

今回の結果では verifyNow で評価される血小板機能が一部低下していると考えられた。ADP 凝集には、血小板の P2Y1 受容体、P2Y12 受容体が関与しているが、verifyNow の測定系には PGE1 が使用されているため、verifyNow で測定される血小板機能には P2Y1 の関与は最小限に抑えられているとされている。従って今回観察された BOR による ADP 凝集抑制には P2Y12 受容体が関与している可能性が考えられる。また ADP 凝集の凝集曲線で BOR を加えても shape change には変化がみられないことから、BOR は P2Y1 受容体と ADP の結合およびその後のシグナル伝達には影響していない可能性が高い。一方で今回の結果では、P2Y12 阻害薬を使用した際にみられる VASP リン酸化の抑制がみられなかった。P2Y12 受容体の阻害効果を $5\mu\text{M}$ など低濃度の ADP 凝集、verifyNow、VASP のリン酸化の 3 者で検討した場合、低濃度の ADP 凝集の感度が高く VASP のリン酸化の感度が低いことが報告されており、今回の研究では VASP のリン酸化の抑制がみられなかったことは、必ずしも P2Y12 の関与を示唆する verifyNow の結果と矛盾はしない。また今回の検討で ADP 凝集を有意に抑制するためには BOR $400\mu\text{M}$ が必要であった。Avcu らの報告では $40\mu\text{M}$ で今回の結果とほぼ同等の抑制がみられており、なぜ凝集抑制に必要な BOR 濃度が大きく異なる結果となったのか、現時点では明らかではない。

E. 結論

BOR は in vitro で血小板機能に影響を与える可能性が示唆された。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。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yokoyama K, Murata M, Ikeda Y, Okamoto S. Incidence and Risk Factors for Developing Venous Thromboembolism in Japanese with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Thromb Res* (in printing)

2) Yokoyama K, Kojima T, Sakata Y, Kawasaki T, Tsuji H, Miyata T, Okamoto S, Murata M. A survey of the clinical course and management of Japanese patients deficient in natural anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost* (in printing)

2. 学会発表

1) Yokoyama K, Murata M, Ikeda Y, Okamoto S. Incidence and Risk Factors for Developing Venous Thromboembolism in Japanese with Diffuse Large B-cell

Lymphoma. 23 th Congress of the
International Society on Thrombosis &
Hemostasis (2011 July) (口演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

図表の説明

図1 濃度依存性の bortezomib による ADP 凝集抑制

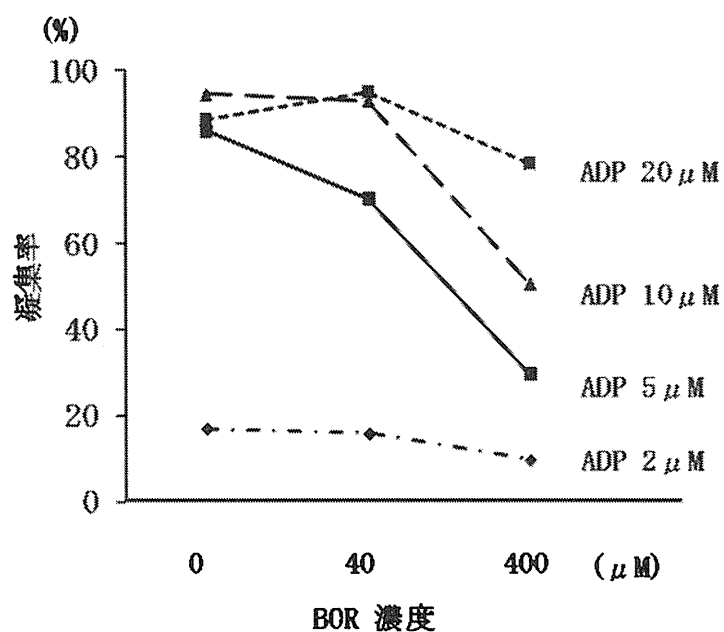


表1 bortezomib がアゴニスト惹起血小板凝集[最大凝集率(%)]に与える影響

BOR 濃度	0 μM	40 μM	0 μM	400 μM
ADP凝集 (5 μM)	92.6 ± 16.2	80.3 ± 11.0	81.9 ± 7.6	32.5 ± 3.0*
ADP凝集 (20 μM)	93.2 ± 6.1	91.1 ± 9.9	90.0 ± 4.1	86.3 ± 7.0

* p = 0.0007

BOR 濃度	0 μM	400 μM
collagen 凝集 (2 μg/ml)	81.8	82.1
epinephrine 凝集 (20 μg/ml)	91.2	90.5

表 2 bortezomib が verifyNow 測定値に与える影響

BOR濃度	0 μ M	40 μ M	0 μ M	400 μ M
VerifyNow (PRU)	318	290	310	267
	285	270	343	309

表 3 bortezomib が VASP リン酸化(%)に与える影響

BOR濃度	0 μ M	10 μ M	40 μ M	100 μ M	400 μ M
VASPリン酸化	88.0 \pm 1.4	90.0 \pm 7.5	89.5 \pm 7.5	89.1 \pm 3.0	86.6 \pm 1.0

表 4 bortezomib が PFA-100[閉塞時間(秒)]に与える影響

BOR濃度	0 μ M	40 μ M	0 μ M	40 μ M
PFA C/EPI	172	142	PFA C/ADP	104
	140	129		104

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

－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）
およびPS抗原とPS活性の比活性測定によりVTE予知は可能か－

分担研究者

浜松医療センター 院長 小林 隆夫

研究協力者

浜松医療センター産婦人科 平井 久也

研究要旨

内因性トロンビン産生能(ETP)に基づく活性化プロテインC感受性比(APC-sr)を測定し、後天性APC抵抗性の状態を把握すること、およびプロテインS(PS)抗原とPS活性の比活性から静脈血栓塞栓症(VTE)の予知が可能であるかどうか検討した。浜松医療センター入院患者で、帝王切開(6例)、婦人科悪性腫瘍(3例)、外科悪性腫瘍(19例)、整形外科下肢手術(13例)の計41例、およびVTE12例(肺塞栓症8例、DVT単独4例)で検討した。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が、現在判明していることとして、1) 妊産婦では帝王切開術前術後ともETPとAPC-srは高い。悪性腫瘍患者と整形外科患者では術前のETPとAPC-srはやや高く、術後3-4日目にかけて増加した。2) PS抗原(totalとfree)およびPS活性は、悪性腫瘍患者と整形外科患者では術後1日目に減少するものの術前および術後4日目以降は正常であった。妊産婦では帝王切開術前はいずれも50%前後と低値を示し、術後4日目にかけて回復する傾向にあった。3) 5例の肺塞栓症においてPS抗原とPS活性の比活性が0.7未満と低下しており、さらにそのうちの4例ではPS活性が60%未満であったことより、これらの肺塞栓症例はPSのII型欠乏症が疑われた。4) APC-srとPS抗原(活性)の間に負の相関がみられたことは、APC-srの増加とPSの減少との関連性が示唆された。5) 抗凝固療法施行前に採血できたVTE患者5例のAPC-srが悪性腫瘍と整形外科患者術前(29例)の値より有意に高かったことより、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。今後APC-srおよびPS抗原とPS活性の比活性測定により前方視的に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示唆される。

A. 研究目的

わが国の深部静脈血栓症 (DVT)、肺塞栓症 (PE) は増加傾向にある。入院患者、とくに術前患者においてはそのリスクを評価し、リスクに応じた適切な予防法を講じることが重要である。しかし、現時点では発症を予知できるような血液凝固学的指標はない。そこで浜松医療センターでは入院患者、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静脈血栓塞栓症 (VTE) 予知スクリーニング法を確立する研究を行っている。この研究の中でプロテイン S (PS) も測定しているので、APC-sr と PS との関連性、および PS 抗原と PS 活性の比活性から VTE の予知が可能であるかどうか検討する。

B. 研究方法

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、算出する。リスク評価されたそれぞれの浜松医療センター入院患者 (産婦人科、整形外科、外科等) で、本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 VTE マーカーである D-dimer (DD)、フィブリンモノマー複合体 (SF)、PS 抗原 (total と free) および PS 活性 (シノテスト法) 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 3 日または 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 DVT の有無を検索し、臨床経過の参考にする。さらに研究に同意が得られた VTE 患者も同様に測定し、陽性対象として解析した。

(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、浜松医療センターの倫理委員会の承認を得た後に実施された。

C. 研究結果

現在解析が終了している帝王切開(6例)、婦人科悪性腫瘍(3例)、外科悪性腫瘍(19例)、整形外科下肢手術(13例)の計41例、およびVTE12例(PE8例、DVT単独4例)で検討した。術後の予防的抗凝固薬投与例は、整形外科で10例、婦人科悪性腫瘍で3例であり、その他はすべて理学的予防法施行例であった。なお、術前・術後のいずれにおいても超音波検査にてDVT症例なかったため、カットオフ値の算定はできなかった。1)帝王切開例では、ETPは術前が $1,937 \pm 258$ と高く、術後やや減少した。APC-srは術前が 1.82 ± 0.45 と高く、術後も高値を持続した。DDは術前が $2.2 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ と高値であり、術後も増加したが、4日目がピークであった。SFも術前が $21.9 \pm 15.7 \mu\text{g/ml}$ と高値で、術後も増加したが、1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 $65.2 \pm 8.9\%$ 、 $49.5 \pm 9.8\%$ と低いものの、4日目以降は増加した。2)悪性腫瘍患者では、術前のETPおよびAPC-srは、それぞれ $1,461 \pm 348$ 、 1.15 ± 0.64 とやや高く、いずれも術後4日目がピークであった。DDは術前が $1.7 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ とやや高値で、術後も増加したが、6日目がピークであった。SFは術前が $7.1 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$ 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 $109.8 \pm 10.8\%$ 、 $98.1 \pm 12.9\%$ 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。3)整形外科患者では、術前のETPおよびAPC-srは、それぞれ $1,550 \pm 532$ 、 1.27 ± 0.70 とやや高く、いずれも術後4日目が

ピークであった。DDは術前が $3.3 \pm 6.1 \mu\text{g/ml}$ 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 $7.1 \pm 3.8 \mu\text{g/ml}$ と正常値で、術後1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 $106.6 \pm 11.5\%$ 、 $98.8 \pm 13.9\%$ 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。4)PS抗原とPS活性の比活性はほぼ相関しているが、比活性が 0.7 (-3SD)未満を呈した症例のうち5例がPE症例であり、そのうち4例のPS活性は60%未満であった。5)APC-srとPS抗原・活性の間には有意に負の相関がみられた($p < 0.01$)。6)予防的抗凝固薬投与中はETPとAPC-srともに抑制されるが、抗凝固療法施行前に採血できたVTE患者5例のAPC-srは 2.27 ± 1.12 で、悪性腫瘍と整形外科患者術前(29例)の 1.20 ± 0.46 より有意に高かった($P < 0.01$)。

D. 考察

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、1)妊産婦では帝王切開術前術後ともETPとAPC-srは高い。悪性腫瘍患者と整形外科患者では術前のETPとAPC-srはやや高く、術後3-4日目にかけて増加した。2)PS抗原(totalとfree)およびPS活性は、悪性腫瘍患者と整形外科患者では術後1日目に減少するものの術前および術後4日目以降は正常であった。妊産婦では帝王切開術前はいずれも50%前後と低値を示し、術後4日目にかけて回復する傾向にあった。3)

5例のPE症例においてPS抗原とPS活性の比活性が0.7未満と低下しており、さらにそのうちの4例ではPS活性が60%未満であったことより、これらのPE症例はPSのII型欠乏症が疑われた。4) APC-srとPS抗原(活性)の間に負の相関がみられたことは、APC-srの増加とPSの減少との関連性が示唆された。5) 抗凝固療法施行前に採血できたVTE患者5例のAPC-srが悪性腫瘍と整形外科患者術前(29例)の値より有意に高かったことより、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。

E. 結論

APC-srおよびPS抗原とPS活性の比活性測定により前方視的に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。これらの予知方法が浸透すれば、現在欧米並みに増え続けているPEによる死亡を減らすことが可能で、国民の健康維持ひいては厚労行政にとって大きな朗報となろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・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

・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

・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

・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

・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

・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

・小林隆夫: 妊産婦死亡予防に向けて—まず行うべきこと—. 肺血栓塞栓症. 産婦人科の実際 60(1): 39-47, 2011

・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—プロの実践と秘訣に学ぶ—. 救急・集中治療 23(1,2): 221-226, 2011

・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

・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

- ・ 小林隆夫： 静脈血栓塞栓症の予防. 臨床検査 55(4)： 367-372, 2011
 - ・ 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
 - ・ 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
 - ・ 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
 - ・ 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
 - ・ 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
 - ・ 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
 - ・ 小林隆夫： 産科における血栓症. Fetal & Neonatal Medicine 3(3)： 120-123, 2011
 - ・ 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
 - ・ 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
 - ・ 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
 - ・ 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
- ・ 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
 - ・ 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
 - ・ Tsuda T, Jin X, Tsuda H, Morishita E, Kobayashi T, Hamasaki N. Evaluation of nobel 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
 - ・ 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
 - ・ 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
 - ・ 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

・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

・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

・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

・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

・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

・小林隆夫: 周術期における静脈血栓塞栓症とその対策～管理の必要性和予防・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

・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

・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

・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

・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

・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

・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

・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

・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

・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

・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

・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

・小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防、診断治療への取り組み. 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

・ 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

・ 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

・ 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

・ 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. 知的所有権の出願・取得状況

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）
国民健康保険主管課（部）長 } 殿
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 β_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^{注1)}を1回につき 5,000 単位、12 時間ごと(1万単位/日)^{注2)}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^{注3)}。

(2) 注射部位は、腹部、大腿、上腕とする。

注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)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」[®]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。

注²⁾ 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)。

注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。

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) 定期的に注⁴⁾APTT、注⁵⁾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。

注⁴⁾ 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。

注⁵⁾ 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

新潟県中越地震 7 年後の DVT 検診結果

新潟大学大学院呼吸循環外科、新潟大学災害・復興科学研究所 榛沢和彦

研究概要

新潟県中越地震7年後の小千谷市の被災者843人、十日町市の被災者399人にDVT検診を行い、それぞれ初めて検診を受けた4.1%、6.2%に下腿静脈の血栓を認め、それぞれの地域の現在のDVT頻度と考えられた。また小千谷市のDVT有り被災者では3.9倍、十日町市のDVT有り被災者では2.7倍脳梗塞・TIAが有意に多かった。さらに小千谷市のDVT有り被災者では肺塞栓症が15.6倍、十日町市のDVT有り被災者で心筋梗塞・狭心症が3.8倍有意に多かった。震災後のDVTは遷延しやすく、DVT保有者では7年経過しても肺塞栓症や脳梗塞、心筋梗塞などが多いことから震災後のDVT予防は重要である。

A. 研究目的

我々は新潟県中越地震（以下中越地震）の被災地である小千谷市と十日町市で震災直後から継続的に被災者の DVT 検診を行っている。その結果、小千谷市と十日町市の被災者では震災後 6 年経過しても未だに DVT 頻度が地震対照地検査として行った新潟県阿賀町の DVT 頻度よりも約 3 倍高いことが判明している。また 2007 年の Lancet 誌に肺塞栓症および DVT 患者 5000 人以上の長期観察結果の論文が発表され、それによると 20 年経過しても肺塞栓症および DVT 患者では脳梗塞と心筋梗塞の罹患率が一般対照者よりも高かった。さらに 2005 年にニューオーリンズを襲ったハリケーンカトリーナの被災者において 4 年経過しても心筋梗塞が多いことが最近報告された。さらに阪神淡路大震災後でも 1 年以上にわたって被災者の心筋梗塞の増加があったことが判明している。このように機序はまだ不明であるが災害

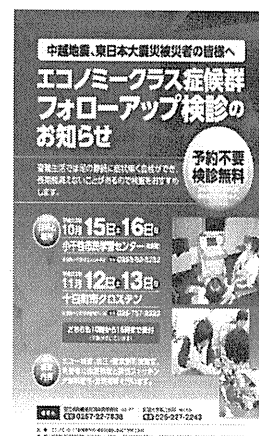
後では循環器疾患が増加する報告が少ない。そこで我々は中越地震 5 年後の DVT 検診からアンケート調査内容に震災後の脳梗塞、心筋梗塞などの発症有無について聞く項目を増やして検討している。その結果、脳梗塞が中越地震 5 年後の DVT 検診では DVT 保有者で 6 倍非保有者より多く、6 年後の DVT 検診では 3 倍多かった。そこで平成 23 年度の 7 年後の DVT 検診においてはより多くの被災者に検診を行って震災後に発生する肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞について詳細に問診して検討することにした。

B. 研究方法

対象は新潟県小千谷市及び十日町市の被災者と東日本大震災被災者も対象とした。DVT 検診日・場所を小千谷市では平成 23 年 10 月 15 日、16 日に小千谷市民学習センターとし、十日町市は平成 23 年 11 月 12 日、13 日に十日町市産業振興センターに設定した。5 年後、6 年後の検診ともに

十日町市での DVT 頻度が小千谷市よりも高かったこと、毎年小千谷市での受診者が十日町市よりも多いことなどから十日町市での検診日を増やして検討することにした。なるべく多くの被災者に検診を受けてもらうため、市の広報と新聞、ラジオ、テレビなどのマスコミを通じて被災者に通知した。また震災後早期に DVT 検診を受けた被災者の経過観察を行うため震災直後から住所のわかっている震災後 2 年後までに検診を受けた被災者に葉書を出して検診日と場所を通知した。さらに小千谷市と十日町市の病院と市役所などで提示してもらうため色刷りの DVT 検診ポスターを作成した。この DVT 検診ポスターは新潟県内の病院などに郵送し貼っていただいた。また東日本大震災被災者にも検診を受けてもらうために福島民報に広告を出し、新潟県内の東日本大震災避難所に DVT 検診ポスターを貼っていただいた。さらに南相馬市から住所のわかっている南相馬市から新潟県内に避難している被災者に封書で検診日時を通知していただいた。検診は被災者にアンケート記入をしていただいた後で承諾書を書いていただき、希望者に採血を行った。採血はクエン酸採血を行い、その場で遠心分離し凍結保存して後日に ELISA 法による高感度 D ダイマー値 (VIDAS) を測定した。ついで下腿静脈の下肢静脈エコー検査を行った (したがってこの検診における DVT は下腿の遠位 DVT を指す)。DVT が見つかった場合には説明し承諾を

得られた場合に再度血栓性素因などを調べるため DNA 検査が可能な採血を行った (DNA 検査費用は検診予算に含まれていないため今回はストックのみ)。最後に DVT の有無に関係無く希望者に弾性ストッキングの配布と着用指導を行った。



C. 研究結果：平成 23 年 10 月 15 日、16 日に小千谷市市民学習センターで行った検診には中越地震被災者 843 人 (男:女=1:3、平均年齢 67 才:24-90 才)、東日本大震災被災者 7 人が検査を受けた。このうち初めて DVT 検診を受けた中越地震被災者は 267 人であった。これらの中越地震被災者の受診者のうち DVT 有りは 54 人 (6.4%) であった。一方、東日本大震災被災者では 1 人に DVT を認めた。また中越地震被災者で初めて今回検診を受けたうちの 11 人 (4.1%) に DVT を認めた。また 2 回以上 DVT 検診を受けた被災者では 43 人に DVT を認めた。初めて検診を受けた方での DVT 頻度が震災 7 年後の頻度であると考えられ、小千谷市では 267 人中 11 人で 4.1% と考えられた。また小千谷市の被

災者における血栓陽性者の高感度 D ダイマー値は平均 782.7 ± 594.0 ng/ml であった。

平成 23 年 11 月 12 日、13 日の十日町市産業振興センターでの検診には中越地震被災者 399 人(男:女=1:3、平均年齢 68 才:22-88 才)が検診を受け、144 人が初めて検診を受けた方であった。DVT は 40 人に認め、このうち 9 人が初めて検診を受けた方であった。したがって十日町市の震災 7 年後の DVT 頻度は 6.2%と考えられた。2006 年に新潟県と新潟県医師会と共同で行った地震対照地 DVT 検診では小千谷市などと同様の豪雪地帯である新潟県阿賀町の一般住民の DVT 頻度は 1.8%であった。これと比較すると小千谷市で約 2 倍、十日町市で約 3 倍であると考えられ未だに中越地震被災地では DVT が多いと考えられた。

D. 考察

十日町市で DVT 頻度が小千谷市よりも高いことの原因は未だ不明であるが、十日町市で年齢がやや高い傾向(有意差なし)以外に、高血圧、糖尿病、高脂血症などの合併率に差を認めなかった。なお、これまでに報告してきた中越地震被災者の DVT 頻度は小千谷市と十日町市を一緒にしていたので比較のため計算すると 4.9%となる。これまでの中越地震被災者の DVT 頻度を下記に示す。

経過年数	中越地震(2004)
地震直後	35.5% (車中泊のみ)
1 年後	12.5%
2 年後	10.0%
3 年後	8.5%
4 年後	5.5%
5 年後	7.7%
6 年後	5.8%
7 年後	4.9%

このように中越地震被災者では明らかに DVT が遷延しているものと考えられた。次に小千谷市と十日町市の被災者における DVT と二次的健康被害との関連について検討した。まず小千谷市では下腿の DVT 保有者 54 人中 5 人(9.3%)に震災後に脳梗塞・TIA 発症を認めており、非保有者では 789 人中 12 人(1.5%)であり有意に DVT 保有者で脳梗塞・TIA が多かった。また震災後の症候性肺塞栓症発症は DVT 保有者では 54 人中 4 人(7.4%)であり、DVT 保有者では認めていなかった。小千谷市被災者の DVT の有無と脳梗塞・TIA 及び症候性肺塞栓症についてカイ 2 乗検定を行うと DVT 保有者の非保有者に対する脳梗塞・TIA 発症のオッズ比はそれぞれ 3.88($p=0.00232$)、15.6($p<0.00001$)と有意に大であった。十日町市の被災者においては DVT 保有者 40 人中 3 人(7.5%)で震

災後に脳梗塞・TIA を発症していたが DVT 非保有者では 359 人中 8 人(2.2%)であった。さらに DVT 保有者 40 人中 3 人が震災後に狭心症・心筋梗塞を発症していたが DVT 非保有者では 359 人中 5 人(1.4%)であった。これらについて DVT の有無と脳梗塞・TIA 及び狭心症・心筋梗塞についてカイ 2 乗検定を行うと DVT 保有者の脳梗塞・TIA と狭心症・心筋梗塞は非保有者に比してそれぞれオッズ比 2.7($p=0.0021$)、3.8 ($p=0.0088$)と有意に大であった。また小千谷市被災者の DVT 保有者のうち 20 人が以前に DVT を指摘されていた方であり、そのうち 10 人は以前に抗凝固療法で DVT は消失していた。さらに小千谷市被災者で震災 5 年後の検診で DVT を指摘されたが弾性ストッキング着用などで震災 6 年後の検診では DVT を認めていなかったが高感度 D ダイマー高値(2600 ng/ml)であった方が検診約 6 ヶ月後に症候性肺塞栓症を発症し救急搬送されていた。また聞き取り調査で、震災 5 年後の検診で DVT と D ダイマー高値を指摘された方が約 6 ヶ月後に肺塞栓症で亡くなっていた。なお報告は別にするが釜石市の東日本大震災被災者における 2011 年 9 月 24 日、25 日に行った DVT 検診でヒラメ筋静脈に血栓を認め避難所での point of testing の COBAS (ロッシュ) による D ダイマー値が $1.2 \mu\text{g/ml}$ であったが 1 ヶ月後に盛岡市立病院を受診しエコー検査で腓骨静脈まで血栓が進展していたが D ダイマー値は $1.6 \mu\text{g/ml}$ (ラテックス凝集法)であった

という。これらのことを加味して今回は検診受診者に血栓を認めなくても高感度 D ダイマー値が 1000ng/ml 以上は病院受診とした。な E. 結論

これまでの検診結果を含めて以上のことから「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)」を提言する。

震災被災者の肺塞栓症予防のための深部静脈血栓症(DVT)治療ガイドライン (案)

1. 避難所の震災被災者では致死性の肺塞栓症予防のためにエコー検査と可能な限り D ダイマー値測定を行う。
2. エコー検査で DVT が見つかった場合は弾性ストッキング着用とし、D ダイマー値に関係無く 6 ヶ月以内に病院受診しエコー検査と D ダイマー値の測定を行う。
3. 過去にエコー検査を含む画像検査で DVT が指摘されたことがある場合は現在のエコー検査で DVT を認めなくても D ダイマー値が $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上の場合は弾性ストッキング着用とし、6 ヶ月以内に病院受診してエコー検査と D ダイマー値の測定を行う。
4. エコー検査で一側のヒラメ筋静脈のみに DVT を認めた場合は弾性ストッキング着用のみを行う。
5. エコー検査で両側のヒラメ筋静脈に DVT を認めた場合、及び一側でもヒラメ筋静脈と他の下腿静脈に複数の DVT