

東日本大震災後の被災者に発症した静脈血栓塞栓症の調査を行い、発症予防に資するエビデンスを収集する。(5) 日本人における周術期や産婦人科、精神科、内科領域とくに悪性腫瘍患者などでの静脈血栓塞栓症の発生頻度調査を行い、その発症予防対策確立に資するエビデンスを収集する。

これらの調査・研究を通して、日本人における特発性血栓症／静脈血栓塞栓症の発症エビデンスの収集とその原因・メカニズムを明らかにし、予知・予防法の確立を目指す。

TTP 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
宮田 敏行 国立循環器病研究センター
松本 雅則 奈良県立医科大学

総括目標：TTP (TMA) 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。
今後 3 年間の重点的な目標は、ADAMTS13 活性の保険適応獲得とリツキシマブの TTP への適応拡大である。

個別研究として以下の項目を行う予定である。

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) ADAMTS13 と VWF の血漿中での存在様式の検討

和田英夫

I 三重県内における TMA 症例の調査・研究の継続

- 1) 疾患 (TTP, 移殖関連 HUS)
 - 2) 治療法 血漿交換, 免疫抑制剤 (ステロイド, リツキササン), 抗血小板剤
- II 他疾患における ADAMTS13、VWF、VWFpropeptide (VWFpp) の変動・意義の研究

H23 年度 DIC

H24 年度 膠原病

H25 年度 癌

III TMA 診断・鑑別法の確立

小亀浩市 (宮田敏行)

1. Upshaw-Schulman症候群患者の遺伝子解析
2. ADAMTS13の立体構造未決定部分および変異体の構造決定
3. ADAMTS13遺伝子変異のタンパク質化学的・生物学的影響の解析
4. ADAMTS13 活性阻害剤および促進剤の探索

研究協力者

森木隆典

- 1) TTP における ADAMTS13 機能ドメイン特異的自己抗体の定量的測定による解析
- 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) TTP患者集積と難治例の治療ガイドライン作成
- 2) TTPへのリツキササン適応拡大に向けた症例集積

MEMO

難治性 TTP 患者に対する

リツキシマブ適応拡大に向けた前方視的共同研究

【背景】

血栓性血小板減少性紫斑病(以下 TTP)の主な原因は、止血因子である血漿 von Willebrand 因子(以下 VWF)を特異的に切断する酵素 ADAMTS13 の著減により、高ずり応力下で切断されないままに伸展した vWF 重合体上に生じる病的な血小板血栓であることが判明した。また、後天性特発性 TTP は、大半が抗 ADAMTS13 抗体産生による、著明な ADAMTS13 活性低下によることが示された¹⁾。このような TTP の治療に、新鮮凍結血漿(以下 FFP)を用いた血漿交換療法(以下 PEx)が有用であるとされ、導入される以前は 90%以上であった死亡率²⁾が、20%まで改善することが確認されている^{3) 4)}。PEx の有用性については、①ADAMTS13 インヒビターの除去、②ADAMTS13 の補充、③UL-VWFMs の除去、④止血に必要な正常サイズ VWF の補充、⑤炎症性サイトカインの除去が考えられる⁵⁾。一般的に PEx と同時に免疫抑制療法を併用させる⁶⁾が、一旦血小板が上昇した後に、早期に再度減少する症例が存在し、その理由として、PEx が ADAMTS13 インヒビター産生増大の刺激を招くことが (ADAMTS13 インヒビター boosting) 示された⁷⁾。さらに、PEx と免疫抑制療法にて一旦寛解に入った症例も、比較的早期から年余の後に再燃する事が多いことも示されており、再発例は 30-50%にのぼるとされる⁸⁾。この原因は、ADAMTS13 インヒビターの産生が、十分に制御されなかったためと考えられる。

【目的】

TTP 治療における免疫抑制療法として、副腎皮質ホルモンに加え、シクロホスファミド、ビンクリスチン、シクロスポリン、摘脾などが併用されるが、有効性は限られている⁹⁾。近年、B 細胞性リンパ腫に対する抗体療法剤として、抗 CD20 マウスヒトキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブが開発され¹⁰⁾、化学療法との併用による寛解導入療法や維持療法で、B 細胞性腫瘍に対して顕著な治療効果を挙げている¹¹⁾。作用機序として、CD19 陽性細胞の消長と抗 ADAMTS13 抗体、ADAMTS13 活性との相関が報告¹⁵⁾されており、抗体産生 B 細胞の抑制であると考えられる。すなわち、難治性 TTP に対する治療においても、PEx 施行下で即効性に抗体を除去した後に、強力的に抗体産生細胞を排除する目的で従来の免疫抑制療法に加えてリツキシマブを併用することは、今なお 20%の死亡率のある重篤な疾患である TTP の予後を著明に改善すると思われる。また、これまでもリツキシマブを併用し、寛解に至った症例は多数報告されているが、今回の共同研究においてさらなる立証を実現し、難治性 TTP の治療にリツキシマブ併用の有効性を確立し、適応が拡大されることを望む。

【予期される結果】

診断初期の ADAMTS13 インヒビターが 2BU/ml 以上の TTP 患者に、リンパ腫の場合と同じ 1 回量 375mg/m²、1 週間隔で計 4 回の輸注を標準とし、一部の難治例には 8 回まで投与を行う。早期のリツキシマブ投与により、抗体産生が抑制され、早期の寛解が期待できると考

えられる。また、医療経済的にも、表 1 に示すように、PE_x1 回とリツキシマブ 1 回使用はほぼ同等の費用となり⁹⁾、しかも、リツキシマブには、輸血用血液製剤で最も問題とされる感染の危険性が無い。当然リツキシマブが有効であれば、PE_x の回数は減るため、現在大きな問題になっている輸血感染症のリスクを回避し、しかも医療経済的に負担を増さない治療手段として、少なくとも難治例に対しては、積極的に実施されるべき治療と考えられる。

【厚労省適応拡大申請】

急性期に約 20%の致死率を示す疾患である TTP に対する極めて有性の高い治療薬であることを考えると、十分なインフォームドコンセントと、注意深い観察と適切な対応を行えば、使用の障害となるものはないと考えられる。

よって、血漿交換療法と副腎皮質ステロイドの治療に抵抗性の TTP に対して、375mg/m² のリツキシマブの点滴静注を 1 週間以上の間隔で計 4 回、更に ADAMTS13 活性低値が持続する難治例に対しては計 8 回までの使用について、適応拡大を検討していただきたい。

表1 血漿交換施行と、リツキシマブ投与に必要な費用の比較

対象患者例	165cm 60kg Hct30% 男性	
	循環血液量 4800ml 循環血漿量 (V) 3360ml 1.25 循環血漿量 4200ml 体表面積 1.66m ²	
使用量	血漿交換置換量を 1.25 循環血漿量 ⁸⁾ 4200ml Rituximab 使用量は 375/m ² として、625mg	
治療にかかる費用	PEx	5 単位製剤 (450ml) ×10 パック =229610 円+手技量 42000 円=271610 円 若しくは 2 単位製剤(240ml)×18 パック =313452 円+手技量 42000 円=335452 円
	Rituximab	600mg 使用で 252417 円 700mg 使用で 295249 円

文献

- 1) 藤村吉博：ADAMTS13-TMA の診断と血小板輸血の重要指標. 日本血栓止血学会雑誌 17 : 144-164、2006
- 2) Amorosi EL, Ultmann JE:Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of literature. Medicine. 1966; 45: 139-159
- 3) Rock G et al: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. New Engl J Med. 1991; 325:393-397
- 4) Hovinga JA, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2010;115:1500-1511
- 5) 血液製剤の使用にあたって 第4版 東京 じほう 2009
- 6) Allford SL et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anemias. Br J Haematol. 2003; 120: 556-573
- 7) Ayami Isonishi et al. Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting with plasmaexchange in acquired TTP : Characterization of inhibitors and efficient treatment with rituximab ISTH2011 (P-WE-475)
- 8) Scully M et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2011; 118: 1746-1753
- 9) 上田恭典. 血栓性血小板減少性紫斑病と溶血性尿毒症症候群. 日本内科学会雑誌。2009 ; 98 : 77-83
- 10) Reff ME et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood. 1994; 83: 435-445
- 11) Cvetkovic R, Perry CM. Rituximab: A review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. Drugs. 2006; 66: 791-820
- 12) Fakhouri F et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. Blood .2005; 106: 1932-1937

難治性 TTP 患者に対するリツキシマブ適応拡大に向けた前方視的共同研究
臨床第Ⅱ相試験(案)

臨床試験課題

難治性 TTP 患者に対するリツキシマブ適応拡大に向けた前方視的共同研究
研究デザイン

臨床第Ⅱ相試験

目的

難治性 TTP 患者に対するリツキシマブの安全性、有効性、耐受性を確認し、治療方法を確立するとともに、わが国での TTP へのリツキシマブの適応拡大の為の基礎資料とする。

対照患者

ADAMTS13 活性の著減した、後天性 TTP 患者のうち
副腎皮質ホルモン (prednisolone 換算 1 mg/kg/日以上) 併用下に
FFP1-1.5Plasma Volume を置換液とする血漿交換(以下 PEx)をほぼ連日行い
初診時 ADAMTS13 インヒビター 2 BU/ml 以上の場合は PEx x 5 回
それ以外では PEx を 7 回行っても血小板数が 5 万/ μ l 以上を保てない患者。

治療計画

臨床的に TTP と診断された患者について、プロトコール治療を施行する前に、奈良県立医科大学輸血部に検体を送付、ADAMTS13 活性、ADAMTS13 インヒビターを測定

測定結果は速やかに依頼施設に連絡。

対照患者について PEx6 回終了直後にリツキシマブ 375mg/m²を開始、以後、1 週間おきに計 4 回投与する。

4 回終了後、1 週間以上血小板減少が認められず、ADAMTS13 活性低値が続く場合は、さらに 1 週間おき 4 回までの追加を行う。

リツキシマブの投与時間は、リンパ腫の治療に準じる。

(初回 25mg/hr 1 時間、100mg/hr 1 時間 以後 200mg/hr

2 回目以降 100mg/hr 1 時間 以後 200mg/hr)

PEx は、血小板数 10 万/ μ l まで。ほぼ連日施行、血小板数回復後 Taper

特にリツキシマブ施行直後は、PEx の間隔は 24 時間以上空ける。

副腎皮質ホルモンの投与は、血小板数 15 万/ μ l に回復した時点から Taper

主たる評価項目

対照患者における、寛解導入率

(寛解 血小板数 15 万/ μ l に上昇後、4 週間以上 PEx なしに維持)

予定登録数と研究期間

予定登録数 20 例

予定登録期間 1 年

追跡期間 3 年

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
	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、発展すべく、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。欧米を中心とした国際作業部会により ITP の用語の標準化やカイドラインが作成されており、これらとの整合性に関しても議論していく必要あり。

1) 個人調査票の改訂、および疫学研究の継続

ITP に関しての、臨床調査個人票の改訂作業を行なう。特に骨髓穿刺の取り扱いに関しての見直しが課題。骨髓穿刺を行わない症例に関しては、それに代わる一定の診断基準の提示が必要。疫学調査は 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する予定。

2) ITP 治療の参照ガイド作成

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 受容体作動薬も 2011 年に発売され、ITP に関して新たな治療の参照ガイドが必要となっている。従来の治療の参照ガイドを改訂する。さらに、妊娠合併 ITP 治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、標準化が必要であるため、標準化にむけて検討する。

また、医師主導型治験により ITP に対するリツキシマブ投与が進行中であり、本療法の治療上の位置づけに関しても検討する。

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う。

MEMO

個別研究

血栓性素因の分子病態解析

名古屋大学医学部 小嶋哲人

生理的凝固制御因子であるアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) の欠乏は特発性血栓症のリスクファクターとなることが知られている。我々は、昨年度までにこれら凝固制御因子 AT・PC・PS の欠損症が疑われた症例において、それぞれ欠損症を引き起こす原因の遺伝子変異を同定し、さらに各変異分子の発現実験等を通じた欠損症発症の分子病態解析を行ってきた。これらの先天性血栓性素因のすなわち特発性血栓症のリスクファクターとなる AT・PC・PS 遺伝子の変異解析結果は、他者からの日本人症例での報告も合わせてまとめ、現在までの日本人における Thrombophilia Mutation Database として我々の研究室のホームページに掲載し、公表して来た (http://hes.met.nagoya-u.ac.jp/KENSAWEB/labo/blood/bunshi_hp/mutation.html)。

我々は今後 3 年間の本研究班における研究活動として、これら今までの研究成果を踏まえて、従来法 (PCR をもとにした直接塩基配列解析法) による特発性血栓症のリスクファクターとなる凝固関連因子遺伝子の変異同定解析を継続するとともに、従来法では同定不能な症例においても新たな解析法 (MLPA 法など) による変異同定解析を行う。なお、遺伝子解析にあたっては、名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもと、インフォームドコンセントを取得して行う。また、未だ原因同定に至っていない遺伝性血栓症家系における新たな候補遺伝子の変異探索解析を行う。とくに、昨年我々が同定したプロトロンビン遺伝子の変異症例については、組換え蛋白発現実験によるリコンビナント分子を用いた変異型トロンビンの野生型トロンビンとの性状比較 (凝固比活性、AT による不活化能等) についてさらに詳しく解析を行い、本症例における血栓性素因としての分子病態の解明を試みる。さらに、上記症例のような AT 抵抗性を示す症例における血漿検体を用いての AT 抵抗性検出検査法を開発し、特発性血栓症のリスクファクターとなる血栓性素因の原因遺伝子異常の未同定症例を含め、AT 抵抗性病態のスクリーニング検索を進めて行く予定である。

MEMO

特発性血栓症/静脈血栓塞栓症に対する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

窓岩清治*、坂田洋一 (*発表者)

自治医科大学分子病態研究部

本邦における静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法の現状と問題点を把握するために、全国の臨床研修医療機関を対象とした「静脈血栓塞栓症に対するワルファリン使用に関するアンケート調査」や、二次調査として「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。その結果、ワルファリン療法の指標として PT-INR 値が広く用いられ、静脈血栓塞栓症予防ガイドラインに準じた用量調節ワルファリン療法が行われていたものの、PT-INR 値が治療域内と思われる症例において出血イベント (691 例中 8 例) や血栓症再発 (同 17 例) がみられた。このことは、医療機関での測定時と実際のイベント時で PT-INR 値が乖離していたためか、もしくはワルファリンの用量設定自体が適切でない可能性を示唆するものであると考えられた。これらを明らかにするために、簡易型 PT-INR 測定機器 (コアグチェック X S) を導入して、患者自身の測定による詳細な PT-INR 値を測定し、出血および血栓症イベントの関わりを検討することとした。そこで、特発性血栓症/静脈血栓塞栓症に対する日本人に適したワルファリン療法を確立するために、自治医科大学臨床研究倫理審査委員会に「ワルファリン服用患者における PT-INR 自己測定の有効性と安全性についての検討」研究を申請し、承認 (第臨 A10-47 号) を受けた。本臨床試験の概略は、1) 自治医科大学病院血液内科外来における特発性血栓症/静脈血栓塞栓症に対してワルファリン療法を施行している患者を対象に、PT-INR 自己測定の実施が可能かどうか。PT-INR 値を定常的により目標値に近づけられるか。2) PT-INR を週 1 回の間隔で測定することにより、医師の指導下において出血、塞栓のイベントが軽減ないしは抑制することが可能かどうか。3) 本臨床研究 PT-INR 値の自己測定が、ワルファリン療法に起因する合併症の軽減に寄与するか否かを検討することである。これらのエビデンスの蓄積により、ワルファリン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展開したい。

MEMO

1. 大阪大学病院ガイドラインの運用結果

【目的】大阪大学病院では入院患者に対して独自の静脈血栓塞栓症ガイドラインの運用している。その調査結果を報告する。【対象と方法】DVT診断には超音波検査を使用。対象期間は①群：2006年4月から1年間、②群：2010年4月から1年間。それぞれ心臓血管外科に紹介となった患者を対象とした。対象検査総数は①群141例、②群138例である。

【結果】過去4年間肺塞栓症による死亡患者ゼロ。①群：急性中枢型12例(8.5%)、急性末梢型17例(12%)、慢性型33例(23%)。②群：急性中枢型9例(6.5%)、急性末梢型13例(9.4%)、慢性型19例(14%)。男女比はいずれも1:1.5~2。【結語】最近4年間において、検査対象患者数は変化しないものの、急性型と慢性型および中枢型と末梢型が見つかる頻度は、それぞれ減少傾向にある。特に肺血栓塞栓症に結びつく急性中枢型の減少は、院内ガイドラインの目的を達成したものと考えられる。また慢性型の著しい減少は、DVT持ち込み症例の減少を意味しており、大阪大学病院の診療圏におけるDVT発生の減少、つまり診療圏内においてDVTの予防が効果を現わしていることを示唆するものと思われる。

2. 血漿の凍結融解における凝固因子の安定性の検討

血液凝固検査または研究に於いて凍結した血漿を用いることが少なくない。そこで基礎検討として、血漿の凍結・融解における凝固因子の安定性について、凍結する容器容量を一定にし、凍結血漿量における37℃での融解時間による因子変動を観察した。第V因子と第VIII因子のみが溶解時間に伴いその活性値は低下した。また、この低下は予め血漿を緩衝化することによって改善されたことから、因子量を測定する場合は凍結前に血漿の緩衝化が、有用であると思われる。

3. 緊急危険情報

腎機能正常にもかかわらず、直接トロンビン阻害剤（ダビガトランエテキシラートメタンシルホンサン塩酸製剤）服用時にAPTTの延長を認めた症例について報告する。

症例1) 52歳 男性 プラザキサカプセル75mg 2カプセルを1日2回服用
PT%: 45(%), INR: 1.45, aPTT: 54(秒) (正常22-37秒) クレアチニン:
0.76(mg/dl), e-GFR: 84.3(ml/min/1.73m²)

症例2) 72歳 女性 プラザキサカプセル110mg 1カプセルを1日2回服用
PT%: 40(%), INR: 1.56, aPTT: 70(秒) (正常22-37秒) クレアチニン:
1.25(mg/dl), e-GFR: 32.8(ml/min/1.73m²)

ダビガトランはP-450による代謝を受けず、腎臓を介して排出されるため、腎機能の低下は血中濃度が上昇することから、添付文書に記載されている注意点にも「腎障害のある患者あるいは70歳以上の患者については、本剤1回110mg 1日2回投与を考慮する」ことが明記されている。症例1は、腎機能の低下は認められないがaPTT値が延長しており、また、症例2では、腎機能低下と高齢であるため、ダビガトランの投与量を減量していると思われるが、aPTT値は70秒と著明に延長していた。

血栓症（心房細動）に対する本剤投与において、最初の数回はAPTTを測定して異常

値でないことを確認する必要がある。当研究班ないし血栓止血学会の積極介入が必要である。

4. 司法医療水準と医療ガイドラインの乖離

肺塞栓症に関する医療裁判において、肺塞栓症ガイドライン中の弾カストッキングの効果についての誤訳に関連して有責となった一例（大阪地判平 21・9・29、年報医事法学 26）

プロテイン S K196E 変異の血栓症における重要性

国立循環器病研究センター 分子病態部

宮田敏行

プロテイン S K196E 変異の変異 E アレルの静脈血栓塞栓症に対するオッズ比は 4.72 であり、静脈血栓塞栓症に対するリスクであることを、これまでに班研究の成果として報告してきた。本変異は成熟プロテイン S のアミノ末端を 1 と数える番号では K155E 変異となる。またプロテイン S 徳島ともよばれる。本変異は 1993 年に名古屋大学山崎らによりプロテイン S 異常症患者にエクソン 6 の 586A>G 変異として報告されたものである。プロテイン S K196E 変異が静脈血栓塞栓症のリスク変異であるとの報告はこれまでに 3 報あり、複数の独立した研究が本変異と静脈血栓塞栓症の関連を報告している。

本変異は今のところ日本人にしか見つかっておらず、プロテイン S K196E 変異は白人には同定されていない。日本人での本変異の頻度に関して 4 つの報告がある。そのなかでも私達が行った一般住民を対象にした研究が最も大きな研究であり、3,651 人中 66 人がヘテロ接合体であり、ホモ接合体はいなかった。この研究を含めて 4 つの研究の成果をまとめると、日本人 4,319 人中に 77 人のヘテロ接合体が同定されている。このことから変異アレル頻度は 0.89%、すなわち日本人 56 人に 1 人の割合でヘテロ接合体がいることになる。日本人総人口を 1.27 億人とするとホモ接合体は約 1 万人と計算され、多くの日本人が静脈血栓塞栓症のリスクに晒されていると考えられる。しかし、プロテイン S K196E 変異ホモ接合体は、これまでわずか 3 名しか報告されていない。即ち、静脈血栓塞栓症患者約 85 人に 1 人の割合で見いだされている。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と考えられるが、ホモ接合体は稀であるため研究が進んでいないのが現状である。

本研究では、こういったヒト疾患研究の限界を打破するためにマウスモデルを作成し、疾患との関連を解析するものである。

MEMO

造血器悪性腫瘍患者と血栓症発症

固形がん患者では健常人と比較して静脈血栓症（VTE）発症率が高く、固形がん患者では腫瘍死に次ぐ第2位の死因となっている。VTE発症率はがんの種類により異なり、膵臓がん、胃がん、脳腫瘍、卵巣がん、腎臓がん、肺がんなどではVTE発症率が高いことが報告されている。

造血器悪性腫瘍においても固形がんと同様にVTE発症率が高いことが報告されており、白血病患者で5-40%、悪性リンパ腫患者で5-17%、多発性骨髄腫（MM）患者で3-50%、中でもthalidomide、lenalidomide治療を受けたMM症例ではVTE発症率が高いことが報告されている。しかしこれらの報告のほとんどは欧米人のデータであり、また多くはretrospectiveな報告である。我々が慶應義塾大学病院で新規に治療を受けたびまん性大細胞性B細胞リンパ腫患者142例を対象としてretrospectiveに解析した結果では、15例（11%）で症状を有して画像診断により確定されたVTEを発症しており、過去の欧米人を対象とした報告とほぼ同様のVTE発症率であった（2011年、ISTHで発表）。一方でアジア人MM患者thalidomide治療症例におけるVTE発症率は欧米人と比較して低いことも報告されている（Koh, et al. Ann Hematol 2010）。

今後3年間で日本人造血器悪性腫瘍患者におけるVTE発症率および発症の危険因子、VTE発症と薬剤の関連を検討するための研究を計画している。

MEMO