3106-3111.
 - 35) García de Frutos P, Alim RI, Härdig Y, Zöller B, Dahlbäck B. Differential regulation of α and β chains of C4b-binding protein during acute-phase response resulting in stable plasma levels of free anticoagulant protein S. *Blood.* 1994; **84**: 815-822.
 - 36) Persson KE, Hillarp A, Dahlbäck B. Analytical considerations for free protein S assays in protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2001; **86**: 1144-1147.
 - 37) Tsuda H, Hattori S, Tanabe S, et al. Screening for aetiology of thrombophilia: a high prevalence of protein S abnormality. *Ann Clin Biochem.* 1999; **36**: 423-432.
 - 38) Adachi T. Protein S and congenital protein S deficiency: the most frequent congenital thrombophilia in Japanese. *Curr Drug Targets.* 2005; **6**: 585-592.
 - 39) Hamasaki N, Kanaji T. Clinical role of protein S deficiency in Asian population. In: Tanaka K, Davie EW, eds. *Recent advances in thrombosis and hemostasis 2008.* Tokyo, Springer; 2008: 597-613.
 - 40) Lanke E, Johansson AM, Hillarp A, et al. Co-segregation of the PROS1 locus and protein S deficiency in families having no detectable mutations in PROS1. *J Thromb Haemost.* 2004; **2**: 1918-1923.
 - 41) Johansson AM, Hillarp A, Säll T, Zöller B, Dahlbäck B, Halldén C. Large deletions of the PROS1 gene in a large fraction of mutation-negative patients with protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2005; **94**: 951-957.
 - 42) Okada H, Yamazaki T, Takagi A, et al. *In vitro* characterization of missense mutations associated with quantitative protein S deficiency. *J Thromb Haemost.* 2006; **4**: 2003-2009.
 - 43) Lakich D, Kazazian HH, Jr., Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet.* 1993; **5**: 236-241.
 - 44) Yin T, Takeshita S, Sato Y, et al. A large deletion of the PROS1 gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2007; **98**: 783-789.
 - 45) Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, et al. Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2008. 2008 Oct 25. [Epub ahead of print] doi: 10. 1016/j.thromres. 2008. 08. 020.
 - 46) Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, et al. Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. *Thromb Res.* 2007; **119**: 35-43.
 - 47) Ishikawa J, Okada H, Kato H, et al. Association of Asn221Ser mutation in tissue factor pathway inhibitor β with plasma total TFPI level. *Blood Coag Fibrinol.* 2009, in press.

第36回日本血管外科学会総会の新たな挑戦 —総会記録集(司会者のまとめ)とコンセンサス—

川崎 富夫¹ 小山 信彌²

要 旨：【はじめに】平成20年4月に開催された第36回日本血管外科学会総会の記録集(CD-ROM版)が会員に郵送された。この記録集には新しい試みとして「司会者のまとめ」が記載された。会長の根岸七雄教授がなされたこの新しい試みについて、メッセージ論の立場から検討した。【方法】第36回日本血管外科学会学術総会(抄録集)のシンポジウム5「再生医療・遺伝子治療の成績と問題点」を対象に、対象疾患、治療法、治療結果、医学的な安全性・有効性・問題点に分けてまとめ、それを記録集(CD-ROM版)の内容と比較検討した。【結果】シンポジウムの検討結果にあらわれた内容は、抄録集の内容と大きく異なっていた。学会記録集の「司会者のまとめ」の内容には、演者間での内容の比較を通じて会員の理解が進むように検討が進み、演者の結論間に存在する相違点については共通の理解ができるような概念形成を促す方向に向かうという特徴がみられた。さらに、医療倫理や社会的使命に結びつく内容が取り上げられるという特徴もみられた。【結論】記録集における「司会者のまとめ」は、単に学会総会の記録を残すという行為にとどまらない、困難なコンセンサス形成に向かう努力を記録し、透明性を高めて社会への説明責任を果たし、また、医療訴訟に関わる医療の限界を司法に示すうえで、非常に有用である。社会や司法に対して、医学の偽らざる現実問題をその苦悩として示す一つの手段として重要である。(日血外会誌 2009;18:425-430)

索引用語：メッセージ、コンセンサス、記録集、訴訟、司会者のまとめ

はじめに

第36回日本血管外科学会総会が平成20年4月16日から18日までの間、東京で開催された。本年9月に記録集(CD-ROM版)が会員に郵送された¹⁾。会長の根岸七雄教授が、重松 宏日本血管外科学会理事長と相談され、会長の大学の医局員賛同のもとに、今回新しい試

みとして総会記録を残されたのであった。小山信彌先生と私(川崎)が担当させていただいた「シンポジウム5 再生医療・遺伝子治療の成績と問題点」について、シンポジウム直後に司会者としてまとめた要約が記録集に掲載された。

総会で検討されたことは、会場に居合わせた学会員にしかわからない。これまで、この時の情報とは演者が語った言葉であり消えゆくものなので、いずれ論文化されたものの方が確実であるとされてきた。しかし、総会における真の情報とは、演者が送り手として語った言葉ではなく、むしろその会場に居合わせた受け手としての会員が、どのように理解できたかに強く依存する。そこで、学会開催前にシンポジウムの各演

1 大阪大学大学院医学系研究科外科学心臓血管外科講座
(Tel: 06-6879-3154)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

2 東邦大学医学部外科学講座心臓血管外科

受付：2008年12月1日

受理：2009年2月24日

者が発した情報を日本血管外科学会雑誌(抄録号)から、シンポジウムにおける検討を通じて会場の会員が理解した情報を総会記録集(CD-ROM版)の「司会者のまとめ」から収集した。そして、両者を比較して記録集の中の「司会者のまとめ」がもつメッセージの特徴とその重要性を検討した。

対象と方法

1. 対象とした学会、テーマ、資料

第36回日本血管外科学会学術総会(会長：根岸七雄，日本大学医学部外科学系心臓血管外科学分野，会期：平成20年4月16日から18日まで，施設：アルカディア市ヶ谷，東京)におけるシンポジウム5「再生医療・遺伝子治療の成績と問題点」を対象とした。抄録は、日本血管外科学会雑誌17巻，2号，2008(平成20年3月31日発行)を用いた²⁾。また司会者のまとめは、記録集(CD-ROM，発行：日本大学医学部外科学系心臓血管外科学分野，制作：株式会社メディカルトリビューン，会長講演と学会のトピックス，平成20年9月)を用いた。このCD-ROMが国立国会図書館に納本されたことをもって、日本血管外科学会雑誌の場合と同様に、公開されたと判断した。

2. 方法

平成20年3月31日発行の第36回日本血管外科学会学術総会の抄録号におけるシンポジウム5の演題名と抄録から、学術総会前に得られた情報を、対象疾患，治療法，治療結果，医学的な安全性・有効性・問題点に分けてTable 1にまとめた。次に、学術総会開催後にまとめられた記録集(CD-ROM)に記載された同シンポジウム5の「司会者のまとめ」から、会場での検討内容を取り出し、Table 1の内容と比較検討した。

結果

1. 「司会者のまとめ」にみられる特徴

記録集(CD-ROM)記載のシンポジウム5「再生医療・遺伝子治療の成績と問題点」の演題は6題であり、これをまとめたのがTable 1である。発表施設と氏名は省略している。検討結果の内容のうち、各発表の個別の特徴を除くと記録集の内容は以下ようになる。「閉塞性動脈硬化症とピュルガー病を分けて検討すること、そして適応を厳密にすること、で意見が一致した。現段階の再生療法や新生療法を、学問としての

「医学」と理解するのか、それとも患者を助けるための「医療」の実践として理解するのかについては、結論が得られなかった。また、適応判断の主体に関して、実質的責任者名，委員会委員名(専門家としての担当領域)，外部委員名(委員が実施大学と関連がないこと)の開示等、透明性を高めて担当責任を明確にする対策は不十分であった。この関係は、適応判断と成績判定における信頼性に密接に関係する。とくに、シンポジウムの講演内容は、その影響が大きいため、この点が明確に示される必要がある。最後に、研究における各施設の対応自体は真摯誠実であることを確認した(文責 川崎富夫)。

この内容を詳述すると以下のとおりである。①有効性の判断において、結論に至るまでの混乱が、閉塞性動脈硬化症とピュルガー病が混在していることに起因していることが明らかになり、これを排除して検討する方針が演者間で共有されたこと。②再生療法や新生療法には、患者を助けるためにその適応基準を下げざるえない「医療」の実践としての面と、同時に「医学」という学問の一つのステップとして、適応を厳密、慎重にしなければならない面があること。そして、これら両面はせめぎ合っていて進んでいるのが現実であり、この問題は今回のシンポジウムでは結論が得られなかったこと。③再生医療・遺伝子治療の適応において、厳密性が欠けるとの発表があり、この点については、先進的な医療を行うに際して必要な、適応判断を行う第三者委員会責任者、つまり委員長と委員、の所属、氏名、申請施設との関係を社会に開示することによる責任所在の明示が不十分であることが確認されたこと。④シンポジウムにおける講演内容は、一般演題の発表とは異なり、学会員や社会への影響が大きいため、上記の内容が明確に示される必要があること。⑤上記の検討において、各演者は真摯誠実に対応しており、むしろこれらの先進的な医療が、性急な社会的要求に答えざるえない「医療」として面と、厳密性が求められる「医学」研究としての面の、境界をまだ明確に示せないことに起因していること。⑥医学の進歩にともない、医療倫理と社会的コンセンサスの問題が生じていること。

2. 「司会者のまとめ」にみられる特徴と抄録内容との比較

抄録内容は、各施設ともそのまま医学原著論文と

Table 1 Summary of the Symposium 5 "Results and Problems of Regeneration Therapy / Gene Therapy" contained in the abstracts of The 36th Annual Meeting of Japanese Society for Vascular Surgery

Institution	Ischemic etiology	Treatment	Disease	Result	Conclusion
1	Critical limb ischemia	Blood or bone-marrow nononuclear cell transplantation	ASO 8 pts. (DM 5 pts., CRF 4 pts., Scleroderma 2 pts.)	In 1 year, 2 deaths and 6 major amputations occurred in 8 pts.	The definition of "no option" is not necessarily same among different institutions. Vascular regeneration therapy may not be effective in terminal patients with severe ischemia in whom all other treatments such as bypass surgery were ineffective.
2	Critical limb ischemia	Blood mononuclear cell transplantation	ASO 5 pts., TAO 4 pts.	Intractable skin ulcer decreased or disappeared in 8 out of 9 pts.	Safe; very effective for improving symptoms.
3	Chronic critical limb ischemia	SeV/FGF ₂ gene therapy	ASO, TAO (total 4 pts.)	Evaluation by the third-party committee; dose is being increased.	Dose will be increased with attention to safety.
4	Critical limb ischemia & intermittent claudication	Blood mononuclear cell transplantation	PAD 12 pts.; pts. in whom surgery is not indicated because of cardiac and cerebrovascular disease or in whom bypass is impossible.	No serious adverse events. Improvement of walking time, VAS, and ulcer was observed.	Safe; very effective.
5	Critical limb ischemia & intermittent claudication	AGHM-FGF ₂	PAD 9 pts. (ASO 5 pts., TAO 4 pts.)	No serious adverse events. Ulcer decreased; pain at rest improved; claudication disappeared. No significant difference in objective indicators.	Safe; dose will be increased.
6	Critical limb ischemia	Bypass surgery, endovascular intervention	PAD 127 pts. (CLI 35 pts.)	Among patients for regeneration therapy / gene therapy in whom revascularization had been considered impossible, there were some patients in whom revascularization was actually indicated.	An opportunity to receive standard treatment by vascular surgery was lost. Regeneration therapy and gene therapy are experimental treatments. Strict evaluation should be made by a vascular surgeon.

SeV, Sendai virus vector; AGHM, acidic gelatin hydrogel nitroserphores; ASO, arteriosclerosis obliterans; DM, diabetes mellitus; CRF, chronic renal failure; TAO, Buerger's disease; PAD, peripheral arterial disease; CLI, critical limb ischemia; VAS, visual analog scale; pts., patients

なりえる。これに対して、「司会者のまとめ」にあらわれる内容は、詳細な医学技術的内容の検討もあるが、どちらかといえば、施設間の結果比較ができるように、疾患の選択や適応基準の厳密性についての内容や、医師としての医療倫理や社会的使命に関する内容であるという特徴があった。

シンポジウムの検討結果にあらわれる内容は、抄録集の内容と大きく異なる。学会における検討結果には、社会性が強くあらわれていた。とくに、会員が演者間の比較を通じて理解できるように検討が進み、演者の結論間に存在する相違点については共通の理解ができるような概念形成を促す方向に向かうという特徴があった。

考 察

1. 「司会者のまとめ」とコンセンサス

学会誌抄録号をみれば、会長が定めた学会全体を通してのテーマは「新たな展開をする血管外科学—血管外科医の真骨頂—」であり、学会のトピックスの一つであるシンポジウムのテーマの一つが「シンポジウム5 再生医療・遺伝子治療の成績と問題点」である。新規医療の展開において、血管外科医がその真価を発揮できる点とは何かを示すことがこのシンポジウム5に期待されていたことがわかる。学会誌抄録号の内容に限れば、今後論文になるであろう、またはすでに論文化された演題要約の羅列にすぎない。会長の期待にこたえるためには、各演題相互間の比較検討が行われ、そのうえで特出した内容の演題に注目することになる。論文(ここでは抄録)を縦糸に例えれば、学会総会での検討(ここでは「司会者のまとめ」)は横糸に例えられる。縦糸と横糸が紡ぎ合って、初めて丈夫で美しい織物(社会的恩恵)が得られるというものである。

会場では、対象疾患の選択、適応決定、治療結果とその評価法、結果から得られる結論、その後の方針等について、それらの妥当性が検討される。各演者間の発言やフロアの会員からの発言により、問題点が絞られていく。各演者の発表を聴くまで、そして会場での検討が実際に始まるまでは、これらが具体的にどのような形でまとまるのか不明である。この意味において、「司会者のまとめ」は、学会誌抄録号に記載された演題名、抄録、あるいはすでに用意されていた(かもしれない)論文内容とは一線を画している。そしてこ

こには、当時の会場での大方の意見の集約、つまり発言された内容に限られるとはいえ、一応のコンセンサスがあらわれたものと認識できる。つまり、「司会者のまとめ」にあらわれる内容は、各演者それぞれが意図して記述する論文内容とは異なり、そのシンポジウムに参加した会員が意識した内容であると一応はいえよう。

さらに、この時の会場での検討内容は、その会場に参加できなかった会員にとって、論文査読委員にとって、次期会長のテーマ設定にとって、さらに、将来において当時どのように論議され処理されたかを研究し反省する未来の血管外科医にとって、かけがえのない情報を提供する。とくに、再生医療・遺伝子治療のような先進的医療においては、従来の治療法との比較が問題となる。さらに、「医療」の実践としてより多くの患者を助けようとする適応基準があまくなりやすく、「医学」として厳密な適応基準に従うと応用が遅れて患者が治療を受けられないという事態が生じる。多くの局面で、この相反する問題がせめぎ合う状況は、医師同士の認識の相違に倫理感も関わって社会的問題となり、時に患者を巻き込んで訴訟にまで結びつく³⁾。医学においては、このような状況が多くの場面で存在しており、珍しいことではない。しかし、これまで、社会に対して、また司法に対して、この状況を説明できる方法がなかった。マスコミに登場する医師や、訴訟の現場での鑑定医が、その意見として表明することは可能であったが、その根拠を示すことが困難だったからである⁴⁾。この意味で、「司会者のまとめ」は、学会総会の透明性を高め、社会に対する説明責任を果たすうえで有用である。社会や司法に対して、医学と医療の偽らざる現実問題をその苦悩として示すことが大切であり、これこそが、社会と司法が医療界に求めていることなのである^{5,6)}。

新しい治療の開発から定着までの過程において「多くの患者が叶わぬ夢を抱いた例が少なくない」ことを、私たちはすでに経験してきた。これを繰り返さないために、社会に対する情報発信について以下の提言を行いたい。①学会はとくに倫理性や社会性に直接あるいは間接的にかかわる問題に介入する。②情報が片寄らないことを目的として、明らかなコンセンサス(合意)がない限り、相対する2つ以上の意見や立場の存在と、それら各学識経験者の名前をマスコミに紹介

するとともに、その経緯と経過を学会誌に記録を残す。③医学的方針について合意がえられなければ、合意できない状況にあるという合意を、その個別的理由とともに学会誌に記録を残す。④以上に関係する医師は名前と立場を明確にして、その発言に社会的責任を負い、この点を学会誌に記録を残す。以上のうち①から③までは、学会が「司会者のまとめ」を利用することにより容易に実現可能と考える。また、学会の指示に従わず一方的にマスコミに情報を流す医師に対しては、「学会の指示に従わない」との観点ではなく、むしろ「学会の権威を利用して情報を歪め、患者の自己決定権を損なう行為」との観点から、学会の対応姿勢を決定する必要がある。そしてこれは、マスコミへの対応においても、同様にあてはめられることができると考える。

2. 司会者の機能について

学会は会員に様々なメッセージを発信する。発信された情報自体は、すでにこれまで学会誌を通じて会員に届いてきた。しかし、過去の学会総会にて検討された内容に関して、唯一得られるメッセージは、セッションのテーマ解析からであった。繰り返し発せられる内容は未解決だからという点から、そして初めて学会の主たるテーマに取り上げられた年より前は学会で検討されていないという点から推測できるようなわずかな情報に限られていた⁷⁾。

今回、「司会者のまとめ」が初めて記録され、その解析結果から、シンポジウムの検討結果に基づく有用なメッセージが得られることがわかった。「司会者のまとめ」が総会開催前に司会者に依頼されることが前提となるが、「司会者のまとめ」はセッションテーマ解析よりも、その場の会員のコンセンサスをより一層表現している。そのため、社会に対して当時の状況の説明責任を果たしうるという点で社会的意義がある。もちろん、司会者によってまとめ方が異なる点や、会場に居合わせなかった会員の意見は反映されないという点が存在する。しかし、まとめの記述が存在してこそ、初めてそのまとめに対する異議を唱えることが可能である。司会者が変わればまとめられる内容も変化するが、それらの総合されたものによって学会のコンセンサスが形成される。誰を司会者にし誰を演者にするのかは、会長の手腕であり責任でもある。そして、まとめを記述した内容への責任は、記述者である司会者本

人に帰する。シンポジウムの演者に選ばれること、学会を任される会長に選ばれること、司会者に指名されることなどは、この上もない喜びでありかつ大変な名誉である。そして、当然のことながら、責任のない名誉などあり得ないのである。

司会者の定義と機能と責務、ならびにシンポジウムとパネルディスカッションの違いに関しては、草間悟先生が明確に述べられている⁸⁾。矢野 孝先生にご教示いただいたことであるが、英国議会における議長役の役割は明確な意図をもったものとされる。「議員の演説はすべて“スピーカー”と呼ばれる議長に対して述べられることになっており、話の始まりは必ず“ミスター・スピーカー”と言わねばならない。」とされる⁹⁾。議長は、その名誉とともに会議を取り仕切る権限が与えられており、行使する義務がある。議会の議長に相当する学会総会の司会者は、その名誉とともに与えられた権限を行使する義務があるといえる。現代日本に適合した形に司会者の役割を変化させることは当然であるが、今一度、これらの定義に戻ってその役割を検討することが必要であろう。

次々と新しく登場する医療技術について、医療は「すべきこと」と「できること」、そして「してはならないこと」を峻別する基準を明確にすることを、医療は社会から求められている¹⁰⁾。そのため、学会総会がコンセンサスを示すことがいま必要なのである。

最後に

今回の総会は、根岸七雄会長と医局員の皆様のご努力により、学会総会記録の中に「司会者のまとめ」が初めて記録された。まさに、「新たな展開をする血管外科学—血管外科医の真骨頂—」という総会テーマに相応しく、他の学会に先んじて、血管外科医が社会性をも備えて新たな挑戦に向かった日として記憶されることであろう。

謝 辞

多数の励ましと惜しみないご助言をいただきました春日井市民病院院長の矢野 孝先生と(医)厚生医学会理事長の大西俊輝先生、ならびに社会心理学の立場からあたたかいご助言をいただきました白井泰子先生に、心から感謝いたします。なお、この研究は厚生労働科学研究費補助金を受けて行いました。