

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」

分担研究者 川崎 富夫 大阪大学心臓血管外科

発表 末久 悦次 大阪大学附属病院医療技術部

血液凝固第V因子 (F-V) は分子量の違いによる F-V1 と F-V2 の二つのフォームで循環しているとされており、低濃度のリン脂質の存在下において、F-Va1 のリン脂質に対する結合は F-Va2 に比べて低く、F-Va1 の活性化プロテインCによる不活化は F-Va2 に比較して約 1.5 倍低いことが報告されている。このことは、F-V のリン脂質に対する結合能の低下は血栓形成を導く可能性を示唆している。

我々は F-V のリン脂質結合能 (F-V:PL-bound) 測定法を構築し、123 名の深部静脈血栓症 (DVT) および 100 名の健常人について血漿中 F-V 抗原量 (F-V:Ag) と F-V:PL-bound の比較を実施した。F-V:Ag と F-V:PL-bound の両者ともに DVT 症例群で健常人群に比較し、有意に低値を示した ($p < 0.05$, $p < 0.005$)。F-V:Ag レベルでは 123 名の DVT 症例の内 30 例 (24.4%) が、また F-V:PL-bound レベルでは 32 例 (26%) がそれぞれの測定のカットオフ値 (健常人の 5th percentile) 以下であり、Odd 比はそれぞれ 6.1 (95%CI:2.3-16.5) および 6.7 (95%CI:2.5-17.9) であった。また、DVT 症例群から PS, PC, AT-III 欠乏症を除いた場合、その Odd 比は F-V:Ag で 6.6 (95%CI:2.4-18.3) および F-V:PL-bound で 7.4 (95%CI:2.7-20.3) と増加した。さらに、DVT 症例群の 21 例 (17%)、健常人群の 1 例 (1%) は両測定のカットオフ値以下であり、その Odd 比は 21.6 (95%ci:2.85-163.1) であった。DVT 症例群で 3 例 (F-V:PL-bound/ F-V:Ag 値, 22.6/117.6, 35.9/196, 48/222.2) が F-V:PL-bound 低値, F-V:Ag 高値の乖離を示した。

この結果は、血漿中の低レベルの F-V 量 (特に F-V のリン脂質結合能) が深部静脈血栓症と関係する可能性を示唆する。

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

宮田敏行¹、阪田敏幸²、岡本 章²、小久保喜弘³、塘 義明⁴、佐野道孝²

1) 国立循環器病研究センター研究所, 2) 同センター 臨床検査部, 3) 同センター 予防健診部, 4) 同センター 心臓内科

アンチトロンビン(AT)欠損症は、静脈血栓塞栓症(VTE)の血栓性素因である。AT欠損症は、活性と抗原量がともに低下する I 型欠損症と、活性のみが低下する II 型分子異常症に分類される。II 型は、さらにヘパリン結合障害型(HBS 型)、反応部位障害型(RS 型)、多面的障害型(PL 型)に分類される。404 例の AT 欠損症を文献的に調査した研究では、I 型欠損症と II 型 RS 型・PL 型患者の半数以上は VTE を発症するが、II 型 HBS 型患者はわずか 6% しか VTE を発症せず、HBS 型の VTE リスクは低いと報告されていた(TH, 1987)。この報告は、文献調査なので、測定法などは施設により異なり標準化されていない。今回、私たちは国立循環器病研究センターの単施設で、AT 活性を測定することにより欠損症を同定し、さらに AT 抗原量を測定することにより、I 型 21 名と II 型 10 名を同定した。次いで、これら患者の VTE 発症を後ろ向きに調べた。その結果、I 型患者の VTE 発症頻度は II 型患者より有意に高く見られ、また VTE は明らかに若年で発症していた。後ろ向きに収集した VTE 発症年齢を用いて、VTE 累積発症率を Kaplan-Meier 法を用いて比較したところ、I 型の VTE 発症リスクは II 型の約 7 倍高いことが判明した(ハザード比: 7.2, 95%CI: 1.9-12.2)。以前、私たちは VTE 患者(108 例)と地域一般住民群(4,517 名)に見られる AT 欠損症の頻度を比較し、AT 欠損症はオッズ比 37.9 で VTE のリスクになることを報告した(JTH, 2004)。今回、この集団の AT 欠損症を I 型と II 型に分類したところ、VTE 群の I 型および II 型は 6 例(5.56%)および 0 例(0.00%)であり、一般住民群では 2 例(0.04%)および 5 例(0.11%)であった。この頻度を比較したところ、I 型は VTE リスクを示したものの(オッズ比: 133, 95%CI: 26.5-666.1)、II 型はリスクではなかった(オッズ比: 3.8, 95%CI: 0.2-68.9)。以上の結果から、AT 欠損症 I 型は II 型分子異常症に比べ VTE に対するリスクが極めて高いことが確認された。VTE の発症管理において、I 型と II 型を鑑別診断することは極めて重要と考えられた。日本人の AT 欠損症 II 型には、AT 富山(R47C 変異)に代表される II 型 HBS 型が多いと考えられ、VTE リスク評価は I 型と II 型の分類で可能であり、II 型の再分類は必要とされなかったのではないかと考えた。

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-

慶應義塾大学医学部内科 横山 健次

日本血栓止血学会、日本静脈学会、日本血管外科学会の各学会の評議員の諸先生の中で、現在病院に勤務して診療を行っていると思われる321人を対象にアンケート用紙を送付した。前回の班会議で中間報告を行ったが、最終的に103人の先生から回答を頂き解析を行った（回収率 32%）。詳細な情報を得られた症例は183例、内訳はAT欠損症 50例（男17例、女33例）、PC欠損症 62例（男29例、女33例）、PS欠損症 59例（男24例、女35例）、複数の因子欠損症が12例（男8例、女4例）であった。1回以上静脈血栓塞栓症（VTE）を発症していた症例は142例（78%）であり、VTE発症例の内訳はAT欠損症38例（男12例、女26例）、PC欠損症46例（男21例、女25例）、PS欠損症47例（男22例、女25例）、40歳未満の若年者でのVTE発症はAT欠損症男12例中8例、女26例中15例（うち8例は妊娠・出産に関連）、PC欠損症男21例中9例、女25例中11例（うち3例は妊娠・出産に関連）、PS欠損症男22例中10例、女25例中11例（うち6例は妊娠・出産に関連）、であり、PC、PS欠損症と比較してAT欠損症では男女ともに40歳未満の若年で初回のVTEを発症した症例が多い傾向がみられた。また2回以上VTEを発症した症例はAT欠損症15例、PC欠損症8例、PS欠損症8例と、AT欠損症に多くみられた。VTEの既往のある患者の中で現在も抗凝固薬内服中の症例はAT欠損症38例中34例、PC欠損症46例中29例、PS欠損症は47例中35例であった。以上の結果からAT欠損症患者は、PC欠損症、PS欠損症患者と比較して若年でVTEを発症する例が多く、また再発の危険性も高いことが示唆された。また我が国の先天性血栓傾向を有する患者の多くではVTE発症後長期間抗凝固薬を継続している傾向がみられた。

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

－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)－

県西部浜松医療センター 小林 隆夫
浜松医科大学産婦人科 平井 久也

【研究目的】入院患者、とくに術前患者において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VTEリスクを評価し、本測定法による静脈血栓塞栓症予知スクリーニング法を確立する。

【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°C加温の後、蛍光基質及び CaCl₂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、従来の静脈血栓塞栓症のマーカーである D ダイマー、フィブリンモノマー複合体、プロテインS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。

【結果】現在までに測定結果が得られたデータを示す。

院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子：検診症例との比較

佐久間聖仁¹⁾、中村真潮²⁾、中西宣文¹⁾、山田典一²⁾、白土邦男³⁾、伊藤正明²⁾、小林隆夫⁴⁾

1) 国立循環器病研究センター心臓血管内科、2) 三重大学循環器内科、3) 齋藤病院、4) 県西部浜松医療センター

【背景と目的】

外来新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。

【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。

【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 例であり、住民検診症例とのペアが作れたのは 161 (70%) であった。

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 ($P = 0.01$)。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 ($P = 0.02$)。

【まとめ】

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。

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

山田典一、中村真潮 (三重大学大学院医学系研究科循環器内科学)

【目的】 欧米では周術期や周産期だけでなく、内科領域の入院患者に対する静脈血栓塞栓症予防の必要性が認識され、普及しつつあるが、本邦における内科領域入院患者における疫学的調査はほとんど行なわれていない。我々は、これまでに日本人においてもうっ血性心不全による入院患者に高頻度に深部静脈血栓(DVT)が発生していることを示してきた。欧米にて内科領域の入院患者における危険因子とされているネフローゼ症候群患者で、日本人におけるDVTの発生頻度ならびにネフローゼ症候群の中でのDVT発生のリスクを明らかにする。

【方法】 三重大学にネフローゼ症候群で入院した連続42例(男性25例、平均年齢 61.2 ± 18.0 歳)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、静脈血栓塞栓症の既往、悪性疾患、下肢の麻痺、術後3ヶ月以内の症例は除外した。

【結果】 全体では28.6%(12/42)、検査時ワルファリン服用例8例を除くとDVT発生率は35.3%(12/34)と高率であった。血栓は両側7例、左側4例、右側1例で、存在部位(重複あり)はヒラメ静脈が最も多く11例、腓骨静脈4例、後脛骨静脈3例、膝窩静脈1例、小伏在静脈1例であった。DVT陽性例と陰性例の間には、ネフローゼ症候群をきたした基礎疾患やステロイド薬服用の有無に明らかな差はなく、Dダイマー値(\cdot g/ml)(10.8 ± 3.5 vs 6.6 ± 7.6 , p:n.s.)、血中アルブミン値(g/dl)(2.5 ± 0.7 vs 2.5 ± 0.5 , p:n.s.)、尿たんぱく量(g/gCrea)(9.3 ± 0.5 vs 8.1 ± 12.0 , p:n.s.)にも有意差はみられなかった。

【結論】 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。

1. 新潟県中越地震震災被災者のDVTと脳梗塞発症との関連

新潟県中越地震では被災者に多数のDVTが発生した。DVTは脳心血管イベントのリスク因子となる可能性が報告されている。そこで震災被災者のDVTと震災後に発生した脳梗塞との関連について検討した。

対象と方法：市の広報、新聞・ラジオ、テレビで検診参加を呼びかけ集まった新潟県小千谷市、十日町及び周辺市町村の新潟県中越地震被災者756人（男202人、女554人、平均年齢 65.9 ± 11.1 才）を対象とした。検査は平成21年11月22日、23日、12月6日に行い、膝窩静脈より末梢の下腿深部静脈のエコー検査と血液検査を行い、震災後5年以内の脳梗塞発症の有無について聞き取り調査を行った。

結果：下肢静脈エコーにより75人（男15人、女60人、平均年齢 67.9 ± 8.7 才）に血栓（浮遊血栓26人、器質化血栓 49人）を認め、このうち28人（37.5%）で下肢腫脹・疼痛などを訴えていた。また女性では男性よりも1.5倍血栓頻度が大であったが有意差は認めなかった（ $p=0.06$ ）。左右ヒラメ静脈最大径はDVT(-)群 7.5 ± 1.9 mm（ $n=677$ ）、DVT(+)群 8.3 ± 2.1 mm（ $n=75$ ）、DVT(+)群で有意に大であった（ $p=0.00003$ ）。検査受診者のうち脳梗塞を震災後に発症したのは11人で全員後遺症は無く、DVT(+)群5人（6.6%）、DVT(-)群6人（0.88%）で、有意にDVT(+)群で7.5倍脳梗塞発症率が高かった（ $p=0.00003$ ）。また血栓(+)群の脳梗塞は男1人、女4人（平均年齢 69.0 ± 10.1 才）であり、DVT(+)群の危険因子は高血圧30人、高脂血症20人、糖尿病5人（重複あり）、DVT(+)群で脳梗塞を発症した方の危険因子は高血圧2人、不整脈1人（重複なし）であった。

考察：震災後のDVTは遷延しやすいことをこれまでに報告しており、今回見つかったDVTも震災後早期に発生していた可能性も否定できない。したがって震災後のDVT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、無症状でも注意して観察し場合によっては治療が必要であると考えられた。DVTは予防が最も効果的な疾患であることから、震災後の避難生活におけるDVT予防が重要であることが再確認された。

2. 震災被災者のDVTと血栓性素因について検討した。

対象と方法：対象は平成18年11月19日に行った新潟県中越地震2年後のDVT検診受診者のうち検討できた350人(男105人、女245人、平均年齢 61.7 ± 11.8 才)と平成21年7月19日に行った新潟県中越沖地震2年後のDVT検診受診者のうち検討できた298人(男82人、女215人、平均年齢 63.4 ± 11.8 才)。血液は採血後速やかに遠心し凍結血漿として -70 度で保存し、中越地震被災者の検体は自治医科大学検査部で、中越沖地震被災者の検体は国立循環器病センター検査部でプロテインC(PS)、プロテインS(PC)、アンチトロビン(AT)等を測定して頂いた。結果：平成18年に採血した中越地震被災者350人中43人に下腿静脈の血栓を認めていた。このうちPS欠乏症疑いは15人(4.2%)、PC欠乏症疑いは9人(2.6%)、PS+PC欠乏症疑い8人(2.3%)、AT欠乏症疑い3人(0.9%)に認めた。このうちDVTはPS欠乏症疑いの6人、PC欠乏症疑いの5人に認め、特にPS+PC両欠乏症疑い8人中5人に認めた。PS欠乏症単独では1人、PC欠乏症ではDVTを認めずAT欠乏症でもDVTを認めなかった。また無症候性肺塞栓症をPS+PC欠乏症疑いでDVTを認めた全員に認めた。平成21年に採血した中越沖地震被災者では298人中21人にエコー検査で下腿静脈の血栓を認めた。PS欠乏症疑い11人(3.7%)、PC欠乏症疑い2人(0.7%)を認め、AT欠乏症疑い及びPG欠乏症疑いは認めなかった。このうちDVTはPS欠乏症疑い11人中1人(9%)に認めた。考察：日本人でも血栓性素因は4-7%に認め少なくないことが示唆された。またPS欠乏とPC欠乏が重複している場合に合併しやすい可能性が示唆された。一方、DVTを認めた大部分の被災者には今回検討した血栓性素因は見つからないことは注目に値し、未知の血栓性素因がある可能性と、震災後では環境要因がDVT発生に影響が強い可能性が示唆され今後検討が必要である。

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 2 回班会議

日時：平成 23 年 1 月 28 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 2 回班会議 プログラム

日時：平成 23 年 1 月 28 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
厚生労働省健康局疾病対策課 御挨拶

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 「後天性・特発性 TTP における ADAMTS13 活性著減例と
古典的 5 徴候で診断された症例の比較」

和田英夫・波部尚美 「ADAMTS13 が著減しない TMA と肝移植における VWF プロペプチド」

小亀浩市 「臨床医学への貢献を目指した ADAMTS13 に関する基礎研究」

13:30~14:30

I T P 班研究報告：司会 富山 佳昭

柏木浩和・富山佳昭 「 α IIb β 3 (GPIIb/IIIa) 変異をもつ遺伝性血小板減少症例の解析」

藤村欣吾 「成人慢性 I T P の治療ガイドラインについて」

高蓋寿朗 「ITP として診断, 治療を受けていた先天性血小板減少症の一例」

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 「臨床個人調査票(平成 20 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」

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」

窓岩清治・坂田洋一 「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」

川崎富夫 「H20 年度 ~ H22 年度 -最終報告-

宮田敏行 「地域一般住民を対象とした血小板数および
血小板凝集能レベルと血中脂質量との関連」

横山健次 「H20年度 ~ H22年度 -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) -」

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 「震災後の DVT についての検討」

太田寛史・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」

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 Tel: 03-5363-3838 内線 62553

サブグループ研究

TMA サブグループ

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。

個別研究として以下の項目を行った。

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) USS 患者で発見した ADAMTS13 遺伝子異常の発現
 - (3) 後天性特発性 TTP 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 に関しての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疫学データを蓄積した。さらに、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)。さらに、TPO 受容体作動薬の承認も予定されており、従来の診療の参照ガイドの改訂を予定。さらに妊娠合併 ITP 診療の参照ガイドの作成を行なう。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 変異に起因する先天性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った。

H22年度 血液凝固異常症研究班 第2回班会議
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 国立循環器病センター研究所
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での研究は、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などから構成される。

- 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・解析した。ワルファリンの適正使用の指針づくりのため「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」を実施したが、今後、簡易型PT-INR測定機器を導入して出血および血栓症イベントの関わりを検討し、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、また、新たな血栓性素因の同定を行った。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。
- 3) その他：日本人一般住民を対象にした血小板数、ADP凝集能とコラーゲン凝集能の個人差に影響する因子解析を行った。動脈硬化と凝固／内皮・内膜での凝固障害を解析した。

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業
血液凝固異常症に関する調査研究班
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的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

平成 22 年度は以下の研究を行った。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。次年度以降の研究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. 震災後の DVT についての検討 (継続、複数年：榛沢和彦)
4. 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)

整形外科下肢手術 (13 例)、外科悪性腫瘍 (14 例)、帝王切開 (4 例) と症例数が少なく、また超音波検査にて DVT 症例なかったため、現時点では明確な結論は出していない。現在判明していることとして、妊産婦では ETP と APC-sr はともに高く、PS 抗原・活性はともに低かった。悪性腫瘍患者では術前の ETP と APC-sr はやや高く、術後にさらに増加した。整形外科患者では術前の ETP と APC-sr は正常より低いものの、術後に増加した、などである。

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。

4. 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(13/53：24.5%)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。

MEMO

個別研究

後天性・特発性 TTP における ADAMTS13 活性著減例と古典的 5 徴候で診断された症例の比較

奈良県立医科大学 輸血部 藤村吉博、○松本雅則

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は ADAMTS13 活性著減で診断されるが、一方で同活性非著減例でも TTP の古典的 5 徴候を認める場合も臨床的に TTP と診断される。奈良医大輸血部では、1998 年より血栓性微小血管障害症 (TMA) 解析センターとして活動してきた。全国の医療機関からの依頼による ADAMTS13 解析を通じて、2008 年 12 月までに解析を終了した TMA 919 例のうち、後天性で基礎疾患のない特発性は 390 例であった。このうち、後天性で基礎疾患のない特発性 TMA は 390 例で、ADAMTS13 活性が 3%未満に著減した症例 195 例 (活性著減群) と TTP の 5 徴候を持つ 89 例 (活性非著減群) を後天性・特発性 (ai-)TTP と診断した。残りの 106 例は溶血性尿毒症症候群 (HUS) と診断された (Inter Med 49:7-15, 2010)。

ai-TTP 発症時の年齢分布は、活性著減群では 60 才前後に最も大きなピークを認め、40 才前後に 2 番目のピークを認めた。しかし、従来は少ないとされていた 20 才未満においても一定の頻度で発症し (18/195、9.2%)、特に驚いたことに 2 才未満で活性著減例を 5 例認めた。活性非著減群では、70 才超に大きなピークを認め、20 才未満での発症は稀であった (3/89、3.4%)。臨床的特徴として、活性著減群は非著減群に比較して、発症年齢が若く、血小板数が低く、腎機能が良好であった ($p < 0.01$)。

ADAMTS13 に対するインヒビターに関して、0.5 Bethesda 単位/ml (BU/ml) 以上のインヒビターは、活性著減群で 98.1% (103/105) と高率に発見されたが、活性非著減群でも 58.4% (52/89) と半数以上に認められた。1.0 BU/ml 以上の明らかなインヒビターは、活性著減例 88.6% (93/105)、非著減例 23.6% (21/89) であった。非著減群のインヒビターの最高値は 1.9 BU/ml (活性 5%) で、1 BU/ml 以上の症例は ADAMTS13 活性が 20%未満であったが、1 例 25% (1.6 BU/ml) の症例が存在した。著減群では 5 BU/ml 以上のインヒビターが 44 例 (22.6%)、10 BU/ml 以上が 11 例 (10.5%) で認められ、高単位インヒビターを比較的高率で持つことが明らかとなり、今後高単位インヒビター症例の治療法を検討する必要がある。