

図4. DIC基礎疾患別のVWFpp値

\*\*\*;  $p < 0.001$ , \*;  $p < 0.05$

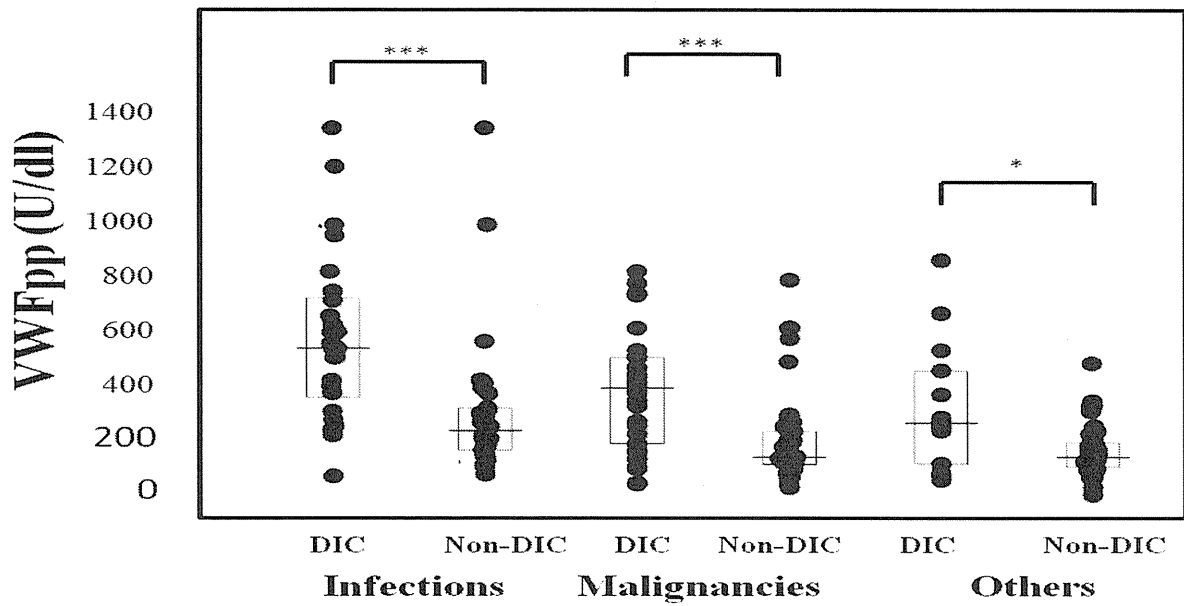
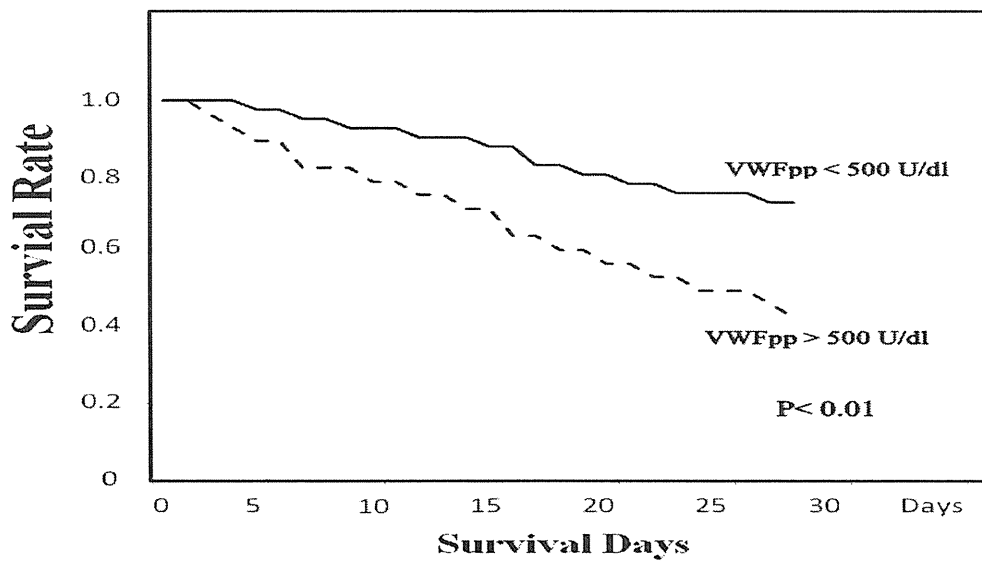


図5 VWFpp 500 U/dl以上群と500 U/dl未満群の生存曲線の比較



## ADAMTS13-P475S 変異体の構造と機能に関する解析

研究分担者 小亀浩市 国立循環器病研究センター分子病態部 室長  
研究協力者 宮田敏行 国立循環器病研究センター分子病態部 部長  
研究協力者 秋山正志 国立循環器病研究センター分子病態部 室長  
研究協力者 武田壮一 国立循環器病研究センター心臓生理機能部 室長

### 研究要旨

ADAMTS13 は、von Willebrand 因子 (VWF) を切断する血漿プロテアーゼである。遺伝子異常や自己抗体の出現などによる血漿 ADAMTS13 活性の損失は、難治性疾患である血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の要因となる。我々は以前、日本人約 10 人に 1 人の頻度で存在する ADAMTS13-P475S 変異が VWF 切断活性を若干低下させることを報告した。今回、その分子基盤を明らかにするために、ADAMTS13-P475S 変異体の立体構造決定を試みた。まず、P475S 変異を導入した ADAMTS13-DTCS ドメインの発現系を構築し、組換えタンパク質を大量調製して結晶を作製した。この結晶の X 線回折像を取得し、分子置換法および精密化によって 2.6 Å 分解能で立体構造を決定することに成功した。その結果、P475S 変異は周辺残基間の相互作用を減弱させることで局所の構造を不安定化させることが分かった。Pro475 近傍は VWF 認識エキソサイトの一つであることから、P475S 変異による VWF との親和性低下が VWF 切断活性を低下させると考えられた。

### A. 研究目的

ADAMTS13 は、血小板凝集において重要な役割を果たす von Willebrand 因子 (von Willebrand factor; VWF) を特異的に切断する血漿プロテアーゼである。遺伝子異常や自己抗体の出現などによる血漿 ADAMTS13 活性の損失は、難治性疾患である血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) の要因となる。特に ADAMTS13 遺伝子異常によって劣性遺伝形式で発症する TTP を Upshaw-Schulman 症候群 (Upshaw-Schulman syndrome; USS) と呼ぶ。近年我々は、USS 患者の ADAMTS13 遺伝子解析、日本人一般住民の ADAMTS13 活性と遺伝子多型の分析、ADAMTS13 結合タンパク質の探索、ADAMTS13 分子の立体構造解析などに重点を置き、研究を進めてきた。

本研究事業の 3 年間では、新規 USS 患者の遺伝子解析、ADAMTS13 の立体構造未決定ドメインおよび変異体の構造決定、ADAMTS13 遺伝子変異のタンパク質化学的・生物学的影響の解析、ADAMTS13 活性修飾物質の探索などを主な研究テーマとしている。

我々はこれまでに、日本人の ADAMTS13 遺伝子にはアミノ酸置換を伴う多型が 6 種

類存在し、そのうち Pro475 の Ser への置換 (P475S) は ADAMTS13 の VWF 切断活性を低下させることを明らかにした。そこで今年度は、ADAMTS13-P475S 変異体の酵素活性が低下する原因を検討するために、P475S 変異体の立体構造決定を試みた。

### B. 研究方法

ADAMTS13 は多くのドメイン構造から構成されているが、VWF の認識に重要な領域は、メタロプロテアーゼドメインとその C 末端側に続く DTCS ドメインである。近年、我々は正常型 ADAMTS13-DTCS ドメインの結晶化と立体構造決定に成功した。そこで、P475S 変異を導入した DTCS ドメイン発現ベクターを作製し、正常型と同様の方法で組換えタンパク質を調製した。精製後、蒸気拡散法で結晶化させ、理化学研究所大型放射光施設 SPring-8 において X 線回折像を取得した。正常型 DTCS ドメインの構造をもとに分子置換法および MOLREP プログラムで立体構造を決定し、さらに Refmac および CNS プログラムで精密化した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理面に配慮すべき研究に該当しない。

### C. 研究結果

P475S 変異型 DTCS ドメイン発現ベクターを CHO-lec 細胞に導入して高発現株を単離し、これを用いて P475S 型 DTCS ドメインを大量精製した。蒸気拡散法によるスクリーニングの結果、構造解析に適用可能な結晶を得ることができた。SPring-8 で X 線回折像を取得し、データ解析により 2.6 Å の分解能で立体構造を決定することに成功した。

正常型 DTCS ドメインの立体構造と比較解析した結果、全体的な構造に対する P475S 変異の影響は軽微であり、正常型と P475S 型の基本構造はほぼ同一であった。しかし、475 位アミノ酸残基が位置する C ドメイン V ループでは、本来の Pro475-Ser477 間および Pro475-Gln478 間の水素結合が消失することで周辺残基や近接ループの原子間距離が増大しており、C ドメインと S ドメイン間の相互作用が減弱していることが推定された。

### D. 考察

ADAMTS13 遺伝子の P475S 変異は、日本人にアレル頻度 0.05 で存在し、欧米人には見られない、東アジア人特有の多型である。P475S 変異体の酵素活性は、通常条件では正常型と比べてやや低い程度 (約 70%) であるが、タンパク質変性剤の存在下では著しく低下する。今回の結果から、P475S 変異による C ドメイン V ループ付近構造の不安定化が、変性剤に対する感受性増大の原因であることが示唆された。C ドメイン V ループ付近は、基質である VWF の認識に重要なエキソサイトの一つと考えられているので、この部分の構造変化が活性低下につながるの理解しやすい。

正常型 DTCS ドメインにおける Pro475 は、通常 Pro と異なり、シス型に異性化しており、構造形成における重要性が示唆される。後天性 TTP 発症例の多くは ADAMTS13 に対する自己抗体の産生が原因であるが、自己抗体が生じる機序は全く不明である。自己抗体の多くが S ドメインを認識することから、S ドメイン付近の構造が抗体産生に関与している可能性が高い。遺伝子多型による Pro475 の Ser への置換が後天性 TTP の発症に関与するか否かを調査すべきかもしれない。

### E. 結論

ADAMTS13 の P475S 変異は、全体的な構造には影響を与えないが、周辺残基間の相互作用を減弱させることで構造を局所的に不安定化させ、それが VWF 切断活性を低下させることが明らかになった。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Yuji Shono, Chiaki Yokota, Yuji Kuge, Shinsuke Kido, Akina Harada, Koichi Kokame, Hiroyasu Inoue, Mariko Hotta, Kenji Hirata, Hideo Saji, Nagara Tamaki, and Kazuo Minematsu: Gene expression associated with an enriched environment after transient focal ischemia. *Brain Res* 1376, 60-65 (2011)

Megumi Hatori, Tsuyoshi Hirota, Michiko Iitsuka, Nobuhiro Kurabayashi, Shogo Haraguchi, Koichi Kokame, Ryuichiro Sato, Akira Nakai, Toshiyuki Miyata, Kazuyoshi Tsutsui, and Yoshitaka Fukada: Light-dependent and circadian clock-regulated activation of SREBP, XBP1 and HSF pathways in the pineal gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 108, 4864-4869 (2011)

Kenji Hirata, Yuji Kuge, Chiaki Yokota, Akina Harada, Koichi Kokame, Hiroyasu Inoue, Hidekazu Kawashima, Hiroko Hanzawa, Yuji Shono, Hideo Saji, Kazuo Minematsu, and Nagara Tamaki: Gene and protein analysis of brain derived neurotrophic factor expression in relation to neurological recovery induced by an enriched environment in a rat stroke model. *Neurosci Lett* 495, 210-215 (2011)

Koichi Kokame, Toshiyuki Sakata, Yoshihiro Kokubo, and Toshiyuki Miyata: von Willebrand factor-to-ADAMTS13 ratio increases with age in a Japanese population. *J Thromb. Haemost* 9, 1426-1428 (2011)

Toshihiro Marutani, Tomoji Maeda, Chiaki Tanabe, Kun Zou, Wataru Araki, Koichi Kokame, Makoto Michikawa, and Hiroto Komano: ER-stress-inducible Herp, facilitates the degradation of immature nicastrin. *Biochim Biophys Acta* 1810, 790-798 (2011)

Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Hideo Yagi, Koichi Kokame, Kenji Soejima, Mitsuru Murata, and Toshiyuki Miyata: Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost* 9 (Suppl 1), 283-301 (2011)

Hitomi Yamamoto, Koichi Kokame, Tomohiko Okuda, Yukako Nakajo, Hiroji Yanamoto, and Toshiyuki Miyata: NDRG4 protein-deficient mice exhibit spatial learning deficits and vulnerabilities to cerebral ischemia. *J Biol Chem* 286, 26158-26165 (2011)

Koichi Kokame, Yoshihiro Kokubo, and Toshiyuki Miyata: Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost* 9, 1654-1656 (2011)

Toshiaki Takeichi, Mika Takarada-Iemata, Koji Hashida, Hirofumi Sudo, Tomohiko Okuda, Koichi Kokame, Taku Hatano, Masashi Takanashi, Sayaka Funabe, Nobutaka Hattori, Osamu Kitamura, Yasuko Kitao, and Osamu Hori: The effect of NdrG2 expression on astroglial activation. *Neurochem Int* 59, 21-27 (2011)

Reiko Neki, Tomio Fujita, Koichi Kokame, Isao Nakanishi, Masako Waguri, Yuzo Imayoshi, Noriyuki Suehara, Tomoaki Ikeda, and Toshiyuki Miyata: Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol* 94, 150-155 (2011)

Masayuki Fujioka, Takafumi Nakano, Kazuhide Hayakawa, Keiichi Irie, Yoshiharu Akitake, Yuya Sakamoto, Kenichi Mishima, Carl Muroi, Yasuhiro Yonekawa, Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Kenji Nishio, Kazuo Okuchi, Katsunori Iwasaki, Michihiro Fujiwara, and Bo K. Siesjo: ADAMTS13 gene deletion enhances plasma high-mobility group box1 elevation and neuroinflammation in brain ischemia-reperfusion injury. *Neurol Sci*, In press

小亀浩市: 日本人の ADAMTS13. *日本血栓止血学会誌* 22, 368-373 (2011)

宮田敏行, 小亀浩市, 秋山正志, 坂野史明, 中山大輔, 武田壮一: ADAMTS13 研究の最先端. *臨床血液*, 印刷中

## 2. 学会発表

Koichi Kokame: Findings from ADAMTS13 activity assay. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.

Koichi Kokame, Yoshihiro Kokubo, and Toshiyuki Miyata: Estimation of the number of individuals with a congenital ADAMTS13 deficiency in Japan. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.

Hitomi Yamamoto, Koichi Kokame, Tomohiko Okuda, Yukako Nakajo, Hiroji Yanamoto, and Toshiyuki Miyata: NDRG4-deficient mice exhibit spatial learning deficits and vulnerabilities to cerebral ischemia with the decreased level of BDNF in the cortex. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.

Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Hiroji Yanamoto, Koichi Kokame, Koji Iihara, and Toshiyuki Miyata: Generation of knock-in mice carrying a K196E point mutation in protein S. XXIII Congress of

the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.

井本（山本）ひとみ, 小亀浩市, 奥田智彦, 中城有香子, 柳本広二, 宮田敏行: NDRG4 欠損マウスは、大脳皮質 BDNF 量の低下とともに、記憶学習能力の低下と局所 脳虚血による梗塞巣の増大を示す. 第 9 回血液・血管オルビス, 東京, 2011 年 8 月

中山大輔, 秋山正志, 武田壮一, 小亀浩市, 高木 淳一, 宮田敏行: P475S 型 ADAMTS13 の非触媒領域の立体構造決定. 第 16 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会, 豊中, 2011 年 8 月

井本（山本）ひとみ, 小亀浩市, 奥田智彦, 中城有香子, 柳本広二, 宮田敏行: NDRG4 は大脳皮質中の BDNF 量を正常に保ち、記憶学習能力の維持作用と虚血性脳卒中に対する脳保護作用を示す. 第 84 回日本生化学会大会, 京都, 2011 年 9 月

秋山正志, 中山大輔, 武田壮一, 小亀浩市, 高木 淳一, 宮田敏行: P475S 型 ADAMTS13 タンパク質の部分立体構造決定. 第 84 回日本生化学会大会, 京都, 2011 年 9 月

宮田敏行, 小亀浩市, 秋山正志, 武田壮一, 坂野史明 ADAMTS13 研究の最先端. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011 年 10 月

Yusuke Satoh, Takafumi Yokota, Hirokazu Tanaka, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Itaru Matsumura, Kenji Oritani, and Yuzuru Kanakura: SATB1 induces early lymphocyte differentiation from primitive hematopoietic progenitors. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011 年 10 月

Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Koichi Kokame, Kenji Soejima, Mitsuru Murata, and Toshiyuki Miyata. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011

年 10 月

樋口(江浦)由佳・宮田敏行・小亀浩市: ハイドロダイナミクス法による in vivo 遺伝子導入を用いた ERAD 基質の解析. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 特発性血栓症サブグループ

グループリーダー：小嶋哲人 名古屋大学医学部 教授  
研究分担者：坂田洋一 自治医科大学医学部 教授  
宮田敏行 循環器病研究センター研究所 所長  
川崎富夫 大阪大学医学部 助教  
横山健次 慶應義塾大学医学部 講師  
小林隆夫 浜松医療センター 院長  
榛沢和彦 新潟大学大学院 助教  
研究協力者：中村真潮 三重大学大学院 教授  
山田典一 三重大学大学院 講師  
太田覚史 三重大学大学院 助教  
平井久也 浜松医療センター

## 特発性血栓症／静脈血栓症サブグループ研究報告

グループリーダー：小嶋哲人 名古屋大学医学部 教授

### 研究要旨

本研究班における特発性血栓症／静脈血栓症サブグループ研究は、近年増加している我が国における静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、静脈血栓塞栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、エコノミークラス症候群として国民から注目される静脈血栓塞栓症の予知・予防のための対策の確立を目的とする。数年来の本研究班活動を通じた特発性血栓症／静脈血栓症患者での診療・予後改善に向けた医療行政上での成果として、昨年度の「日本人に多いプロテインS異常症の診断に欠かせないプロテインS活性測定検査の保険収載」、ならびに今年度の「ヘパリン在宅自己注射の保険適応」の2つがあげられる。また、個別研究として「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 発症数の全国調査研究」、「日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略」、「プロテインS K196E 変異の血栓症における重要性に関する研究」、「ワルファリン療法施行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関する臨床研究」、「新規静脈血栓症リスク・アンチトロンビン抵抗性プロトロンビン検出スクリーニング検査法の開発」、「bortezomib が血小板機能に与える影響の解析」、「入院患者における静脈血栓塞栓症 (VTE) 発症予知に関する研究」、「新潟県中越地震7年後のDVT 検診結果」が行われた。

#### A. 研究目的

本研究班における特発性血栓症／静脈血栓症サブグループ研究は、近年増加している我が国における静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、静脈血栓塞栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、エコノミークラス症候群として国民から注目される静脈血栓塞栓症の予知・予防のための対策の確立を目的とする。

#### B. 研究方法

特発性血栓症研究班／静脈血栓症サブグループ研究は、全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究と日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究等から構成される。本年度の各個研究においては、それぞれ「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 発症数の全国調査研究」、

「日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略」、「プロテインS K196E 変異の血栓症における重要性に関する研究」、「ワルファリン療法施行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関する臨床研究」、「新規静脈血栓症リスク・アンチトロンビン抵抗性プロトロンビン検出スクリーニング検査法の開発」、「bortezomib が血小板機能に与える影響の解析」、「入院患者における静脈血栓塞栓症 (VTE) 発症予知に関する研究」、「新潟県中越地震7年後のDVT 検診結果」が行われた。

(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、また、遺伝子解析研究においても「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して、各施設

の倫理委員会の承認を得た後に実施した。研究対象者には人権を配慮し、研究への参加は自由意思で書面にてインフォームドコンセントを得て施行した。

### C. 研究結果

数年来の本研究班活動を通じた特発性血栓症／静脈血栓症患者での診療・予後改善に向けた医療行政上での成果として、昨年度の「日本人に多いプロテインS異常症の診断に欠かせないプロテインS活性測定検査の保険収載」、ならびに今年度の「ヘパリン在宅自己注射の保険適応」の2つがあげられる。全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究として「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 発症数の全国調査研究」が計画され、大学病院約2000講座、および一般病院の約6000施設にアンケート調査書を送付し、2か月間（平成23年11月1日から平成23年12月31日を予定）に診断された肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の患者数、ならびにそのリスク因子などの基本情報を後ろ向きに収集するもので、平成24年1月に調査票を各施設に送付した。「日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略」では、血漿の緩衝化により検体保存の安定性の問題と、研究班での提言やガイドラインの位置づけを司法側が理解しやすい形で説明する必要を指摘した。「プロテインS K196E変異の血栓症における重要性に関する研究」ではプロテインS K196E変異は遺伝因子として日本人の静脈血栓塞栓症発症に関わっていることが示された。「ワルファリン療法施行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関する臨床研究」では平成24年1月27日の時点で15例が登録され、臨床研究を継続中である。「新規静脈血栓症リスク・アンチトロンビン抵抗性プロトロンビン検出スクリーニング検査法の開発」では静脈血栓症発症メカニズムの解明にも有効なツールと

なることが期待された。「bortezomib (BOR)が血小板機能に与える影響の解析」ではBORgain vitroで血小板機能に影響を与える可能性が示唆された。「入院患者における静脈血栓塞栓症（VTE）発症予知に関する研究」ではVTE高リスク患者のAPC-srおよびPS抗原とPS活性の比活性測定がVTE予知に寄与する可能性が示唆された。「新潟県中越地震7年後のDVT検診結果」ではDVT保有者の脳梗塞・TIAと狭心症・心筋梗塞は有意に頻度が多く、「震災被災者の肺塞栓症予防のためのDVT治療についてのガイドライン（案）」が提唱された。

### D. 考察

数年来の本研究班活動を通じた「日本人に多いプロテインS異常症の診断に欠かせないプロテインS活性測定検査の保険収載」、ならびに「ヘパリン在宅自己注射の保険適応」の医療行政上の成果は、日本人での特発性血栓症／静脈血栓症患者での診療・予後改善に寄与することが期待できる。司法ではガイドライン（指針）を医療水準としての完成度の高いものをさすため、作成者が（医学的だけでなく）社会的説明責任を負えない場合にはリファレンス（参照）という表現を用いるのが適切と思われる。プロテインS K196E変異の血栓症との関連を調べるには、ホモ接合体の血栓症の解析が重要であるが、ホモ接合体は稀なため研究が進んでいないのが現状で、本変異と静脈血栓塞栓症に関するより詳しい研究が必要である。自己測定PT-INR値のエビデンスをさらに蓄積することにより、ワルファリン療法の最も重要な副作用である出血予防案の作成へと研究を進展させる必要がある。アンチトロンビン抵抗性プロトロンビン検出スクリーニング検査法は今まで原因が特定できていない遺伝性の静脈血栓症例における血栓発症メカニズムの解明に本検査法は有用と思われる。BORはin vitroで血



血小板機能に影響を与える可能性が示唆されたが、作用機序、臨床的意義を明らかにするためにはさらに検討が必要である。APC-sr および PS 抗原と PS 活性の比活性測定による VTE リスク判定ができれば、予防的抗凝固療法の選択が可能となることが期待できる。「震災被災者の肺塞栓症予防のための DVT 治療についてのガイドライン (案)」の作成は厚労行政上、有用と思われる。

#### E. 結論

日本人での静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、発症原因・発症メカニズムの解明は、我が国における静脈血栓塞栓症の予知・予防のための対策の確立に重要な知見が得られると思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Miyata T, Hamasaki N, Wada H, Kojima T: Venous thromboembolism and a race-specific genetic variation, protein S K196E, in Japanese. J Thromb Haemost. 2011 Dec 5. [Epub ahead of print].
- 2) 鈴木敦夫、小嶋哲人: エストロゲンによる Protein S 産生抑制 日本血栓止血学会誌 22(5), 285-288, 2011.
- 3) 小嶋哲人: 血栓性素因の病因と病態 臨床血液 52(10), 1454-60, 2011.
- 4) 鈴木伸明、小嶋哲人: 先天性血栓性素因 III. 血小板・凝固線溶系疾患「専門医のための薬物療法Q&A:血液」小松則夫/片山直之/富山佳昭:編 中外医学社 東京pp 379-387, 2011.
- 5) 中山享之、小嶋哲人: ワルファリンの薬効評価 V抗血栓療法の薬効評価は? -そこ  
が知りたい 抗血栓療法- 後藤信哉編  
メジカルビュー社 東京 122-128, 2011.
- 6) 小嶋哲人: 基礎の立場からみた新規抗凝固薬 日本血栓止血学会誌 22(4), 151-155, 2011.
- 7) 小嶋哲人: 新規抗凝固薬 脈管学 51(3), 315-320, 2011.
- 8) 小嶋哲人: 経口トロンビン阻害薬では、なぜ頭蓋内出血の頻度が少ないのか -基礎の立場から- 日本心電学会誌 31(3), 287-291, 2011.
- 9) 菅原宏丈、鈴木宗三、惣宇利正善、小嶋哲人、一瀬白帝: 東北地方に置ける血友病インヒビター調査のまとめ 山形医学 29(2), 37-44, 2011.
- 10) Saito H, Matsushita T, Kojima T: Historical perspective and future direction of coagulation research. J Thromb Haemost. Suppl 1: 352-63, 2011.
- 11) Iwaki T, Tanaka A, Miyawaki Y, Suzuki A, Kobayashi T, Takamatsu J, Matsushita T, Umemura K, Urano T, Kojima T, Terao T, Kanayama N: Life-threatening hemorrhage and prolonged wound healing are remarkable phenotypes manifested by complete plasminogen activator inhibitor-1 deficiency in humans. J Thromb Haemost. 9(6): 1200-6, 2011.
- 12) 小嶋哲人: 抗Xa薬 カレントセラピー 29(6), 512-516, 2011.
- 13) 小嶋哲人: 先天性凝固阻止因子欠乏症 (antithrombin, protein C, protein S欠損症) わかりやすい血栓と止血の臨床 日本血栓止血学会編集 南江堂 東京 pp107-9, 2011.
- 14) Ikesue M, Matsui Y, Ohta D, Danzaki K, Ito K, Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto

- J, Kojima T, Tsutsui H, Uede T: Syndecan-4 deficiency limits neointimal formation after vascular injury by regulating vascular smooth muscle cell proliferation and vascular progenitor cell mobilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31(5): 1066-74, 2011.
- 15) Matsui Y, Ikesue M, Danzaki K, Morimoto J, Sato M, Tanaka S, Kojima T, Tsutsui H, Uede T: Syndecan-4 prevents cardiac rupture and dysfunction after myocardial infarction. *Circ Res.* 108(11): 1328-39, 2011.
- 16) Katsumi A, Nishida T, Murata M, Terakura S, Shimada K, Saito S, Kobayashi M, Kodaira A, Shibata S, Oda I, Yagi T, Kiyoi H, Matsushita T, Kojima T, Naoe T: Virus-associated hemophagocytic syndrome caused by pandemic swine-origin influenza A (H1N1) in a patient after unrelated bone marrow transplantation. *J Clin Exp Hematop.* 51(1): 63-5, 2011.
- 17) 鈴木敦夫、小嶋哲人：プロテインS異常症・欠損症の遺伝子解析 臨床検査 55(4), 347-55, 2011.
- 18) 宮田敏行、川崎富夫、坂田洋一、村田満、小嶋哲人：日本人の血栓性素因 特にプロテインS欠損症を中心に 日本産婦人科・新生児血液学会誌 20(2), 75-82, 2011.
- 19) R. Neki, T. Fujita, K. Kokame, I. Nakanishi, M. Waguri, Y. Imayoshi, N. Suehara, T. Ikeda, T. Miyata: Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol*, 94(2), 150-155, 2011.
- 20) S. Kameda, T. Sakata, Y. Kokubo, M. Mitsuguro, A. Okamoto, M. Sano, T. Miyata: Association of platelet aggregation with lipid levels in the Japanese population: the Suita study. *J Atheroscler Thromb*, 18(7), 560-567, 2011.
- 21) Torita S, Suehisa E, Kawasaki T, Toku M, Takeo E, Tomiyama Y, Nishida S, Hidaka Y. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 22(3): 185-189, 2011.
- 22) 川崎富夫：法律用語としての意思の成立と社会への影響 法律時報 9・10号 101-107, 2011
- 23) Madoiwa S, Kobayashi E, Kashiwakura Y, Sakata Y, et al. Immune response against serial infusion of factor VIII antigen through an implantable venous-access device system in haemophilia A mice. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2011.
- 24) Ohmori T, Yano Y, Sakata A, Sakata Y, et al. Lack of association between serum paraoxonase-1 activity and residual platelet aggregation during dual anti-platelet therapy. *Thrombosis research* 2011.
- 25) Madoiwa S, Tanaka H, Nagahama Y, Sakata Y, et al. Degradation of cross-linked fibrin by leukocyte elastase as alternative pathway for plasmin-mediated fibrinolysis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis research* 2011; 127: 349-55.
- 26) Watanabe H, Madoiwa S, Sekiya H, Sakata Y, et al. Predictive blood coagulation markers for early diagnosis of venous thromboembolism after total knee joint

- replacement. *Thrombosis research* 2011; 128: e137-43.
- 27) Dokai M, Madoiwa S, Yasumoto A, Sakata Y, et al. Local regulation of neutrophil elastase activity by endogenous alpha1-antitrypsin in lipopolysaccharide-primed hematological cells. *Thrombosis research* 2011; 128: 283-92.
- 28) Kurosaki H, Hiratsuka M, Imaoka N, Sakata Y, et al. Integration-free and stable expression of FVIII using a human artificial chromosome. *Journal of human genetics* 2011; 56: 727-33.
- 29) Ando M, Fukuda I, Ito M, Kobayashi T, Masuda M, Miyahara Y, Nakanishi N, Niwa K, Ohgi S, Tajima H; JCS Joint Working Group. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009) - digest version-. *Circ J* 75(5): 1258-1281, 2011
- 30) 波多江正紀, 前田隆嗣, 上塘正人, 中村俊昭, 鶴田雅史, 浦田正和, 松本純, 古城卓真, 中川浩, 片野田康之, 小林隆夫: 硬膜外麻酔に関わる硬膜外血腫とヘパリンカルシウム(カプロシン®)投与の時間的関連についての検討. *日産婦新生児血会誌* 20(2): 7-12, 2011
- 31) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症. 川鱈市郎編著, 産科急変のシグナルとベスト対応. *ペリネイタルケア2011年新春増刊*. メディカ出版, 大阪, pp158-165, 2011
- 32) 小林隆夫: 深部静脈血栓症. 斎藤英彦編, 抗血栓薬の最前線. *医薬ジャーナル社*, 大阪, pp242-261, 2011
- 33) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防・治療ガイドラインについて. *日本血栓止血学会編集, わかりやすい血栓と止血の臨床*. 南江堂, 東京, pp126-131, 2011
- 34) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防. *日本医師会雑誌* 139(10): 2111-2116, 2011
- 35) 小林隆夫: 妊産婦死亡予防に向けて一まず行うべきことー. *肺血栓塞栓症. 産婦人科の実際* 60(1): 39-47, 2011
- 36) 小林隆夫: 深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症. *ER・ICUでの薬の使い方Q&Aープロの実際と秘訣に学ぶー*. *救急・集中治療* 23(1,2): 221-226, 2011
- 37) 小林隆夫: 血栓性静脈炎. 母体感染症 up to date. *周産期医学*41(2): 261-265, 2011
- 38) 小林隆夫: 産婦人科における静脈血栓塞栓症の現状. *臨床婦人科産科* 65(2): 98-103, 2011
- 39) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防. *臨床検査*55(4): 367-372, 2011
- 40) 小林隆夫: フォンダパリヌクスによる静脈血栓塞栓症の予防: 産婦人科領域. *血液フロンティア* 21(4): 577-584, 2011
- 41) 小林隆夫: 特集=静脈血栓塞栓症の診断・治療・予防. ー予防ー. *MEDICAMENT NEWS* 第2053号 (2011年6月5日号): 9-11, 2011
- 42) 小林隆夫: 安全管理から見た深部静脈血栓症(DVT)の予防と治療. 産婦人科におけるDVT予防対策とその効果. *Vascular Lab* 8(4): 24-29, 2011
- 43) 小林隆夫: 周産期における肺血栓塞栓症対策. *静岡県母性衛生学会学術雑誌*1(1): 3-10, 2011
- 44) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症. 産婦人科の薬剤使用プラクティス: 病態別処方 産科編. *産婦人科の実際* 60(11) 臨時増刊号: 1793-1799, 2011
- 45) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症(VTE)の現状と予防対策. *産婦人科治療* 103(6): 655-658, 2011

- 46) 小林隆夫: 産科における血栓症. *Fetal & Neonatal Medicine* 3(3): 120-123, 2011
- 47) 小林隆夫: 深部静脈血栓症を予防するにはどうしたらいいの? 全科に必要な重症患者ケアQ&A第2版. *ナーシングケアQ&A* 40号: 256-257, 2011
- 48) 富士武史、小林隆夫、左近賢人: 予防 (Overview: 総論的に). *VTEジャーナル* 1(2): 4-15, 2011
- 49) 小林隆夫: 周産期医学必修知識第7版. 産科編111深部静脈血栓症. *周産期医学*41増刊号:328-331, 2011
- 50) 小林隆夫: 周産期医学必修知識第7版. 産科編112肺血栓塞栓症. *周産期医学*41増刊号:332-335, 2011
2. 学会発表
- 1) 小嶋哲人: 新規抗凝固薬の特徴について 抗凝固薬セミナー、東京
- 2) 藤田絢子、牧明日加、奥山恵理子、村田 萌、宮脇由理、鈴木敦夫、松下 正、國島伸治、高木 明、小嶋哲人: GPIIb 遺伝子において複合ヘテロ変異を認めた血小板無力症の一症例解析 第12回日本検査血液学会学術集会、倉敷
- 3) 高木 明、宮脇由理、鈴木敦夫、藤田絢子、牧明日加、奥山恵理子、村田 萌、村手 隆、松下 正、小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性を検出するトロンビン不活化動態解析法の開発 第12回日本検査血液学会学術集会、倉敷
- 4) Iwaki T, Kobayashi T, Umemura K, Urano T, Kojima T, Kanayama N: PAI-1 DEFICIENCY IN HUMANS AND MICE XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 5) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujimori Y, Fujita J, Maki A, Takagi A, Murate T, Sakai M, Okamoto K, Matsushita T, Kojima T: A NOVEL PROTHROMBIN GENE MUTATION LEADS TO AN AT-RESISTANT THROMBIN IN A FAMILY WITH INHERITED THROMBOPHILIA. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 6) Fujita J, Suzuki A, Miyawaki Y, Maki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Suzuki N, Saito H, Kojima T: DISTINCT X-CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS WITH *F8*-INTRON22 INVERSION IN THREE UNRELATED JAPANESE SEVERE HEMOPHILIA A PATIENTS WITH HIGH TITER INHIBITOR. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 7) Suzuki A, Miyawaki Y, Fujita J, Maki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Teranishi M, Matsushita T, Saito H, Kojima T: NOVEL L13Q MUTATION OF ENDOGLIN GENE IN HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA CAUSED IMPAIRED COTRANSLATIONAL PROCESSING AND CELL-SURFACE EXPRESSION. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 8) Uchida Y, Takeshita K, Yamamoto K, Kikuchi R, Nakayama T, Matsushita T, Nakamura H, Kojima T, Murohara T: STRESS-INDUCED ADIPOSE INFLAMMATION PROMOTES A PROCOAGULANT STATE AND IMPAIRS INSULIN SENSITIVITY BY ADIPOCYTE-DERIVED MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1. XXIIIrd Congress of International Society on

- Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 9) Saito H, Matsushita T, Kojima T: Historical perspective and future direction of coagulation research. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 10) Katsumi A, Takasu T, Kobayashi M, Kaneda N, Matsushita T, Kojima T, Naoe T, Kaibuchi K: PROTEOME ANALYSIS AND BIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF NOVEL RHOH EFFECTORS. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 11) Suzuki N, Sanda N, Matsushita T, Kojima T, Yamamoto K, Katsumi A, Hirashima K, Kajiura Y, Takatsu M, Naoe T: USE OF RECOMBINANT FACTOR VIIA PLUS CONTINUOUS INFUSION OF RECOMBINANT FACTOR VIII IN THE HEMOSTASIS OF TYPE 3 VON WILLEBRAND DISEASE WITH ANAPHYLACTIC ANTI-VWF INHIBITOR. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 12) Suzuki A, Miyawaki Y, Okuyama E, Murata M, Fujita J, Maki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Teranishi M, Matsushita T, Saito H, Kojima T: Novel L13Q mutation identified in endoglin gene caused impaired cell-surface expression in hereditary hemorrhagic telangiectasia. 第9回血液オルビス、東京
- 13) 小嶋哲人: 教育講演: 基本シリーズ: 血栓・止血 血栓性素因の病因と病態 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 14) Suzuki N, Kunishima S, Takeshita K, Ikejiri M, Maruyama M, Sone S, Takagi A, Ikawa M, Okabe M, Kojima T, Saito H, Naoe T, Matsushita T: PL-3: R702C Mutation of the MYH9 Gene causes great changes in blood cell and other organs in mice model. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 15) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Kunishima S, Sakai M, Okamoto K, Matsushita T, Kojima T: OS-3-120: Molecular basis of an AT-resistant variant thrombin found in a Japanese family with thrombophilia. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 16) Maki A, Fujita J, Okuyama E, Murata M, Miyawaki Y, Suzuki A, Takagi A, Murate T, Kojima T: PS-1-63: Thrombophilia and *JAK2* V617F mutations in Japanese patients with Budd-Chiari syndrome. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 17) Fujita J, Miyawaki Y, Suzuki A, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Suzuki N, Saito H, Kojima T: PS-1-72: Unusual X-chromosomal rearrangements with *F8-int22* inversion in three severe hemophilia A patients. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 18) Kobayashi M, Ito H, Hagiwara K, Murakami M, Hoshikawa A, Mizutani N, Sobue S, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Naoe T, Ohnishi O, Murate T: PS-2-197: Overexpression of DNA dependent protein kinase (DNA-PK) in multidrug resistant leukemia cells. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 19) Mizutani N, Ito H, Hagiwara K, Murakami M, Kobayashi M, Hoshikawa A, Sobue S, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Naoe T,

- Daibata M, Murate T: PS-1-72: The role of K-rasG12A mutation in IL-2 independent growth of a LGL leukemia cell line, PLT-2. 第 73 回日本血液学会 学術集会、名古屋
- 20) Sachika Kameda, Toshiyuki Sakata, Yoshihiro Kokubo, Mana Mitsuguro, Akira Okamoto, Michitaka Sano, Toshiyuki Miyata. Association of platelet reactivity with lipid and PAI-1 levels in a Japanese general population, the Suita Study, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 23-28, 2011
- 21) Akira Okamoto, Toshiyuki Sakata, Yoshihiro Kokubo, Michitaka Sano, Toshiyuki Miyata, Age- and gender-related differences in PAI-1 antigen levels in a Japanese general population, the Suita Study, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 23-28, 2011
- 22) Yoshihiro Kokubo, Toshiyuki Miyata, Toshiyuki Sakata, Akira Okamoto, Makoto Watanabe, Yuu Ono, Mariko Banno, Yoshihiro Miyamoto, The Association between Plasma Fibrinogen and Coronary Heart Disease in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 23-28 • 2011
- 23) 川崎富夫: 判例データベースから見た静脈血栓塞栓症診療上の有責リスク 第 5 2 回 日本脈管学会
- 24) Yoichi, Sakata., Hoyu, Takahashi., Hajime, Tsuji., Jun, Mimuro., Yutaka, Eguchi., Isao, Kitajima., Tadashi, Matsusita., Tatsuhiko, Kuroda.: Post marketing surveillance of the safety and effectiveness of thrombomodulin alfa in Japanese patients with DIC. ISTH2011. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 57th Annual SSC Meeting. 2011. 7/23-28. 京都.
- 25) Seiji, Madoiwa., Hideyuki, Tanaka., Yutaka, Nagahama., Atsushi, Yasumoto., Asuka, Sakata., Yuji, Kashiwakura., Tsukasa, Ohmori., Jun, Mimuro., Yoichi, Sakata.: Leukocyte elastase as an alternative pathway for fibrinolysis. 57th Annual SSC Meeting. 2011. 7/23-28. 京都.
- 26) Seiji, Madoiwa., Hideyuki, Tanaka., Yutaka, Nagahama., Yuji, Kashiwakura., Asuka, Sakata., Atsushi, Yasumoto., Tsukasa, Ohmori., Jun, Mimuro., Yoichi, Sakata.: Degradation of cross-linked fibrin by leukocyte elastase as alternative pathway for plasmin-mediated fibrinolysis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. ISTH2011. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 57th Annual SSC Meeting. 2011. 7/23-28. 京都.
- 27) Yuji, Kashiwakura., Tsukasa, Ohmori., Jun, Mimuro., Atsushi, Yasumoto., Akira, Ishiwata., Asuka, Sakata., Seiji, Madoiwa., Makoto, Inoue., Mamoru, Hasegawa., Natsumi, Watanabe., Kohei, Tatsumi., Kazuo, Ohashi., Teruo, Okano., Yoichi, Sakata.: Intra-articular

- injection of autologous mesenchymal stem cells ameliorates hemophilic arthropathy in factor VIII-deficient mice. ISTH2011. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 57th Annual SSC Meeting. 2011. 7/23-28. 京都.
- 28) Seiji Madoiwa Yoichi, Sakata.: Alternative pathway for fibrinolysis: Clinical significance and therapeutic opportunities, leukocyte elastase. ISTH2011. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 57th Annual SSC Meeting. 2011. 7/23-28. 京都.
- 29) Tsuda H, Morishita E, Kobayashi T, Tsuda T, Jin X. A clinical application of the screening system for protein S type II deficiency. The 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Berlin, 2011. 5. 15-19
- 30) Sakon M, Maehara Y, Kobayashi T, Seo N, Kobayashi H, Shimazui T, Ozeki Y. Evaluation of the risk factors of venous thromboembolism in Japanese surgical and non-surgical patients using an electronic patient database. XXIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, 2011. 7. 24-28
- 31) Tsuda T, Jin X, Tsuda H, Morishita E, Kobayashi T, Hamasaki N. Evaluation of novel total protein S assay system for screening of protein S type II deficiency. XXIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, 2011. 7. 24-28
- 32) 小林隆夫: 周産期における静脈血栓塞栓症とその対策～管理の必要性と予防・治療のコツ～. 第 303 回二水会特別講演, 広島, 2011. 5. 11
- 33) 小林隆夫: 当院における肺塞栓症予防対策の取組み. 浜松医療センター医療安全研修会, 浜松, 2011. 6. 2
- 34) 小林隆夫: 周術期静脈血栓塞栓症予防のアップデート～浜松医療センターにおける予防対策～. 第 16 回東海肺塞栓症研究会, 名古屋, 2011. 6. 3
- 35) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 大阪医療センター医療安全研修会, 大阪, 2011. 6. 17
- 36) 小林隆夫: チーム医療で推進する院内肺塞栓症予防対策. 名古屋市立大学医療事故防止講演会, 名古屋, 2011. 6. 24
- 37) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 大阪市立大学静脈血栓塞栓症予防教育セミナー, 大阪, 2011. 7. 08
- 38) 小林隆夫: 世界の VTE 予防キャンペーンと international VTE Prevention Policy Forum の紹介. 肺塞栓症予防国際フォーラム in Kyoto, 肺塞栓症予防セミナー イブニングセミナー, 京都, 2011. 07. 23
- 39) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 山梨県立中央病院 静脈血栓塞栓症予防教育セミナー, 甲府, 2011. 8. 05
- 40) 小林隆夫: 周術期における静脈血栓塞栓症とその対策～管理の必要性と予防・治療のコツ. 北海道産婦人科周術期合併症研究会～. 札幌, 2011. 08. 20
- 41) 小林隆夫: 周産期における肺血栓塞栓症対策. 静岡県母性衛生学会ランチョンセミナー. 静岡, 2011. 09. 04
- 42) 小林隆夫: 周術期肺塞栓症予防について.

- 山形県立中央病院医療安全管理全体研修会. 山形, 2011. 09. 22
- 43) 小林隆夫: 院内における医療安全 ～院内における静脈血栓塞栓症予防マニュアル作成を中心に～. 第 65 回国立病院総合医学会ランチョンセミナー. 岡山, 2011. 10. 08
- 44) 小林隆夫: 悪性腫瘍の患者に発生する静脈血栓塞栓症の予防と対策. 静岡県立静岡がんセンター医療安全研修会. 長泉. 2011. 10. 13
- 45) 小林隆夫: 肺塞栓症 (いわゆるエコノミークラス症候群) を予防する. 第 3 回舞鶴市民医療フォーラム～知って得する健康講座～. 舞鶴. 2011. 10. 29
- 46) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の臨床と検査～浜松医療センターでの取り組みと予知の話を変えて～. 凝固線溶、基礎と臨床 UPDATE (コアプレスタ発売 5 周年記念セミナー) 特別講演. 浜松, 2011. 12. 3
- 47) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～浜松医療センターでの取り組みを中心に～. 第 46 回中部歯科麻酔研究会特別講演. 浜松, 2011. 12. 4
- 48) 小林隆夫: 院内における静脈血栓症の予防～リスク評価と予防対策. 高知医療センター静脈血栓塞栓症講演会. 高知, 2011. 12. 7
- 49) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症実践的院内対策. 墨田静脈血栓塞栓症対策セミナー. 東京, 2012. 1. 13
- 50) 小林隆夫: 妊産婦における静脈血栓塞栓症の予防と治療基調講演. 第 6 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム静脈血栓症/肺塞栓症部会「妊産婦における静脈血栓塞栓症の予防と治療」. 東京, 2012. 1. 21
- 51) 小林隆夫: 産科領域および外科手術に伴う静脈血栓塞栓症. 第 6 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム血栓性素因部会「血栓性素因とプロテイン S 活性測定」. 東京, 2012. 1. 21
- 52) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防、診断治療への取組み. 総合病院国保旭中央病院リスクマネジメント講演会. 旭市, 2012. 2. 3
- 53) 小林隆夫: 産婦人科における肺血栓塞栓症対策. 広島県産婦人科医会研修会. 広島, 2012. 2. 5
- 54) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防ー内科領域における静脈血栓塞栓症のリスク評価と予防対策. 第 16 回静岡県血液・免疫疾患治療研究会特別講演. 浜松, 2012. 2. 18
- 55) 小林隆夫: 日本における静脈血栓塞栓症予防の現状. COVIDEIN 第 1 回 VTE 医療安全セミナー「肺血栓塞栓症～院内における安全対策と医療紛争」. 東京, 2012. 3. 3
- 56) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～院内での取り組みと安全対策の重要性について～. COVIDEIN 第 1 回 VTE 医療安全セミナー「肺血栓塞栓症～院内における安全対策と医療紛争」. 東京, 2012. 3. 3
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得 なし。
  2. 実用新案登録 なし。
  3. その他 なし。





保医発1228第1号  
平成23年12月28日

地方厚生（支）局医療課長 }  
都道府県民生主管部（局） } 殿  
国民健康保険主管課（部）長 }  
都道府県後期高齢者医療主管部（局） }  
後期高齢者医療主管課（部）長 }

厚生労働省保険局医療課長

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める  
掲示事項等の一部改正について

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」（平成18年厚生労働省告示第107号。以下「掲示事項等告示」という。）及び「特掲診療料の施設基準等」（平成20年厚生労働省告示第63号）が、平成23年厚生労働省告示第482号及び第483号をもって改正され、平成24年1月1日付で適用されることとなっておりますが、その概要は下記のとおりですので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

- 1 掲示事項等告示の一部改正について  
ヘパリンカルシウム製剤について、掲示事項等告示第十第一号の「療担規則第二十条第二号ト及び療担基準第二十条第三号トの厚生労働大臣が定める保険医が投与することができる注射薬」として定めたものであること。
- 2 特掲診療料の施設基準等の一部改正について  
ヘパリンカルシウム製剤について、特掲診療料の施設基準等別表第九「在宅自己注射指導管理料、注入器加算、間歇注入シリンジポンプ加算及び注入器用注射針加算に規定する注射薬」として定めたものであること。
- 3 関係通知の一部改正について  
「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（平成22年3月5日保医発0305第1号）の一部を次のように改正する。
  - ・ 別添1第2章第2部第3節C200(1)及び別添3区分01(5)イ中「及びアドレナリン製剤」を「、アドレナリン製剤及びヘパリンカルシウム製剤」に改める。
  - ・ 別添3別表1中「及びアドレナリン製剤」を「、アドレナリン製剤及びヘパリンカルシウム製剤」に改める。
  - ・ 別添3別表2に次のように加える。

ヘパリンカルシウム製剤

## ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針

公益社団法人 日本産科婦人科学会  
公益社団法人 日本産婦人科医会  
日本産婦人科・新生児血液学会  
一般社団法人 日本血栓止血学会

ヘパリン在宅自己注射療法の指針はすでに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により平成 19 年度にまとめられているが、この度、この報告書を基に関連四学会と共同して「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針」を作成した。

### I. 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。特に対象となる妊婦や血栓性素因を持つ患者にとって、毎日朝夕2回の通院は大きな負担となっており、ヘパリン在宅自己注射が是非とも必要である。

### II. 適応基準(以下の(1)～(6)すべてを満足していること)

- (1) ヘパリンに対してのアレルギーがなく、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の既往がないこと。
- (2) 他の代替療法に優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。
- (3) 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。
- (4) 以下の①～③のいずれかを満足し、担当医師が治療対象と認めた患者
  - ① 血栓性素因(先天性アンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群など)を有する患者
  - ② 深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症既往のある患者
  - ③ 巨大血管腫、川崎病や心臓人工弁置換術後などの患者なお、抗リン脂質抗体症候群の診断における抗リン脂質抗体陽性は国際基準に則るものとし、抗CL  $\beta_2$  GPI複合体抗体、抗CL IgG、抗CL IgM、ループスアンチコアグulant検査のうち、いずれか一つ以上が陽性で、12週間以上の間隔をあけても陽性である場合をいう。現在のところ抗PE抗体、抗PS抗体陽性者は抗リン脂質抗体陽性者には含めない。
- (5) 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。
- (6) 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。

### III. 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

#### IV. 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。注射し忘れた際、決して2回分を1度に注射しないこと。
- (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) 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。

#### V. 方法

(1) 皮下注射用ヘパリン<sup>注1)</sup>を1回につき 5,000 単位、12 時間ごと(1万単位/日)<sup>注2)</sup>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<sup>注3)</sup>。

(2) 注射部位は、腹部、大腿、上腕とする。

<sup>注1)</sup> 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<sup>®</sup>(2 万単位/バイアル、0.8ml)およびヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2mLシリンジ「モチダ」<sup>®</sup>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。

<sup>注2)</sup> 上記皮下注射用のヘパリンを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(低用量未分画ヘパリン投与方法)、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(用量調節法)。

<sup>注3)</sup> 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。

#### VI. 認可(自己注射療法開始条件)

- (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に同意していること。

## VII. 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<sup>注4)</sup>APTT、<sup>注5)</sup>血小板数、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。

<sup>注4)</sup>APTT は妊娠時には若干短縮する。一般的な未分画ヘパリン投与の目安とされる基準値の1.5-2 倍は、妊娠中はそのまま適用出来ないが、過度の延長には注意する。

<sup>注5)</sup>HIT(ヘパリン起因性血小板減少症)を予防するため、投与開始 2 週間以内に複数回検査を行う。以降は1~2ヵ月毎に検査を行う。

### おわりに

血栓症リスクを持つ妊婦は、妊娠そのものが血栓症のリスクとなり、抗凝固療法を必要とする場合がある。しかし、抗凝固療法に用いられているワルファリンは、胎盤を通過して胎児形態異常や胎児の出血傾向を引き起こすことがあるため、妊娠期間は原則禁忌となり使用は推奨できない。このような症例にヘパリン注射を行うことで妊娠予後改善が期待できるが、欧米ではヘパリン在宅自己注射が一般的な治療となっている。また、何らかの理由によりワルファリンが使用できない症例にとってはヘパリン療法が主治療となるが、これらの患者が毎日朝、夕の2回ヘパリン注射のため通院することは、精神的、肉体的、社会的に大きな負担となっている。このような状況において、関連四学会は「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針」を作成した。

平成 23 年 9 月