

- 一の臨床応用とその特徴 Geriatr. Med. 50(10), 1171-1174, 2012.
- 5) Fujita J, Miyawaki Y, Suzuki A, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Suzuki N, Matsushita T, Saito H, Kojima T: A possible mechanism for Inv22-related F8 large deletions in severe hemophilia a patients with high responding factor VIII inhibitors. J Thromb Haemost. 10(10), 2099-2107, 2012.
 - 6) Matsushita T, Saito H, Kojima T: The author reply. N Engl J Med. 367, 1069-1070, 2012.
 - 7) 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. 18(5), 506-513, 2012.
 - 8) 小嶋哲人: 新規抗凝固薬の作用機序と特徴 (基礎の立場から) 血栓と循環 20(2), 51-54, 2012.
 - 9) Tanino Y, Chang MY, Wang X, Gill SE, Skerrett S, McGuire JK, Sato S, NikaidoT, Kojima T, Munakata M, Mongovin S, Parks WC, Martin TR, Wight TN, Frevert CW: Syndecan-4 regulates early neutrophil migration and pulmonary inflammation in response to lipopolysaccharide. Am J Respir Cell Mol Biol. 47(2), 196-202, 2012.
 - 10) Mizutani N, Ito H, Hagiwara K, Kobayashi M, Hoshikawa A, Nishida Y, Takagi A, Kojima T, SuzukiM, Osawa Y, Ohnishi K, Daibata M, Murate T: Involvement of KRAS G12A mutation in the IL-2-independent growth of a human T-LGL leukemia cell line, PLT-2. Nagoya J Med Sci. 74(3-4), 261-271, 2012.
 - 11) 奥山恵理子、小嶋哲人: 凝固制御因子の分子異常 医学のあゆみ 242(2), 159-162, 2012.
 - 12) 小嶋哲人: 特集: 新しい経口の抗凝固薬・「～経口抗凝固薬療法の新時代～」血液フロンティア 22(7), 1041-1044, 2012.
 - 13) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Kunishima S, Sakai M, Okamoto K, Matsushita T, Naoe T, Saito H, Kojima K: Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. N Engl J Med. 366, 2390-2396, 2012.
 - 14) 竹下享典、小嶋哲人: 新規経口Xa阻害薬リバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバン Medicina 49(6), 970-975, 2012.
 - 15) Tanaka K, Tamiya-Koizumi K, Hagiwara K, Ito H, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Iwaki S, Fujii S, Nakamura M, Banno Y, Kannagi R, Tsurumi T, Kyogashima M, Murate T: Role of down-regulated neutral ceramidase during all-trans retinoic acid induced neuronal differentiation in SH-SY5Y neuroblastoma cells. J Biochem. 151(6), 611-620, 2012.
 - 16) Ito H, Tanaka K, Hagiwara K, Kobayashi M, Hoshikawa A, Mizutani N, Takagi A, Kojima T, Sobue S, Ichihara M, Suzuki M, Tamiya-Koizumi K, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T: Transcriptional regulation of neutral sphingomyelinase 2 in all-trans retinoic acid-treated human breast

cancer cell line, MCF-7. J Biochem. 151(6), 599-610, 2012.

- 17) 竹下享典、小嶋哲人：トロンビン阻害薬とXa阻害薬ではなにが違うか Mebio 29(4), 70-77, 2012.
- 18) 小嶋哲人：経口Xa阻害薬-新しい抗凝固薬としての特徴Life Style Medicine, 6(1), 2-7, 2012.
- 19) Suzuki A, Nakashima D, Miyawaki Y, Fujita J, Maki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Teranishi M, Matsushita T, Saito H, Kojima T: A novel ENG mutation causing impaired co-translational processing of endoglin associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Thromb Res. 129(5), e200-208, 2012.

2. 学会発表

- 1) Okuyama E, Murata M, Suzuki A, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T : (2P-0248) Up-regulation mechanisms of syndecan-4, a heparan sulfate proteoglycan, expression by TNF- α in human endothelial like EAhy926 cells. 第35回日本分子生物学会年会、福岡、平成24年12月
- 2) Ikesue M, Uede T, Kojima T: (1P-0615) Factor X Deficiency impaired Atherosclerotic Plaque Formation by Reduction of Cellular Cholesterol Absorption. 第35回日本分子生物学会年会、福岡、平成24年12月
- 3) Fujita J, Miyawaki Y, Suzuki A, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Hosaka M, Takagi A, Murate T, Kajiura Y, Suzuki N, Matsushita T, Saito T, Kojima T : (0097) A Possible Mechanism for Inv22-related *F8* Large Deletions in

Severe Hemophilia A Patients with High Responding Factor VIII Inhibitors. VIIth Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Melbourne, Australia 平成24年10月28-31日

- 4) Murata M, Okuyama E, Suzuki A, Miyawaki Y, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Hosaka M, Takagi A, Murate T, Kishimoto, M, Suzuki N, Matsushita T, Saito T, Kojima T: (P122) Molecular Basis of Coagulation Factor IX Gene Abnormalities in 16 Japanese Hemophilia B Patients. VIIth Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Melbourne, Australia 平成24年10月28-31日
- 5) Okuyama E, Murata M, Suzuki A, Miyawaki Y, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T: (P159) NF-kappaB is essential for Syndecan-4 up-regulation by TNF-alpha in Vascular Endothelial-like EAhy926 Cells. VIIth Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Melbourne, Australia 平成24年10月28-31日
- 6) Ito H, Ohmori Y, Mizutani N, Inoue M, Nishida Y, Takagi A, Kojima T, Koizumi K, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Nagata K, Murate T: (PS-2-91) The effect of sphingolipids metabolism enzyme by Resveratrol in leukemia cell lines. 第74回日本血液学会学術集会、京都、平成24年10月19-21日
- 7) Suzuki A, Miyawaki Y, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T: (OS-3-88) Immunosuppressant IMP dehydrogenase

inhibitors up-regulated coagulation factor VII mRNA. 第 74 回日本血液学会学術集会、京都、平成 24 年 10 月 19-21 日

- 8) Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Miyawaki Y, Suzuki A, Takagi A, Murate T, Saito T, Kojima T : (PS-2-280) Molecular mechanisms of syndecan-4 upregulation by TNF- α in the endothelial-like EAhy926 cells 第 74 回日本血液学会学術集会、京都、平成 24 年 10 月 19-21 日
- 9) 加藤衣央、安藤裕実、高木夕希、奥山恵理子、村田 萌、鈴木敦夫、高木 明、村手 隆、松下 正、中島忠亮、小嶋哲人 : 先天性アンチトロンビン欠損症 3 症例の *SERPINC1* 遺伝子解析 第 13 回日本検査血液検査血液学会学術集会、高槻、平成 24 年 7 月 28-29 日
- 10) 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 : 静脈血栓塞栓症リスク・アンチトロンビン抵抗性とそのスクリーニング検査法 第 34 回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成 24 年 6 月 7-9 日
- 11) 長橋ことみ、岩城孝行、宮脇由理、鈴木敦夫、小林隆夫、高松純樹、松下 正、梅村和夫、浦野哲盟、小嶋哲人、寺尾俊彦、金山尚裕 : PAI-1 欠損症患者の半生 第 34 回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成 24 年 6 月 7-9 日
- 12) 鈴木敦夫、宮脇由理、奥山恵理子、村田萌、高木 明、村手 隆、林磨由子、鈴木明伸、山本晃士、松下 正、齋藤英彦、小嶋哲人 : 抗ウイルス剤リバビリンは血液凝固第 VII 因子の申請 mRNA 合成を促進する 第 34 回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成 24 年 6 月 7-9 日

- 13) 奥山恵理子、村田 萌、宮脇由理、鈴木敦夫、高木 明、村手 隆、鈴木明伸、勝見 章、松下 正、小嶋哲人 : 血管内皮へパラシラン硫酸プロテオグリカン・syndecan-4 (ryudocan) の炎症時発現増強機構 第 34 回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成 24 年 6 月 7-9 日
- 14) 村田 萌、奥山恵理子、宮脇由理、鈴木敦夫、藤森祐多、山田貴之、高木 明、村手 隆、鈴木明伸、勝見 章、松下 正、小嶋哲人 : 名古屋大学における血友病 B の血液凝固第 IX 因子遺伝子解析 第 34 回日本血栓止血学会学術集会、東京、平成 24 年 6 月 7-9 日

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。

図1 症例2、3のMLPA解析

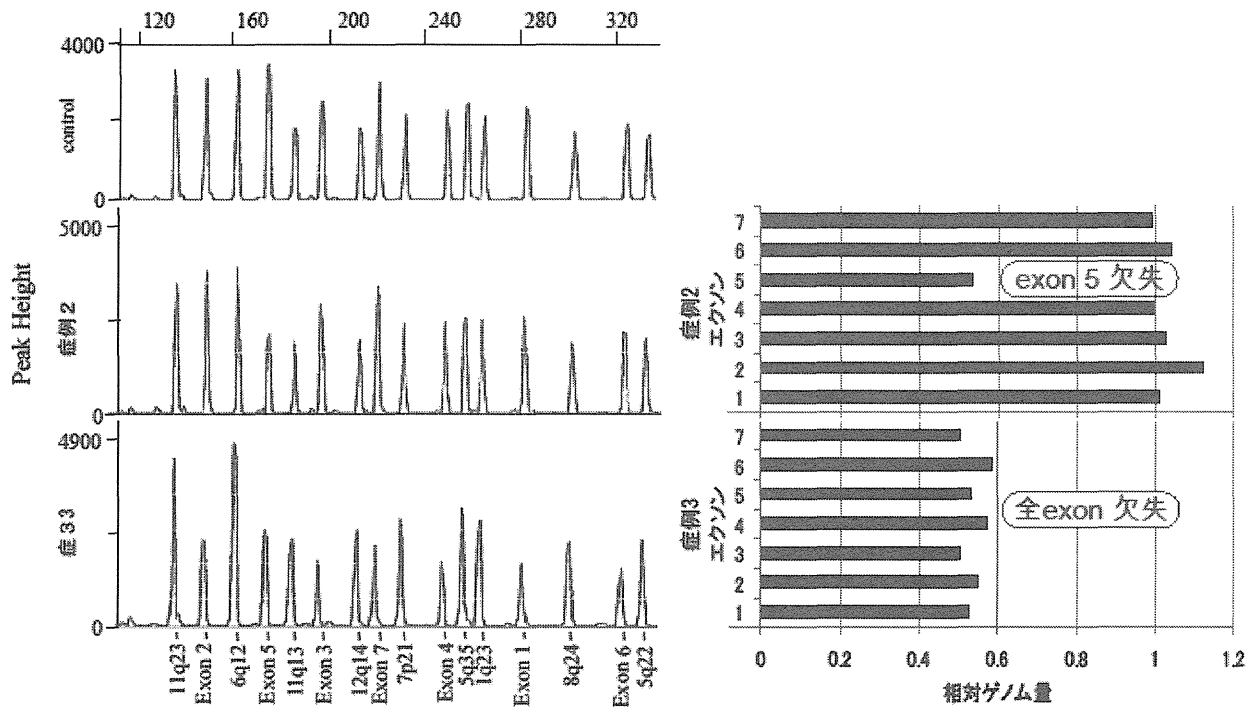


図2 症例2のLong PCR. 塩基配列解析

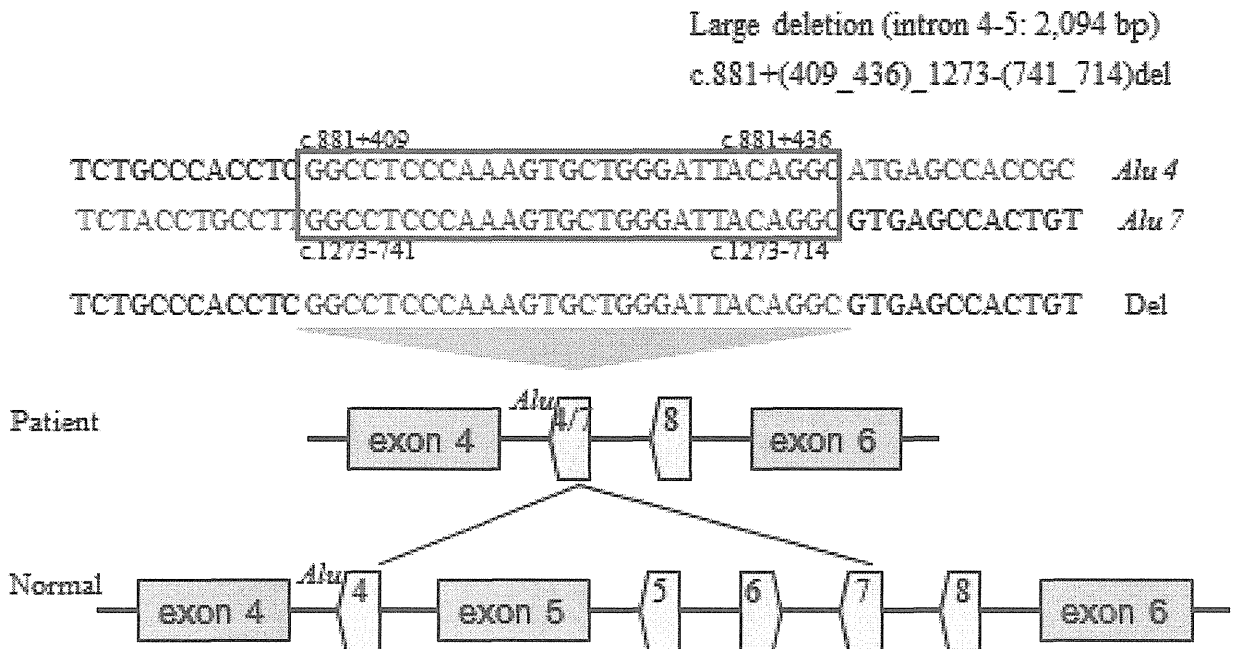
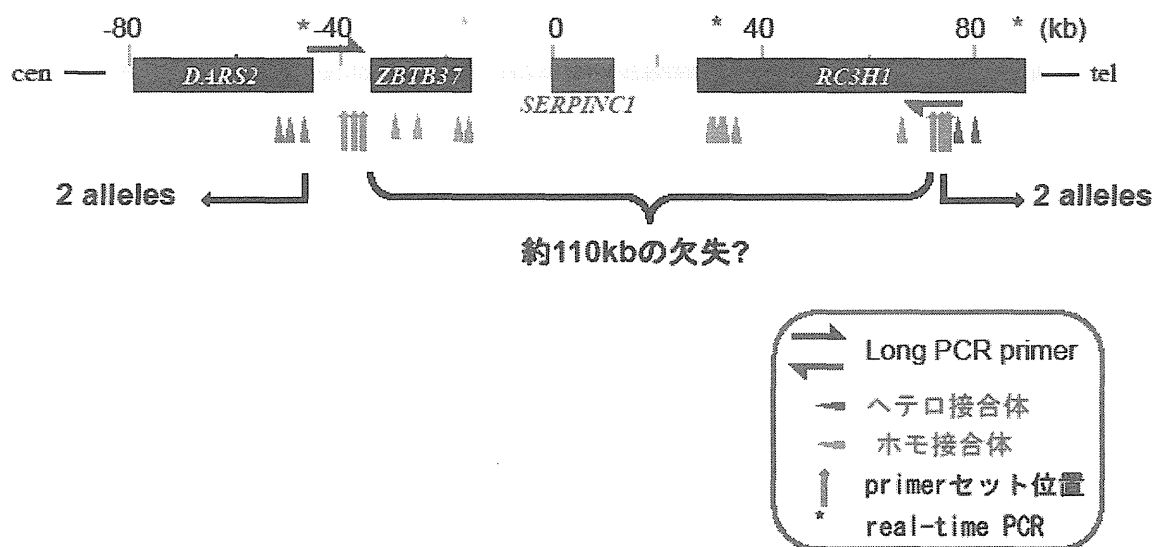


図3 症例3の欠失領域解析



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

分担研究者 坂田洋一 (自治医科大学医学部分子病態研究部 教授)

研究協力者 窓岩清治 (自治医科大学医学部分子病態研究部 講師)

研究要旨：本研究（自治医科大学臨床研究倫理審査委員会承認 第臨 A10-47 号）は、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の確立を主目的とするものである。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、医療機関での PT-INR 測定の後、PT-INR 簡易測定装置を用いた自己測定を実施することにより、1) PT-INR 自己測定が安全に実施できるか、2) PT-INR 値を定常的により予め設定された目標値に近づけられるか、3) 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否か、4) 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について検討した。平成 25 年 1 月 18 日の時点で 17 例を登録し、離脱 2 例を除く 15 例（男/女=5 例/10 例、年齢 44.4±11.2 歳）を解析した。その結果、自己測定 PT-INR 値と医療機関測定 PT-INR 値との間には $y=0.940x+0.141$, $R^2=0.893$, $p<0.001$ 、Bland-Altman プロットによる両測定値の差が -0.08 ± 0.28 と良好な相関が認められた。自己測定実施期間 (273.7±91.5 日)において、手技に伴う合併症や出血および血栓症イベントの再発はみられなかった。ワルファリン療法を施行している特発性血栓症/静脈血栓塞栓症の日本人患者における PT-INR の自己測定は、安全で有効な手法であると考えられた。

A. 研究目的

我々は本研究班において、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療法に関する全国実態個別調査」を行ない、本邦における特発性血栓症/静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法の現状と問題点を明らかにしてきた。すなわち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を実施しているにも関わらず、半数の医療機関で出血イベントを、また約 30%の医療機関で血栓症の再発症例を経験していた。このことは血栓症再発予防を目的としたワルファリンの用量設定が適切でない、あるいは

患者の医療機関受診時とイベント発症時での PT-INR 値が乖離している可能性を示唆するものであると考えられる。

本研究は、昨年度より継続する臨床研究であり、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、1) PT-INR 自己測定の実施が可能か否か（特に患者自身の測定に際しての安全な手技の確立）、2) 自己測定された PT-INR 値と医療機関での PT-INR 値との差異の解析、3) 血栓症および出血性イ

ベント発症時の患者自己測定による PT-INR との関連性の有無、4) PT-INR 値の自己測定が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否か検討することを目的とする。なお本研究は、自治医科大学臨床研究倫理審査委員会承認研究である（第臨 A10-47号）。

B. 研究方法

a. 対象患者：特発性血栓症/静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺動脈血栓塞栓症）で血栓塞栓症の予防目的でワルファリン療法を行っている自治医科大学附属病院血液内科外来通院患者で、20歳から80歳未満までのもので性別は問わない。患者は、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺動脈血栓塞栓症）、抗リン脂質抗体症候群、およびアンチトロンビン III、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症などの先天性血栓性素因のいずれかを有するものとする。

b. PT-INR の測定とその管理域：

PT-INR 自己測定群：1週間に1度の自己測定による確認を、登録開始日から6ヶ月間実施する。自己測定は、異常値を確認した場合に連絡がとれるように、平日8時から16時までの時間帯に行なう。

また、外来受診（1回/月（適宜増減））時に、本学附属病院内科外来において PT-INR 値の測定を実施する。患者自身による PT-INR 簡易測定装置（CoaguCheckXS）を用いた自己測定に際しては、担当医師および専門看護師から十分な説明および教育を行い、担当医により安全に実施できることが確認された後に開始する。

対照群（中央検査部のみでの PT-INR 測定群）：自治医科大学附属病院血液内科外来受診時（1回/1-2ヶ月に、本学附属病院内科

外来において PT-INR 値の測定を実施する。

c. ワルファリン療法の PT-INR 目標治療域の設定

特発性血栓症/静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺動脈血栓塞栓症）では PT-INR 1.5-2.5 とする。さらに血栓性素因を有する患者のうち、抗リン脂質抗体症候群患者では PT-INR 2.0-3.5 とする。

C. 研究結果

平成25年1月31日の時点で17例（男性6例/女性11例、平均年齢44.8±10.6歳）が登録された（表1）。基礎疾患は、肺血栓塞栓症4例、下肢深部静脈血栓症3例、上腸間膜静脈および門脈血栓症2例、その他

症例数	17例
男性/女性	6例/11例
平均年齢	44.8 ± 10.6 歳(31-65)
ワルファリン療法施行期間	3.9 ± 2.8 年 (0.4-7.3)
基礎疾患	
PTE/DVT	2例 (15.4%)
DVT	3例 (23.1%)
PTE	2例 (15.4%)
SMV-portal thrombosis	2例 (15.4%)
その他	2例 (30.8%)
血栓性素因	
PS/PC/AT-III欠乏	4例 (30.8%)
抗リン脂質抗体症候群	4例 (30.8%)
悪性腫瘍	2例 (15.4%)
併用薬	
アスピリン	4例 (30.8%)
ジビリダモール	1例 (7.7%)
PT-INR目標値	
1.2-1.8	2例 (11.7%)
1.5-2.5	13例 (76.4%)
2.5-3.5	2例 (11.7%)

4例

表1. PT-INR 自己測定対象患者

であり、プロテイン S 欠乏症、プロテイン C 欠乏症およびアンチトロンビン III 欠乏症などの先天性血栓性素因を有する症例が3例、抗リン脂質抗体症候群が4例であった。抗血小板薬としてアスピリン併用患者が4例でいずれも抗リン脂質抗体症候群を血栓性素因に有する症例であった。

ワルファリン療法の PT-INR 目標治療域は13例が1.5-2.5であり、抗リン脂質抗体

症候群の2例で目標治療域が2.0-3.5に設定されていた。自己測定を導入に際してのトレーニング時において、2名の患者が自己穿刺に対する恐怖感等の理由により臨床研究から離脱した(図1)。

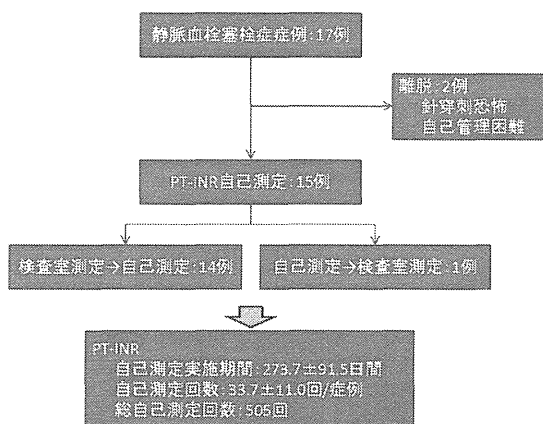


図1. PT-INR 自己測定実施患者の実施概要

PT-INR 自己測定開始前6ヶ月間における中央検査部でのPT-INR 値は、15例中6例で複数回以上目標治療域を下回っており、2例において1回以上目標値領域を超えていた。

個々の症例解析において、PT-INR 値が目標値領域内にあるものの、自己測定ごとにPT-INR 値が0.5-1.0の範囲内で変動したが、自己測定を重ねるごとにその変動範囲は徐々に収束していった。

外来受診時当日の自己測定 PT-INR 値と中央検査部測定値とは極めて高い相関関係 ($r=0.945$) がみられ(図2)、Bland-Altman プロット解析においても平均 PT-INR が1.5-3.5内

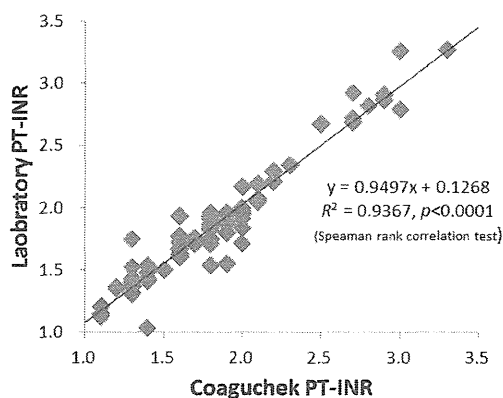


図2. 自己測定と外来受診時PT-INR 値

での両測定値の乖離値が 0.04 ± 0.13 と軽微であった。

外来受診測定期間における Time in therapeutic range(TTR)が $66.5 \pm 32.2\%$ であったのに対して、自己測定期間におけるTTR が $84.4 \pm 14.2\%$ と有意に高値 ($p=0.0392$)であった(図3)。

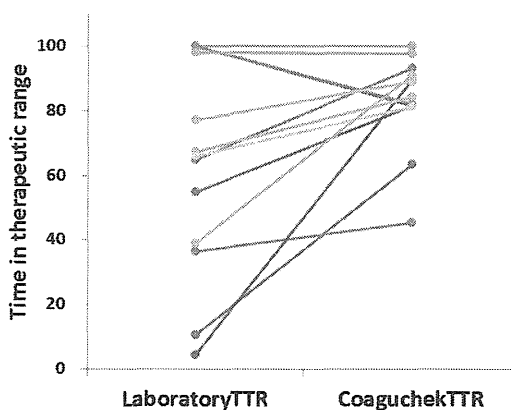


図3. 外来受診時と自己測定における TTR の比較

患者自身による自己測定実施期間において、血栓塞栓症再発や出血性イベントはみられなかった。一方で採血手技の不慣れによる測定困難例がみられたが再教育により適切な手技を獲得することが可能であった(表2)。

自己測定に関連する副作用	
穿刺部出血	1例
穿刺部感染	0例
穿刺部皮膚硬化	1例
Coaguchek測定不能	6例
静脈血栓塞栓症再発	0例
出血性合併症	0例
PT-INR目標値からの逸脱	1例

表2. PT-INR 自己測定施行中の副作用

D. 考察

自治医科大学附属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による抗凝固療法を施行している患者を対象に、その有効性と安全性を確立するための臨床研究を実施した。PT-INR 自己測定の導入時に針穿刺手技の恐怖感に起因する離脱症例に対しては、患者の理解度や受け入れ状態に応じたきめ細かいプログラムを確立する必要があった。またPT-INR 自己測定開始後1、2ヶ月以内において、採血手技の不慣れによる測定困難例や、反復穿刺による皮膚硬化例がみられており、自己測定開始後の再教育も重要であろう。しかしながらPT-INR 自己測定により患者自身が客観的データを得ることができることは、ワルファリン服用の動機付けに極めて有用であり、本研究において中途の離脱例が存在しなかったことは注目すべきであろう。

個々の症例解析において測定ごとにPT-INR 値が0.5-1.0の範囲内で変動したが、自己測定を反復するにつれてその変動範囲は徐々に収束していった。本研究では患者自身がワルファリン服用量を測定値の応じた調節を行うことができないものの、主治医が患者の記録した測定記録を元にワルファリン服用量を積極的に調節した結果と捉

えることができる。このことは、PT-INR 自己測定の有用性が見出されただけでなく、患者自身による自己測定と測定結果に基づくワルファリン服用量調節の臨床研究に繋がるものと考えられる。

外来受診時当日の自己測定 PT-INR 値と中央検査部測定値とは極めて高い相関関係がみられており、特発性血栓症/静脈血栓塞栓症を対象とした本臨床研究においても自己測定のデータの正確性を検証できたものと考えられる。またワルファリン療法の効果の指標のひとつである TTR が、PT-INR 外来測定群に対して自己測定群で有意に高値であった。このことは前述したように、PT-INR 自己測定が患者のワルファリン服用の動機付けや、主治医のワルファリン調節判断の指標に有用な情報をもたらすことを意味しており、本疾患を対象とした日常臨床への応用が期待できる。

本研究の研究期間中において血栓症再発や出血合併症症例を認めなかった。PT-INR 自己測定がこれらの合併症の予防に繋がるか否かの検討は、本研究で実施された症例数では必ずしも充分とはいえず、全国規模での臨床研究を行いエビデンスを蓄積する必要がある。今後さらなる臨床研究の展開により、ワルファリン療法の最も重要な副作用である出血予防ガイドラインの作成へと進める予定である。

E. 結論

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、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の施行患者を対象とした PT-INR 自己測定に関する臨床研究を行い、その安全性と有効性が検証された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 原著論文

- 1) Mimuro J, Mizukami H, Hishikawa S, Ikemoto T, Ishiwata A, Sakata A, Ohmori T, Madoiwa S, Ono F, Ozawa K, Sakata Y.: Minimizing the inhibitory effect of neutralizing antibody for efficient gene expression in the liver with adeno-associated virus 8 vectors. *Mol Ther.* 2012 Dec 18. doi: 10.1038/mt.2012.258.
- 2) Makino N, Madoiwa S, Ohmori T, Katoh K, Ookawara S, Kanazawa T, Matsuo O, Ichikawa M, Mimuro J, Ichimura K, Sakata Y. :Tissue plasminogen activator deficiency promotes early phase regeneration in the olfactory epithelium after bulbectomy. *Int Forum Allergy Rhinol.* Nov 28. doi: 10.1002/alr.21124.
- 3) Kashiwakura Y, Mimuro J, Onishi A, Iwamoto M, Madoiwa S, Fuchimoto D, Suzuki S, Suzuki M, Sembon S, Ishiwata A, Yasumoto A, Sakata A, Ohmori T, Hashimoto M, Yazaki S, Sakata Y.: Porcine model of hemophilia a. *PLoS One.* 7(11):e49450. 2012.
- 4) Makino, N., Ookawara, S., Madoiwa, S., Ohta, Y., Ishikawa, T., Katho, K., Takigami, S., Kanazawa, T., Matsuo, O., Ichikawa, M., Mimuro, J., Sakata, Y., Ichimura, K. :Morphological assessment of the luminal surface of olfactory epithelium in mice deficient in tissue plasminogen activator following bulbectomy. *The Journal of Laryngology & Otology.* 126 (11) 1114-1120. 2012. Nov.
- 5) Hosoya, Y., Matsumura, M., Madoiwa, S., Zuiki, T., Matsumoto, S., Nunomiya, S., Lefor, A., Sata, N., Yasuda, Y. : Acquired hemophilia A caused by factor VIII inhibitors: report of a case. *Surg Today.* 2012 Aug 14. [Epub ahead of print]
- 6) Suzuki, S., Iwamoto, M., Saito, Y., Fuchimoto, D., Sembon, S., Suzuki, M., Mikawa, S., Hashimoto, M., Aoki, Y., Najima, Y., Takagi, S., Suzuki, N., Suzuki, E., Kubo, M., Mimuro, J., Kashiwakura, Y., Madoiwa, S., Sakata, Y. Perry, AC., Ishikawa, F., Onishi, A. : Il2rg gene-targeted severe combined immunodeficiency pigs. *Cell Stem Cell.* 14:10(6):753-8. 2012 Jun.
- 7) Kashiwakura, Y., Ohmori, T., Mimuro, J., Yasumoto, A., Ishiwata, A., Sakata, A., Madoiwa, S., Inoue, M., Hasegawa, M., Ozawa, K., Sakata, Y. : Intra-articular injection of mesenchymal stem cells expressing coagulation factor ameliorates hemophilic arthropathy in factor VIII-deficient mice. *J Thromb Haemost.* 10(9):1802-1813. 2012 Sep.
- 8) Norimatsu, Y., Ohmori, T., Kimura, A., Madoiwa, S., Mimuro, J., Seichi, A., Yatomi, Y., Hoshino, Y., Sakata,

- Y.: FTY720 improves functional recovery after spinal cord injury by primarily nonimmunomodulatory mechanisms. *Am J Pathol.* 180(4):1625-1635. 2012 Apr.
- 9) Ohmori, T., Yano, Y., Sakata, A., Ikemoto, T., Shimpo, M., Madoiwa, S., Katsuki, T., Mimuro, J., Shimada, K., Kario, K., Sakata, Y.: Lack of association between serum paraoxonase-1 activity and residual platelet aggregation during dual anti-platelet therapy. *Thromb Res.* 129(4):e36-40. 2012 Apr.
- 10) Madoiwa, S., Kobayashi, E., Kashiwakura, Y., Sakata, A., Yasumoto, A., Ohmori, T., Mimuro, J., Sakata, Y.: Immune response against serial infusion of factor VIII antigen through an implantable venous-access device system in haemophilia A mice. *Haemophilia.* 18(3):e323-30. 2012 May.
- 11) 窓岩清治: PT-INRのポイントオブケア検査. *日本血栓止血学会誌* 23(6): 580-584, 2012.
2. 学会発表
- 1) 窓岩清治: Development of novel strategies for prevention of inhibitor formation in hemophilia
- 2) The 9th Nikko International Symposium 2012 Understanding Complex Network Systems in Disease Biology 2012. 10/12 (栃木)
- 3) 窓岩清治: 凝固線溶系データを読み解く (Morning Discussion) 第74回日本血液学会学術集会 2012. 10/19-21 京都 (10/20 発表)
- 4) 柏倉裕志、大森 司、坂田飛鳥、窓岩清治、井上 誠、長谷川 護、三室 淳、坂田洋一: 人工多能性幹細胞を用いた新規血友病治療法に対する基礎的検討 第74回日本血液学会学術集会 2012. 10/19-21 京都 (10/20 発表)
- 5) 窓岩清治、坂田飛鳥、柏倉裕志、大森 司、三室 淳、坂田洋一: A role of plasminogen activator-plasmin system for the immune in murine hemophilia A 第74回日本血液学会学術集会 2012. 10/19-21 京都 (10/20 発表)
- 6) 水上浩明、三室 淳、塚原智典、卜部匡司、久米晃浩、大森 司、窓岩清治、坂田洋一、小澤敬也: Dose-response relationship of factor IX expression in non-human primates using AAV8-based vector 第74回日本血液学会学術集会 2012. 10/19-21 京都 (10/20 発表)
- 7) 坂田飛鳥、大森 司、窓岩清治、三室 淳、坂田洋一: Paxillin negatively regulates integrin signaling pathways in mouse platelets 第74回日本血液学会学術集会 2012. 10/19-21 京都 (10/20 発表)
- 8) 小山寛介、窓岩清治、坂田飛鳥、大森 司、三室 淳、坂田洋一.: 敗血症性DICにおける血小板減少の予測因子としての凝固・線溶系マーカーの評価 第34回日本血栓止血学会学術集会 2012. 6/7-9 東京 (6/9 発表)
- 9) 窓岩清治、小林英司、坂田飛鳥、柏倉裕志、大森 司、三室 淳、坂田洋一.: 第FVIII因子感作血友病Aマウスにおけるマイクロボードを用いた連続的抗原投与モデルの構築

- 10) 第 34 回日本血栓止血学会学術集会
2012. 6/7-9 東京 (6/9 発表)
- 11) 柏倉裕志, 大森 司, 三室 淳, 安
本篤史, 石渡 彰, 坂田飛鳥, 窓岩
清治, 井上 誠, 長谷川 護, 小澤
敬也, 坂田洋一. :FVIII 遺伝子導入
MSC の関節内移植は血友病 A マウスの
血友病性関節症を改善する 第 34 回
日本血栓止血学会学術集会
2012. 6/7-9 東京 (6/9 発表)
- 12) 大森 司, 矢野裕一郎, 坂田飛鳥,
池本智一, 新保昌久, 窓岩清治, 勝
木孝明, 三室 淳, 島田和幸, 苅尾
七臣, 坂田洋一. :血清パラオキシナ
ーゼ活性は抗血小板薬投与下の凝集
能と関連しない 第 34 回日本血栓止
血学会学術集会 2012. 6/7-9 東京
(6/9 発表)
- 13) 小山寛介, 窓岩清治, 坂田飛鳥, 大
森 司, 三室 淳, 坂田洋. :敗血症
性 DIC-下部消化器官穿孔における凝
固障害の特徴- 第 34 回日本血栓止
血学会学術集会 2012. 6/7-9 東京
(6/9 発表)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特記事項なし。

非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析に関する研究

研究分担者 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 本田繁則 国立循環器病研究センター 分子病態部 室長
研究協力者 Fan Xinping 国立循環器病研究センター 分子病態部 研究員
研究分担者 和田英夫 三重大学 医学部臨床検査医学 准教授
研究分担者 藤村吉博 奈良県立医科大学 輸血部 教授

研究要旨

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)を示す10例の患者を対象に、補体調節因子の遺伝子解析を行い、8例にまれな7つのミスセンス変異を同定した。このうち3つの変異はこれまでにaHUS患者にみられており、aHUSの発症に関連すると考えられた。なかでも、CFH, R1215Q変異とC3, I1157T変異をもつ患者は予後が不良である傾向が認められた。aHUSの予後と遺伝子変異の関係を明らかにするため、今後、更に解析症例数を増やす必要があると考えられた。

A. 研究目的

溶血性尿毒症症候群(HUS)は、腎臓小細動脈ならびに糸球体毛細血管の微小血管障害を原因とする血小板数減少、溶血性貧血、急性腎不全を示す疾患である。HUSは大腸菌O157などの感染による志賀毒素での下痢を伴う典型例と、補体制御因子の遺伝子変異により補体系が内皮細胞を攻撃した結果生じる非典型例に分類される。aHUSの発症は、補体調節因子であるCFH, MCP, CFI, THBD遺伝子の機能消失型変異、もしくは補体因子であるC3とCFB遺伝子の機能亢進型変異が原因となる。これまで欧米を中心にaHUSの遺伝子解析が行われてきたが、本邦での解析例は少ない。本研究では、奈良県立医科大学に集積している細小血管障害症のうち、血小板数減少、溶血性貧血、急性腎不全を示すaHUSを発症した9家系10名の患者を対象に、補体制御遺伝子および補体遺

伝子の塩基配列解析を行い、aHUSと遺伝子変異の関連を検討した。

B. 研究方法

aHUSと診断された10名の患者とその家系構成員の末梢血からDNAを調製し、補体調節因子(CFH, MCP, CFI, THBD)および補体因子(C3, CFB)のタンパク質をコードする領域の塩基配列解析、およびCFH遺伝子近傍のRegulators of Complement Activation(RCA)領域の遺伝子欠失の有無の解析を行った。同定された変異は、RFLP法を用いて家系構成員に確認した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立循環器病研究センターおよび奈良県立医科大学の倫理審査委員会での研究計画の承認を受けたうえで行った。研究参加者から書面でのインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

10名の患者の6候補遺伝子の塩基配列解析により、17個のミスセンス変異を同定した。このうち、10変異（CFH, V62I変異, Y402H変異, V837I変異, E936D変異, MCP, S13F変異, CFI, R201S変異, R406H変異, CFB, R32Q変異, R32W変異, THBD, A473V変異）は頻度が高く原因変異ではないと判断した。8名の患者に見られた下記に示すまれな7つのミスセンス変異を原因変異と考えた。このうち3つの変異はこれまでにaHUS患者にみられており、aHUSの発症に強く関連すると考えられた。4つの変異は新規変異であった。残る2名の患者には原因と思われる変異を見いだせなかった。RCA領域の欠失は患者には同定しなかった。

CFH, R1215Q変異

C3, R425C変異（新規）、S562L変異（新規）、I1157T変異

MCP, Y189D変異、A359V変異（新規）

THBD, T500M変異（新規）

D. 考察

C3, I1157T変異をもつ1家系は親子でaHUSを示し、遺伝子変異と疾患の関連が見られたが、それ以外の6家系では変異を保有する両親にaHUS症状が見られない。CFH, R1215Q変異は2011年信州大学がaHUS患者3名（2家系）に報告した変異である。私達の研究と合わせると、本邦のaHUS患者5名（4家系）が保有者になる。本変異はHUS/TTP国際登録研究（2名）や米国（7名）で既に報告されている。C3, I1157T変異はaHUS患者3名（2家系）に同定したが、本邦では初めての

報告になるが、米国（1名）などでは既に報告されている。MCP, Y189D変異は2006年にフランスのaHUS患者120名の遺伝子解析で3名（うち2名は同一家系）に見いだされたが、本邦では初めての報告になる。私達の研究から、日本人aHUSには、CFH, R1215Q変異とC3, I1157T変異の頻度が高い可能性が考えられた。両変異の迅速な判定には、私達が用いたRFLP法が有用かもしれない。6遺伝子（エクソン数：110個）の塩基配列を解析すると幾つかのミスセンス変異が同定される。したがって、本研究で初めて同定された4つの新規ミスセンス変異の意義は、慎重に検討する必要があると考える。

CFH, R1215Q変異は2名のaHUS患者に同定された。両名とも腎不全を示し、1名は腎移植を行ったが3週後にaHUSを再発した。CFHは肝臓で合成されるので、腎移植後でもCFH変異体が合成され補体系が移植腎を攻撃したと考えられた。C3, I1157T変異は2家系3名の患者に同定された。このうち、同一家系の親子例は両名ともに腎不全を示したものの、1名のaHUS患者は寛解となった。C3, R425C変異（新規）もしくはC3, S562L変異（新規）をもつヘテロ接合体aHUS患者2名、および、MCP, Y189D変異とA359V変異（新規）を複合ヘテロ接合体として有するaHUS患者1名は、いずれもaHUSは寛解した。このように、ミスセンス変異を保有していてもaHUSの予後が大きく異なる例があった。今後、更に解析症例を増やし、aHUSの予後と遺伝子変異に関する情報を収集することが重要であると考えられた。

E. 結論

10例のaHUS患者を対象に、補体因子およびその調節因子の6遺伝子の塩基再配列解析を行い、8例にまれなミスセンス変異を同定した。aHUSの予後と遺伝子変異の関係を解析し、CFH, R1215Q変異とC3, I1157T変異をもつ患者は予後が不良である傾向が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kita T, Banno F, Yanamoto H, Nakajo Y, Iihara K, Miyata T: Large infarct and high mortality by cerebral ischemia in mice carrying the factor V Leiden mutation. *J Thromb Haemost*, 10(7), 1453-1455, 2012.
- 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*, 18(5), 506-513, 2012.
- 3) Shin Y, Akiyama M, Kokame K, Soejima K, Miyata T: Binding of von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS13 to Lys-plasmin(ogen). *J Biochem*, 152(3), 251-258, 2012.
- 4) Fujioka M, Nakano T, Hayakawa K, Irie K, Akitake Y, Sakamoto Y, Mishima K, Muroi C, Yonekawa Y, Banno F, Kokame K, Miyata T, Nishio K, Okuchi K, Iwasaki K, Fujiwara M, Siesjö BK: ADAMTS13 gene deletion enhances plasma high-mobility group box1 elevation and neuroinflammation in brain ischemia-reperfusion injury. *Neurol Sci*, 33(5), 1107-1115, 2012.
- 5) Doi M, Matsui H, Takeda Y, Saito Y, Takeda M, Matsunari Y, Nishio K, Shima M, Banno F, Akiyama M, Kokame K, Miyata T, Sugimoto M: ADAMTS13 safeguards the myocardium in a mouse model of acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*, 108(6), 1236-1238, 2012 .
- 6) Fan Xinping, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y: Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol*, 54(2), 238-246, 2013.
- 7) 宮田敏行「遺伝子多型と抗凝固・抗血小板薬」*Modern Physician* 第32巻、第6号、749-752頁、2012
- 8) 宮田敏行、松本雅則「von Willebrand

- 因子と ADAMTS13」内科、第 110 巻、第 1 号、87-90 頁、2012
- 9) 宮田敏行、長束一行「抗血栓薬に対する遺伝子多型の影響」月刊薬事、第 54 巻、第 7 号、71-75 頁、2012
 - 10) 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、第 53 巻、第 7 号、672-679 頁、2012
 - 11) 小亀浩市、宮田敏行「小胞体ストレスと循環器疾患」生体の科学、第 63 巻、第 5 号、390-391 頁、2012
 - 12) 秋山正志、平井秀憲、宮田敏行「プラスミノゲンの立体構造」日本血栓止血学会誌、第 23 巻、第 5 号、516-519 頁、2012
 - 13) 宮田敏行、樋口由佳「血栓の病理と病態」Vascular Lab、第 9 巻、第 6 号、70-73 頁、2012
 - 14) 杉本充彦、土井政明、松井英人、宮田敏行「マウス急性心筋梗塞モデルにおける ADAMTS13 の心筋保護作用」日本血栓止血学会誌、第 23 巻、第 6 号、590-593 頁、2012
 - 15) 西村 仁、平井秀憲、宮田敏行「凝固 XI 因子の構造と機能」日本血栓止血学会誌、第 23 巻、第 6 号、594-598 頁、2012
2. 学会発表
- 1) Xinping Fan, Shigenori Honda, Toshiyuki Miyata, Yoko Yoshida, Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto, Fumihiko Nakamura, Ryousuke Hiwa, Yugo Sawada, Yoshihiro Fujimura, “Establishment of a comprehensive approach to genetic analysis in patients with aHUS” 第34回日本血栓止血学会学術集会、2012年6月7日-9日、東京都
 - 2) 吉田瑤子、藤村吉博、松本雅則、早川正樹、範新萍、宮田敏行、「本邦における atypical HUS (aHUS) の患者登録と病態解析の状況」、第 34 回日本血栓止血学会学術集会、2012 年 6 月 7 日-9 日、東京都
 - 3) 範新萍、本田繁則、宮田敏行、吉田瑤子、沢田勇吾、服部元史、日和良介、中村文彦、藤丸季可、岩田直之、上村治、松隈英治、会沢佳昭、原田浩、石川英二、和田英夫、松本雅則、芦田明、南学正臣、藤村吉博、「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者10名の遺伝子解析」、第49回補体シンポジウム、2012年8月24-25日、大阪市
 - 4) 藤村吉博、吉田瑤子、松本雅則、範新萍、本田繁則、宮田敏行、「本邦でのaHUS患者のdiagnostic pathwayと登録状況」、ミニシンポジウム、抗補体薬と疾患、可能性と問題点、第49回補体シンポジウム、2012年8月24-25日、大阪市
 - 5) 原田 浩、吉田瑤子、松本雅則、會澤佳昭、萍範新、宮田敏行、藤村吉博、「D-HUSを原疾患とする生体腎移植への適応精査の必要性-補体調節因子の測定を行った1症例の経験」、第48回日本移植学会総会、2012年9月20-22日、名古屋市
 - 6) 範新萍、本田繁則、宮田敏行、吉田瑤子、松本雅則、藤村吉博、沢田勇

- 吾、服部元史、久永修一、日和良介、中村文彦、藤丸季可、岩田直之、上村治、松隈英治、芦田明、南学正臣、「非定型溶血性尿毒症症候群を発症した日本人 5 例の遺伝子解析、Genetic analysis of five Japanese patients with aHUS」, 第 74 回日本血液学会学術集会、2012 年 10 月 19-21 日、京都市
- 7) 坂野史明、喜多俊行、柳本広二、小亀浩市、宮田敏行、「プロテイン S 徳島 (K196E) 変異がマウスの肺塞栓症および虚血性脳梗塞に及ぼす影響」、第 74 回日本血液学会学術集会、2012 年 10 月 19-21 日、京都市
- 8) 宮田敏行、「血栓形成の分子機構」、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012、シンポジウム：血液適合性バイオマテリアル、2012 年 11 月 27 日、仙台市
- 9) 宮田敏行、範新萍、吉田瑤子、本田繁則、松本雅則、沢田勇吾、服部元史、久永修一、日和良介、中村文彦、友森麻衣子、宮河真一郎、藤丸季可、山田浩、澤井俊宏、池田勇八、岩田直之、上村治、松隈英治、会沢佳昭、原田浩、和田英夫、石川英二、芦田明、南学正臣、藤村吉博、「非典型溶血性尿毒症症候群の遺伝的背景」、第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月 14-16 日、福岡市
- 10) 坂野史明、喜多俊行、柳本広二、小亀浩市、宮田敏行、「日本人の遺伝的血栓性リスクを有するモデルマウスの作製と解析」、第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月 14-16 日、福岡市
- 11) Xinping Fan, Yoko Yoshida, Toshiyuki Miyata, Shigenori Honda, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome, 2012 ASH meeting (Atlanta)
- 12) Masaaki Doi, Hideto Matsui, Yukiji Takeda, Yoshihiko Saito, Maiko Takeda, Yasunori Matsunari, Kenji Nishio, Midori Shima, Fumiaki Banno, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata and Mitsuhiro Sugimoto, Protective role of ADAMTS13 for myocardium in mouse model of experimental myocardial infarction, 2012 ASH meeting (Atlanta)
- 13) 宮田敏行、「aHUS の遺伝子解析」、日本血栓止血学会 SSC シンポジウム 2013 VWD/TTP 部会、2013 年 1 月 12 日、東京都
- 14) 芦田 明、吉田瑤子、範 新萍、松本雅則、服部元史、宮田敏行、藤村吉博、「Atypical HUS における補体制御異常症診断システムの構築」、第 46 回日本臨床腎移植学会、2013 年 1 月 30 日～2 月 1 日、東京都
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
なし

日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略

研究分担者：川崎 富夫 大阪大学医学部 助教

研究要旨

大阪大学病院は独自の肺塞栓症予防ガイドライン（阪大ガイドライン）を運用する。このガイドライン施行以来10年間における阪大病院の深部静脈血栓症患者数は、急性中枢型とともに慢性型も著減する。急性中枢型と慢性型の増減は、それぞれ短期および中長期における阪大ガイドラインの戦略上の適否を反映する。すなわち急性中枢型の減少は大阪大学病院内において、また慢性型の減少は大阪大学病院の診療圏において、阪大ガイドラインが戦略的に適切であったことを示す。このガイドラインの運用結果から、2つの問題点が明らかになった。1つは肺塞栓症がかかわる医療訴訟において、司法や法律家がガイドラインを勝手に都合良く解釈したため医療側敗訴となる裁判が続発している問題であり、もう1つはこれまでの凝固因子測定法が大きな測定誤差が生じていた問題である。前者は、ガイドラインが社会的に誤って認知されていたからであり、2008年から医と法の架橋形成研究会を中心に医と法の対話を進めた結果、ようやくガイドライン問題が改善されつつある。また後者は、深部静脈血栓症のリスク解析に従来から用いられてきた測定法が不安定であることが原因である。凝固因活性を安定的に測定できる方法を見出したので、今後は施設間格差を解消できる。以上、阪大ガイドラインは、他のガイドラインにない戦略的な有用性をもつ。阪大ガイドラインの作成過程と問題フィードバックのあり方は、今後ガイドラインを使用した戦略を立てる上で、貴重な示唆を与えるものと信じる。

A. 研究目的

難治性血栓症の予防・診断・治療の一つとしての肺塞栓症の予防戦略は、国民に安全と安心を与えることが目的である。ところで国民とは、患者のみを指すわけではない。戦略を立て、またそれを運用あるいは使用する医療者もまた国民である。肺塞栓症の予防戦略とは、患者側だけでなく、医療従事者を含めて、安全と

安心を伴う必要がある。

大阪大学病院肺塞栓症予防ガイドライン（阪大ガイドライン）は、患者参加型であるとともに、院内の医療従事者全てのコンセンサスを得た上に作成したという、他のガイドラインが持たない大きな特徴がある。このガイドラインに基づく予防戦略の適否を、その運用結果から評価する。さらに、阪大ガイドラインの運

用に伴う複数の問題点を明らかにするとともに、それらを個々改善して社会性を高めることができたので合わせて報告する。

B. 研究方法

阪大病院における深部静脈血栓症（DVT）診断は超音波検査法を第一選択とする。DVTの超音波検査に10年以上精通した技師が行い、血栓の存在部位と静脈径および内腔の充満度、血栓のエコー輝度から判断できる血栓の大凡の古さ（飛散する可能性が高いかどうか）をその技師が克明に記載用紙に記入する。急性型とは、深部静脈内に低輝度（約2週間以内に形成した）血栓がみられる場合をさす。また慢性型とは、明らかに高輝度（形成後1ヶ月以上経過しており、飛散する可能性が無い）血栓が主体であり、時にその高輝度血栓間を埋める形で少量の新鮮血栓を伴う場合を含めたものをさす。今回対象としたのは、I期：2006年4月から1年間に超音波検査を行った141例と、II期：2010年4月から1年間に超音波検査を行った138例である。

C. 研究結果

I期2006年における急性中枢型は12例(8.5%)、急性末梢型は17例(12%)、慢性型は33例(23%)であった。またII期2010年における急性中枢型は9例(6.5%)、急性末梢型は13例(9.4%)、慢性型は19例(14%)であった。男女比

はいずれも1:1.5~2であった。I期2006年に比してII期2010年では、急性中枢型の減少と、慢性型の減少が明らかであった。

データがもつ意味を補足する。入院患者において、新鮮DVTの診断がつくまでには、入院後数日から1週間程度の期間がかかる。新鮮DVTの患者といっても、厳密な意味において、院内発生DVTと（入院前からあったDVTの）持ち込みDVTを区別することは困難である。そのため、急性中枢型の減少は、急性DVTの院内発生症例と持ち込み症例の総和が減少したことを指す。院内における急性中枢型DVT患者数の減少は、肺血栓塞栓症（PE）の院内発生をもたらす中枢型の新鮮DVTを有する患者数が低下したことを指す。従ってこの結果は、阪大ガイドラインが院内のPE発生確率を低下させることに成功したことを示す。

また慢性型DVTは、超音波検査の時点でDVTが形成されてから約1ヶ月以上経過していることを意味する。これらの患者は入院時すでに慢性DVTがあり、それを持ち込んできたことは明らかである。阪大病院における年間入院患者数は変化がないことから、慢性型DVTの減少は、阪大病院の診療圏において肺塞栓症発症をもたらす可能性が高いDVT患者数が減少したことを示す。

D. 考察

阪大ガイドラインは2003年から運

用を開始した。2006年と2010年
を抽出してガイドラインの運用効果を確認したところ、院内においてPE発生を
もたらず中枢型の新鮮DVTが減少した
ことが明らかになった。さらに阪大病院
への持ち込み症例（無治療だとDVTの
増大とPEの発生に結びつく）が減少し
たことから、阪大診療圏において、未治
療ないし不完全な治療の結果生じる慢性
型DVTが減少したことが明らかになっ
た。これらの結果は、阪大ガイドライン
が大阪大学病院内におけるPEおよびD
VT発症の予防に効果があることを示し
ただけでなく、その普及が大阪大学診療
圏における未治療ないし不完全治療のD
VT患者の減少をもたらし、それらの患
者による（持ち込み）DVTによるPE
発症を抑制したものと考えられる。

阪大ガイドラインは診断と治療を基本
としてDVTとPEの予防効果を高めた
ものである。これまで阪大ガイドライン
の運用に基づく副作用を発生させること
なく現在に至っている。阪大ガイドライン
の目的が、DVTおよびPEを無くす
ことではなく、減少させることにあり、
また、予防手段が医療費を増加させない
ことを主眼としてきた。特に後者では、
この経過中に販売されるようになった新
薬に対する批判的態度を通したことによ
り、新薬による副作用（出血死亡や重篤
な合併症）を生じることがなかったこと
は、この阪大ガイドラインの意義の一つ
である。この成果は、阪大ガイドライン

作成に当たり、限られた担当者だけでな
く、実施前に数度に渡り阪大全医療従事
者を対象とした説明会とその場での批判
に全て対応してから開始したことが大き
い。ガイドラインの戦略とは、限られた
医療者のみでなく、広く医療関係者の叡
智を結集させることが必要であることを
示している。

他方このようなガイドラインは、医療
訴訟が発生した際には法律側によって都
合良く利用されて、医療側はこの対応に
おいて大きな負担をかかえてきた。これ
まで医療側から法学側に語りかけるアク
セスが無かったため、法学側の一方向的な
解釈がまかり通ってきたためである。そ
してもう一つは、医療側が一部の弁護士
の話を鵜呑みにしたため、意識の上で医
療側に萎縮を招いたからである。これに
対する反省から、私は厚生労働省科研費
の一部を使用して、日本医事法学会、日
本生命倫理学会、そして医療と司法の架
橋研究会の場において、医と法の対話を
続けてきた。そのような中で、最近、司
法側に変化があらわれた。平成24年1
2月10日大阪大学医学部で開催された
医療者に対する「医療訴訟ガイダンス」
の質疑応答において、大阪地方裁判所医
療集中部の中村也寸志裁判長から「ガイ
ドラインの前書き等を必ず確認して、裁
判においてガイドラインが過度に医療側
の負担とならないように配慮している」
との前向きな説明があったからである。
司法側がその考え方を明らかにすること