

はほとんどない。裁判官がこの発言を行ったことの意味は大きい。今後ガイドラインの作成者と使用者は、そのガイドラインの説明責任者の名前と、そのガイドラインが影響を及ぼす範囲について、「前書き」に明記することが必要である。その前書きがないガイドラインは、社会的に意味をなさないことになる。

もう一つの問題は、従来から特発性血栓症のリスクを解析する時に用いられてきた測定法が不安定で測定誤差を生じていることである。これまで使用されてきたBethesda法は約40年前に開発された方法であり、血漿融解時に血漿pHが変化して凝固因子活性を低下させる。私たちはHEPES pH7.35緩衝液を用いて血漿pHを安定化させることにより、この問題を解決した。その結果、従来のBethesda法では凝固第2、7、10因子を除く他の全ての凝固因子の活性およびADAMTS13の活性を低下させて正確な値が測定できないこと、そしてこの新しい測定法を用いることにより活性値を正確に測定できることを明らかにした。今後この測定法を社会に普及させることにより、これまで生じていた保存凍結血漿の融解による活性低下の防止と施設間格差の解消が可能となる。

E. 結論

阪大ガイドラインは、阪大医療従事者のコンセンサスを基礎に置いており、その結果、作成後10年を経過しても、阪

大内部のみならず、阪大診療圏における肺塞栓症の発生を低下させることができた。阪大ガイドライン運用上の問題点を個々解決し続けてきたことにより、阪大ガイドラインは患者のみならず医療関係者を含む国民に対して、安全と安心を与えることに寄与することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 業績リスト

G 1. 論文発表

1) 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.

2) 川崎富夫 未熟児網膜症姫路日赤事件最高裁判決と医療現場感覚との落差—司法と医療の認識 統合を求めて。 医事法講座 第3巻 医療事故と医事法編 甲斐克則編 信山社 東京 3-27, 2012.

3) 川崎富夫 肝硬変の治療にあたり、生体肝移植について説明すべき義務の違反があるとされた事例。 年報医事法学 27 143-148, 2012.

4) 川崎富夫 混合診療。年報医事法学 27
208-213, 2012.

5) 川崎富夫 法学的意思と意志の異同と患者
の自己決定権。生命倫理 Vol. 22 No. 1 (通巻
23号) 42-50, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

固形がん患者では静脈血栓症 (VT) 発症率が高いことが知られているが、近年造血器腫瘍患者でも固形がん患者と同様に VT 発症率が高いことが報告されている。またこれらの患者では、心筋梗塞、脳梗塞などの動脈血栓症 (AT) の発症率も高いことがわかってきた。造血器腫瘍の一つである多発性骨髄腫 (MM) の治療に使用されるプロテアゾーム阻害薬である bortezomib (BOR) は抗血栓効果を有する可能性が示唆されている。今回 BOR が *in vitro* で血小板機能を抑制することを明らかにして、さらに自施設での MM 患者における VTE 発症率の解析結果、文献的報告も踏まえて、BOR が血小板機能を抑制することの臨床的意義を考察した。

A. 研究目的

悪性腫瘍患者では静脈血栓症 (VT) 発症率が高く、VT は腫瘍の進行に次いで悪性腫瘍患者の主要な死因の一つとなっている。固形がん患者で VT 発症率が高いことは以前から知られていたが、近年いくつかの報告により、造血器腫瘍患者でも固形がん患者と同様に VT 発症率が高いことが明らかにされている (Falanga A, et al. J Clin Oncol 2009)。さらに悪性腫瘍と診断された早期には AT 発症率もたかくなることが報告された (Fang F, et al. N Engl J Med 2012)。

固形がんで手術を行う患者では術後の VT 発症を予防目的で抗凝固薬を使用するが、内科的治療を行う際には血栓症予防目的で抗凝固薬、抗血小板薬を長期に投与することは一般的には行われていない。ただし造血器悪性腫瘍の一つである多発性骨髄腫 (MM) 患者に新規薬剤である thalidomide (Thal)、lenalidomide (LEN) を投与した場合には高率に VT を発症する

ため、VT 予防目的で抗凝固薬ないし抗血小板薬を併用することが推奨されている (NCCN guideline 2012)。一方で作用機序の異なる新規薬剤である bortezomib (BOR) 投与患者では VT 発症率が高まることはなく、さらに Thal、LEN に BOR を併用した場合には、併用しなかった場合と比較して VT 発症率が低下することが示唆されている (Zangali M, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leukemia 2011)。健常人血小板に *in vitro* で添加した場合に血小板凝集能が低下すること (Avcu F, et al Thromb Res 2008)、BOR 投与患者では *ex vivo* で血小板凝集能が低下していること (Shen Y, et al Leuk Res 2011)、が報告されているが、BOR が血小板凝集に与える影響の作用機序は解明されていない。BOR の血小板への作用機序、抗血栓作用を解明するとともに、臨床的意義を検討することを目的として本研究を行った。

B. 研究方法

健常人血液を採取、in vitro で BOR を添加して 2 時間放置した後に、各種検査法で血小板機能を測定した。

(倫理面への配慮)

血液を提供する健常人には口頭で同意を得た。なお現時点では本研究で遺伝子解析を行う予定はない。

C. 研究結果

当初は Bortezomib, Free Base 99% を LC Laboratories より購入して実験に使用した。本製剤は水溶性が低いため DMSO またはエタノールに 500mM の濃度で希釈した後実験に使用した。しかしこの製剤を使用した実験では血小板機能に与える影響に一定の傾向が確認できなかった。原因として DMSO ないしエタノールに溶解した時点では肉眼的に完全に溶解されたことを確認していたものの、その後血液に添加した際に水溶性の低い Bortezomib, Free Base 99% が析出している可能性が否定できなかった。そこで実際に臨床に使用されている BOR 製剤、Velcade 3.5mg IV (JANSENN-CILAG、マンニトールを配合して水溶性を高めた製剤) に変更して実験を行った。

1) アゴニスト惹起血小板凝集

血小板数 30 万/ μ l に調整して測定した。BOR 26 μ M 添加により ADP 凝集 (2 μ M) の二次凝集が抑制された (図 1)。また明らかな二次凝集の抑制はみられなかったものの、最大凝集率は 13 μ M、6.5 μ M でも濃度依存性に軽度低下していた。shape change の変化はみられなかった。一方コラーゲン、エピネフリン、Ca ionophore

など他のアゴニスト惹起凝集は BOR の影響をうけなかった。また配合されているマンニトールが ADP 凝集に影響しないことも確認した。

2) VerifyNow

BOR 26 μ M では VerifyNow の測定結果に影響はみられなかった (表 1)。

2) VASP リン酸化

BOR 26 μ M では VASP リン酸化の有意な低下はみられなかった (表 2)。

3) PFA-100

コラーゲン/エピネフリン、コラーゲン/ADP とともに BOR 26 μ M では閉塞時間の明らかな変化はみられなかった。

D. 考察

本研究でも既報 (Avcu F, et al Thromb Res 2008) と同様に BOR は in vitro で ADP 凝集を抑制することが確認できた。一方で ADP 以外のアゴニストによる血小板凝集は抑制されず、ずり応力が関与する PFA-100 で測定される血小板機能にも影響はみられなかった。これらの結果から BOR は特異的に ADP による血小板の活性化を抑制するものと考えられる。

ADP 凝集には、血小板の P2Y1 受容体、P2Y12 受容体が関与しており、BOR は二次凝集を抑制した。P2Y1 受容体阻害物質は ADP により惹起される血小板の shape change を抑制することが知られている。今回の検討では凝集曲線のパターンから判断する限り shape change には影響はなく、BOR の ADP 凝集抑制は P2Y12 を介する可能性が高い。一方で BOR は verifyNow の結果には影響せず、VASP リン酸化も抑制しなかった。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。また VASP リン酸化の抑制は P2Y1、P2Y12 のいずれを阻害した場合にも観察される。ただし血小板凝集、verifyNow、VASP リン酸化では使用される ADP 濃度が異なり、P2Y12 受容体の阻害効果を 4 μ 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。従って今回の検討結果は BOR が P2Y12 を介する ADP による血小板の活性化を弱く阻害している可能性を示すものとして矛盾はない。二次凝集のみを抑制していることから血小板の顆粒放出を抑制していることが予想され、その機序に関しては更なる検討を予定している。

BOR はプロテアゾーム阻害薬であり、血小板内のプロテアゾームを阻害することにより ADP 凝集を抑制すると思われる。生理的アゴニストにより血小板が活性化されるとプロテアゾーム活性が上昇することが報告されているが、血小板内のプロテアゾームがどのような役割を果たしているのかは、明らかではない。BOR が ADP 凝集を抑制する機序を解明することにより、血小板内のプロテアゾームの生理的意義が明らかになる可能性がある。

BOR は現在我が国では MM の治療にのみ使用されている。MM 患者に対する寛解導入療法を従来から使用されている薬剤で行った場合の VT 発症率は 5-10%、Thal、LEN を使用して寛解導入療法を施行した場合には VT 発症率が 10-30%と高いことが報告されている (Zamagni E, et al.

Semin Thromb Haemost 2011)。さらに MM 患者では AT 発症率が高いことも報告されている (Kristinsson SY, et al. Blood 2011、Libourel EJ, et al. Blood 2011)。ただしこれらの報告はほとんど欧米からのものであり、日本人 MM 患者における VT/AT 発症率を検討した報告は少ない。65 歳までに MM と診断されて慶應義塾大学病院で自家移植療法を施行した 98 人の比較的若年の MM 患者 [診断時年齢中央値 54 歳 (28-65 歳)、観察期間中央値 44.5 ヶ月 (10-147 ヶ月)、寛解導入療法では Thal/LEN は未使用] を解析した結果では、7 人で VT を発症、うち 5 人は寛解導入療法から移植までの比較的早期に発症していた。一方で AT 発症は 1 例のみに認められた (2012 年、APSTH で口頭発表)。この結果から少なくとも従来使用されてきた薬剤で寛解導入療法を施行した際の VT 発症率は、我が国においても欧米と比較して大きな差がないように思われた。

現在我が国では MM の寛解導入療法においての使用が保険で承認されている新規薬剤は BOR のみであるが、現在臨床試験が行われており近い将来には Thal、LEN も寛解導入療法に使用可能になると思われる。また Thal、LEN と BOR を併用する治療も海外では施行されており、今後我が国でも行われる可能性が高い。現在 Thal、LEN を使用する際には VT 予防目的で抗血小板薬を内服することが多いが、本研究で示されたように BOR が血小板機能を抑制する可能性があるため、BOR を併用した場合には抗血小板薬投与は不要かもしれない。抗血小板薬は広く使用されている薬剤であり多くの場合安全に使用

可能であるが、消化性潰瘍を合併したり、まれに消化管出血など重篤な合併症をおこす危険性がある。BOR の副作用としても消化器症状があり、Thal、LEN と BOR を併用する治療でさらに抗血小板薬を投与すると、消化器症状発症率が高くなる、消化管出血など出血の合併症の危険性が高くなる、ことなどが懸念される。BOR が有する抗血小板作用を明らかにすることにより、今後の MM 治療、ことに Thal、LEN を使用する治療を行っていく上で重要な知見が得られる。

E. 結論

BOR は *in vitro* で血小板 ADP 凝集をお特異的に抑制する可能性が示唆された。MM の治療 MM 患者では他の悪性腫瘍患者と同様に血栓症発症率は高い。BOR の抗腫瘍効果はいうまでもないが、抗血小板作用も MM 治療において臨床的意義をもつ可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hashimoto N, Yokoyama K, Sadahira K, Ueda T, Tsukada Y, Okamoto S.

Itraconazole may increase the risk of early-onset bortezomib-induced peripheral neuropathy.

Int J Hematol. 2012 Nov 22. [Epub ahead of print]

2) Ueda T, Iino R, Yokoyama K, Okamoto S, Asakura K, Tsukada Y, Ishizawa J, Matsuki E, Ikeda Y, Hattori Y.

Post-transplant consolidation therapy using thalidomide alone for the patients with multiple myeloma: a feasibility study in Japanese population. Int J Hematol. 2012 Oct;96(4):477-84.

3) 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. 2012 Sep;18(5):506-13.

2. 学会発表

1) Yokoyama K, Okamoto S. Thrombosis in Japanese Patients with Multiple Myeloma Receiving Autologous Transplantation. 7th Congress of the Asian Pacific Society on Thrombosis & Hemostasis (2012 October) (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 bortezomib が血小板 ADP 凝集に与える影響

bortezomib 26 μ M で血小板 ADP 凝集の二次凝集が抑制された。

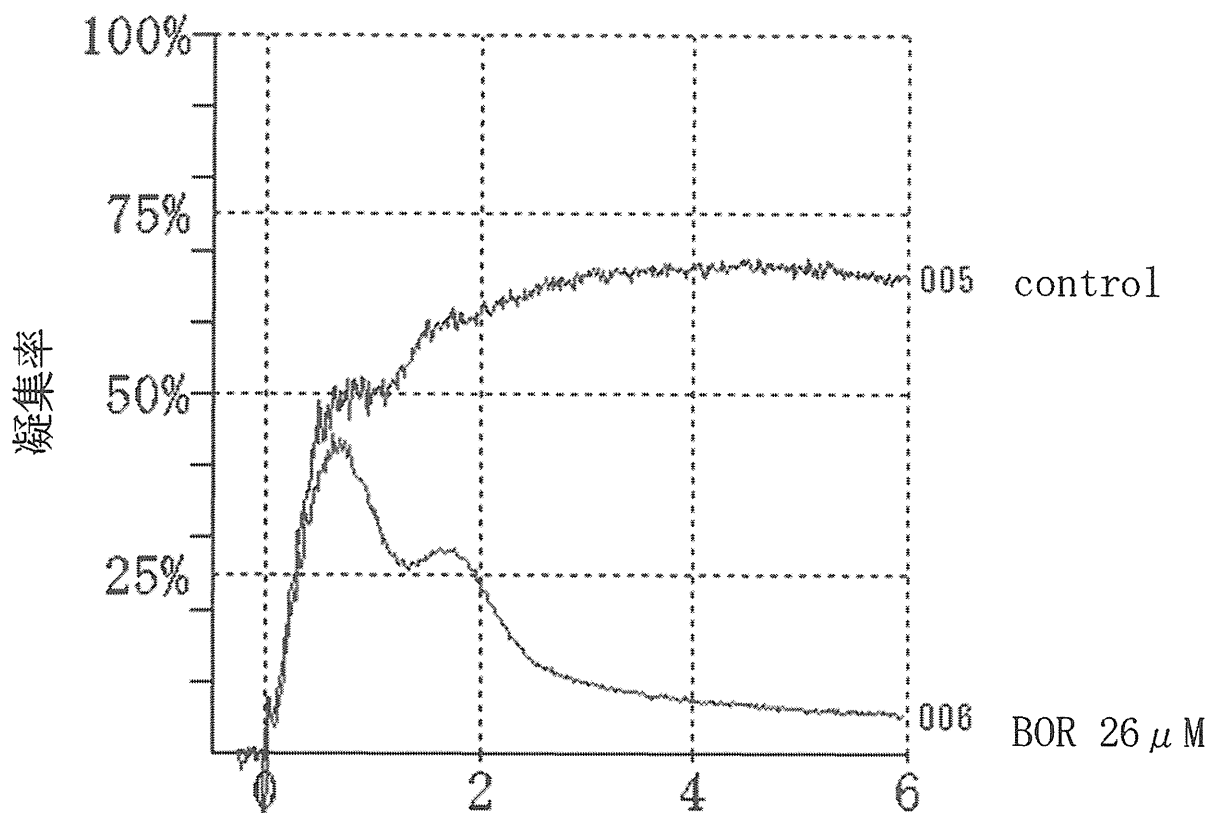


表1 bortezomib が VerifyNow に与える影響

bortezomib は VeifyNow の結果に影響しなかった。

BOR濃度 (μ M)	0	13	26
VerifyNow (PRU)	300	312	331
	273	277	285
	276	275	274

表 32bortezomib が VASP リン酸化(%)に与える影響
bortezomib は VASP リン酸化に影響しなかった。

BOR濃度	0 μ M	26 μ M
VASPリン酸化	78.9 \pm 6.4	79.0 \pm 5.4

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

【目的】術前入院患者における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）、プロテインS（PS）抗原・PS活性を測定し、これらがVTE予知に可能であるかどうか検討する。【方法】ETPとは血漿中のトロンビン産生を経時的に測定する方法で、本測定系にAPCを添加・反応させた際のETPの抑制率をcontrolとの比で表したものをAPC-srとして算出する。浜松医療センター倫理委員会で承認された本研究に同意が得られた入院患者についてETP、APC-sr、PS抗原（totalとfree）およびPS活性（シノテスト法）を測定して個々の相関を検討した。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。【結果】手術患者56例、VTE患者22例（肺塞栓症：PE16例、深部静脈血栓症：DVT単独6例）で検討した。1）PS抗原とPS活性の比活性が0.7（-3SD）未満を呈した症例はVTE19例中7例、PE16例中6例であり、そのうちPS活性60%未満はVTE19例中5例、PE16例中4例であった。PSのⅡ型欠乏症が疑われた。2）APC-srとfree PS抗原（ $P<0.01$ ）・PS活性（ $P<0.05$ ）の間には負の相関がみられ、APC-srの増加とPSの減少との関連性が示唆された。3）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14例のAPC-srは 2.92 ± 1.47 で、悪性腫瘍患者術前の 1.27 ± 0.68 と整形外科患者術前の 1.27 ± 0.69 より有意に高かった（ $P<0.01$ ）。また、術後DVT症例の術前の値は2.76と高値で、かつPS比活性は0.61と低値であった。【考察および結論】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判明した。この方法は未だどこの施設でも臨床応用されていないが、将来的に日常臨床で応用されれば入院患者におけるVTEの予知が可能であり、PS異常症患者のスクリーニングをはじめ内科入院患者や術後患者のVTE予防として最適な抗凝固薬使用が推奨可能で、予防可能な院内死亡減少に大いに寄与できるであろう。このことは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ると思われる。

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。もし、これらの方法で VTE 予知が可能となれば、PS 異常症患者のスクリーニングをはじめ予防可能な院内死亡減少に大いに寄与でき、厚労行政にとって大きな朗報となると思われる。

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 CaCl_2 を添加し外因系凝固反応を惹起する。生成されたトロンビンは蛍光基質の発色基を切断し、その後アンチトロンビンにより中和され、反応が終結する。一部トロンビンは α_2 マクログロブリンとも結合し、蛍光基質との反応を続けるため、コンピュータ解析によりその影響を除外する。このような蛍光基質の水解反応を一次微分した曲線がトロンビン産生曲線であり、その Area under the curve : AUC を ETP として算出する。本測定系に APC を添加・反応させることで ETP を抑制することができる。患者血漿と正常男性コントロール血漿に 8.7nM の APC を添加した際の ETP の抑制率を比で表したものを APC-sr として算出する。リスク評価されたそれぞれの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。研究対象者にはインフォームドコンセントを取得しており、倫理的に問題ないと思われる。

C. 研究結果

現在解析が終了しているは帝王切開 (6例)、外科・婦人科悪性腫瘍 (30例)、整形外科下肢手術 (20例) の計 56 例、および VTE22 例 (PE16 例、DVT 単独 6 例) である。また悪性腫瘍術後症例で 1 例に DVT が発症した。現在判明している結果は下記の通りである。

1) 妊産婦では帝王切開術前術後とも ETP と APC-sr は高い。すなわち、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。悪性腫瘍患者では術前の ETP は $1,397 \pm 40$ 、APC-sr は 1.27 ± 0.68 とやや高く、術後 3-4 日目にかけて増加した。整形外科患者も術前の ETP は $1,403 \pm 40$ 、APC-sr は 1.27 ± 0.69 とやや高く、術後に増加し、4 日目に最大となった。

2) 帝王切開例では、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。悪性腫瘍患者では、DD は術前が $1.6 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$ と高値で、術後も増加したが、6 日目と 14 日目がピークであった。SF は術前が $11.7 \pm 20.4 \mu\text{g/ml}$ と高値で、

術後 4 日目がピークであった。整形外科患者では、DD は術前が $2.7 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$ 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 $9.6 \pm 15.6 \mu\text{g/ml}$ と高値で、術後 4 日目がピークであった。3) 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。

4) PS 抗原と PS 活性の比活性が $0.7(-3SD)$ 未満を呈した症例は VTE19 例中 7 例、PE16 例中 6 例であり、そのうち PS 活性 60%未満は VTE19 例中 5 例、PE16 例中 4 例であった。PS の II 型欠乏症が疑われた。

5) APC-sr と free PS 抗原・PS 活性の間には負の相関がみられ ($P < 0.01$)、APC-sr の増加と PS の減少との関連性が示唆された。

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 14 例の APC-sr は 2.92 ± 1.47 で、悪性腫瘍患者術前の 1.27 ± 0.68 と整形外科患者術前の 1.27 ± 0.69 より有意に高かった ($P < 0.01$)。また、術後 DVT 症例では 2.76 と高値で、かつ PS 比活性は 0.61 と低値であった。

7) ROC 解析により求めた VTE 陽性の cut-off 値は、APC-sr が 2.0 (感度 71%、特異度 88%、AUC 0.872)、DD が $3.5 \mu\text{g/ml}$ (感度 90%、特異度 86%、AUC 0.953)、SF が $10.0 \mu\text{g/ml}$ (感度 86%、特異度 70%、AUC 0.830)、PS 比活性が 0.72 (感度 37%、特異度 94%、AUC 0.615) であった。

D. 考察

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 4 日目前後にかけて増加した。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) 19 例中 5 例の VTE 症例 (そのうち PE 症例は 4 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、かつ、PS 活性が 60%未満であったことより、これらの症例は PS の II 型欠乏症が疑われた。日本人に多いとされる PS 異常症が PS 比活性の測定により推測できることを示唆する結果である。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 14 例 (そのうち PE 症例は 10 例) の APC-sr が 2.92 ± 1.47 と悪性腫瘍と整形外科患者術前の値より有意に高かったことに加え、術後 DVT 症例では 2.76 と高値で、かつ PS 比活性は 0.61 と低値であったことより、APC-sr および PS 比活性測定が VTE 予知に寄与する可能性が示唆された。

以上の結果より、APC-sr および PS 比活性測定が VTE 予知に寄与する可能性が判明したため、十分な研究成果と考えられる。しかし、帝王切開症例が少ないこと、および PE 症例と術後発症の VTE 症例がまだ

不十分であるため、さらなる症例の追加が必要である。

E. 結論

APC-sr および PS 比活性測定は、どこの施設でも臨床応用されていない。この方法が日常臨床で応用されれば入院患者における VTE の予知が可能であり、PS 異常症患者のスクリーニングをはじめ内科入院患者や術後患者の VTE 予防として最適な抗凝固薬使用が推奨でき、予防可能な院内死亡減少に大いに寄与できるであろう。このことは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) 小林隆夫：肺血栓塞栓症の予防と治療指針。岡元和文編著，救急・集中治療ガイドライン—最新ガイドライン—2012—’13，総合医学社，東京，pp267-271，2012
- 2) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症。日本周産期・新生児医学会教育・研修委員会編集，症例から学ぶ周産期診療ワークブック。メディカルビュー社，東京，pp50-53，2012
- 3) 小林隆夫：妊娠と抗凝固療法。後藤信哉編集，新しい経口抗凝固薬、どう使う？ 日本医事新報社，東京，156-158，2012
- 4) 小林隆夫：産婦人科領域における予

- 防対策. *Thrombosis Medicine* 2(2): 140-144, 2012
- 5) 小林隆夫: 婦人科がん治療における血栓症対策. *日本臨床* 70 増刊号 4: 756-762, 2012
 - 6) 小林隆夫: 日本における静脈血栓塞栓症予防の現状. *月刊ナーシング* 32(8): 109-111, 2012
 - 7) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症予防一院内での取り組みと安全対策の重要性について. *月刊ナーシング* 32(8): 114-116, 2012
 - 8) 保田知生, 小林隆夫: 医療安全全国共同行動によるVTE予防の取り組み. *VTE最前線* 6: 10-11, 2012
 - 9) 小林隆夫: 研修コーナー. 妊産婦死亡報告からみた母体安全への提言
4) 肺血栓塞栓症. *日本産科婦人科学会誌* 64(9) 別冊: N418-N424, 2012
 - 10) 小林隆夫: 妊娠時の血栓症の予防・治療. *産科と婦人科* 80(1): 77-83, 2013
 - 11) 小林隆夫: 肺塞栓症. *周産期医学* 43(1): 57-60, 2013
 - 12) 小林隆夫: 妊娠悪阻からの肺塞栓症. *周産期医学* 43(1): 61-63, 2013
2. 学会発表
- 1) 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.
 - 2) 平井久也, 杉山和子, 岩瀬敏樹, 金井俊和, 小林正和, 岩本竜明, 斎藤辰男, 金山尚裕, 小林隆夫: 活性化プロテインC感受性比およびプロテインS比活性を用いた静脈血栓塞栓症予知に関する研究. 第34回日本血栓止血学会. 東京, 2012. 6. 8
 - 3) 小林隆夫: プロテインS比活性と肺塞栓症. 第34回日本血栓止血学会ランチョンセミナー. 東京, 2012. 6. 9
 - 4) 平井久也, 小林隆夫: 浜松医療センターにおける肺塞栓症予知に関する研究. 第30回周産期医療研究会, 静岡, 2012. 11. 3
 - 5) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予知と早期診断. 第13回肺塞栓症研究会教育セッション. 東京, 2012. 11. 24
(以降、講演)
 - 6) 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
 - 7) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 第64回日本産科婦人科学会学術講演会ランチョンセミナー. 神戸, 2012. 4. 14
 - 8) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 医療法人大雄会総合大雄会病院静脈血栓塞栓症予防セミナー. 一宮, 2012. 5. 9
 - 9) 小林隆夫: 術後の静脈血栓塞栓症(VTE)予防. 産婦人科 m3 Web 講演, 2012. 5. 14
 - 10) 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2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」. 大阪, 2012. 6. 2
 - 11) 小林隆夫: 院内における肺塞栓症対策. 東京都立多摩総合医療センター医療

- 安全対策推進研修会. 東京, 2012. 6. 8
- 12) 小林隆夫: 浜松医療センターの肺塞栓症に対する取組みー活性化プロテイン C 感受性比とプロテイン S を用いた肺塞栓症予知についてー. 第 11 回三重県生涯教育特別研修セミナー, 津, 2012. 6. 22
- 13) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症ー血栓症の発症メカニズムの謎に迫るー. 佐賀産婦第 204 回学術研修会特別講演. 佐賀, 2012. 7. 7
- 14) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防ー院内での取組みと安全対策の重要性についてー. COVIDEIN 第 3 回 VTE 医療安全セミナー「肺血栓塞栓症ー院内における安全対策と医療紛争」. 札幌, 2012. 7. 14
- 15) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防ーリスク評価と予防対策ー. 東京慈恵会医科大学附属第三病院静脈血栓塞栓症予防セミナー. 東京, 2012. 7. 20
- 16) 小林隆夫: わが国の静脈血栓塞栓症の現状と予防対策. 平成 24 年度日本医師会生涯教育講座. 甲府, 2012. 9. 9
- 17) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症ー血栓症の発症メカニズムの謎に迫るー. 平成 24 年第 3 回福岡県産婦人科医会福岡ブロック会学術講演会特別講演. 福岡, 2012. 9. 11
- 18) 小林隆夫: わが国における肺塞栓症予防対策の現状と当院での取組み. 浜松医療センター医療安全研修会. 浜松, 2012. 9. 27
- 19) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症ー発症メカニズムの謎に迫るー. 第 2 回 Basic Science Seminar of Women's Health Care. 東京, 2012. 10. 13
- 20) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防ーリスク評価と予防対策ー. 広島赤十字・原爆病院静脈血栓塞栓症予防セミナー. 広島, 2012. 10. 19
- 21) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症ー発症メカニズムの謎に迫るー. 第 2 回 Basic Science Seminar of Women's Health Care. 大阪, 2012. 10. 20
- 22) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症ー発症メカニズムの謎に迫るー. 第 90 回北海道産科婦人科学会学術講演会ランチオンセミナー. 札幌, 2012. 10. 28
- 23) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症ー発症メカニズムの謎に迫るー. 第 2 回 Basic Science Seminar of Women's Health Care. 名古屋, 2012. 11. 1
- 24) 小林隆夫: 浜松医療センターにおける肺塞栓症予防対策と肺塞栓症予知に関する研究. 平成 24 年度浜松市衛生検査所精度管理責任者等研修会特別講演, 浜松, 2012. 11. 8
- 25) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防ーリスク評価と予防対策ー. 東京警察病院静脈血栓塞栓症予防セミナー. 東京, 2012. 11. 22
- 26) Kobayashi T: Incidence and prevention of VTE: Are they quality indicators in hospital setting? Asia Venous Thrombosis Forum. Seoul, 2012. 12. 1
- 27) Kobayashi T: Japan overall scheme of DVT prevention & reimbursement system. Asia Venous Thrombosis Forum. Seoul, 2012. 12. 1
- 28) 小林隆夫: そこが知りたい 肺血栓塞栓症予防のスタンダード. COVIDEIN

第4回 VTE 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」。福岡，
2013. 1. 20

29) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症。東京産婦人科医会多摩ブロック会学術講演会。立川，2013. 1. 31

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

震災後の静脈血栓塞栓症に関する研究

研究分担者 榛沢 和彦 新潟大学大学院呼吸循環外科講師

研究要旨：新潟県中越地震8年後のDVT検診を2013年11月、12月に小千谷市と十日町市で行った。1417人が検診を受け124人に下腿静脈にエコーでDVTを認めた。震災後発症の肺塞栓症は6人、心筋梗塞は7人、脳梗塞は31人であった。震災後の脳梗塞発症は血栓有り群8人であり、年齢と性別を調整したMantel-Haentzel解析でオッズ比3.1(95%CI; 1.3-7.2)で有意にDVT有り群で多かった(p=0.009)。一方、イタリア北部で2012年5-6月に発生した地震では中越地震と同様の車中泊避難が多数あり肺塞栓症で死亡者も出た。詳細は現在調査中であるが、震災後の車中泊は欧米においても肺塞栓症の危険が明らかになった。

A. 研究目的

新潟県中越地震では「とりあえず避難」として車中泊が約10万人に行われたこと、トイレ不足、水・食料の不足などから深部静脈血栓症(DVT)が多発して肺塞栓症で死亡者も出た。これらのDVTはほとんどが無症候性であったこと、震災後に医療機関が長期にわたり機能できなかったことなどから早期の診断・治療がされなかった。そのためDVTの多くが慢性化し7年後の検診でも多くのDVTが見つかっている。そこで震災時の影響について、8年後の被災者におけるDVT陽性率、DVTと肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞との関連について検討する。また東日本大震災被災地での仮設住宅においてDVT検診を行って検討した。

2012年5月、6月に発生したイタリア北部地震において車中泊が多くの被災者に

され、その結果肺塞栓症で死亡者も発生していた。したがって震災後のDVTは世界的な問題であることが示唆された。そこでイタリア北部地震の現地調査を行って中越地震被災地との比較検討を行い類似点と相違を明らかにすることで今後の世界における防災対策にも貢献することを目的とする。

B. 研究方法

①中越地震被災地の小千谷市と十日町市において、各市広報、新聞・ラジオなどで検診の日にちと場所を住民に告知し、さらにこれまでに検診を受診した住民に葉書で通知した。検診では血圧測定、酸素下腿静脈のエコー検査と希望者に採血して血液検査を行った。

②同様の検診を岩手県田野畑村、宮古市で行った。

なお各検診ではプライバシーに留意し、下腿のみのエコー検査を行った。また検査前に検査内容とデータの取り扱いを説明し、データは匿名化した。

③イタリア北部地震被災地のエミリア・ロマーニャ州モデナで現地調査を行った。

C. 研究結果

①2012年11月23日、24日に小千谷市楽習館で検診を行い862人(平均年齢 68.2 ± 9.9 才、男260人、女600人)が受診し、DVTは59人(6.9%)に認めた。また検診を初めて受けた方は211人で、11人(5.2%)にDVTを認めた。十日町市では12月8日、9日に557人(平均年齢 68.8 ± 10.2 才、男112人、女445人)が受診し、DVTは62人(11.3%)に認めた。このうち検診を初めて受けたのは250人で、18人(7.2%)にDVTを認めた。血液検査結果はcobas h232の結果で小千谷市のDダイマー値は $0.42 \pm 0.53 \mu\text{g/ml}$ ($n=293$)、NT-proBNP値は $157.8 \pm 358.8 \text{ pg/ml}$ ($n=244$)、十日町市のDダイマー値は $0.38 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ ($n=341$)、NT-proBNP値は $139.7 \pm 175.9 \text{ pg/ml}$ ($n=250$)であった。収縮期血圧 $>140\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $>90\text{mmHg}$ の高血圧群におけるNT-proBNP $>250 \mu\text{g/ml}$ の割合は小千谷市、十日町市でそれぞれ14.5%、12.0%であった。また検診受診者の中で震災後に肺塞栓発症6

人、心筋梗塞7人、脳梗塞31人であり、このうち血栓陽性者または過去に陽性だった人は現時点で判明しているのは肺塞栓症4人、心筋梗塞1人、脳梗塞8人であり、肺塞栓症と脳梗塞で有意に($p<0.01$)DVT陽性者で多かった。特に脳梗塞発症については年齢と性別を考慮したMantel-Haenszel分析においてもオッズ比3.4(95%CI; 1.5-7.2) ($p=0.009$)と有意に多かった。

②岩

手県田野畑村仮設住宅で2012年10月28日に行った検診では46人(67.8 ± 11.0 才)中6人(13.0%)に下腿のDVTを認め、Dダイマー値は $0.45 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ ($n=46$)、NT-proBNPは $272.5 \pm 383.8 \mu\text{g/ml}$ ($n=46$)であった。また2012年11月4日に宮古市仮設住宅で行った診では97人(68.7 ± 12.7 才)が受診し、下腿のDVTを4人(4.1%)に認めた。Dダイマー値は $0.52 \pm 0.58 \mu\text{g/ml}$ ($n=97$)、NT-proBNP値平均は $157.7 \pm 265.3 \mu\text{g/ml}$ ($n=97$)であった。さらに田野畑村仮設、宮古市仮設では収縮期血圧 $>140\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $>90\text{mmHg}$ の高血圧群が全体それぞれ67.4%、66%であった。高血圧群におけるNT-proBNP $>250 \text{ pg/ml}$ の割合は田野畑村仮設、宮古市仮設でそれぞれ28.3%、14.1%であった。

③2012年5月30日から6月7日にイタリア中北部のエミリア・ロマーニャ州においてマグニチュード5-6の地震が7回あって、余震は数百回に及んだ。このイタリア北部地震において繰り返す群発地震と余震で車中泊避難が2万人以上に行われたと

推測されている、そのため新潟県中越地震と同様に車中泊中に多数の肺塞栓症で救急搬送され死亡例もあった。モデナ県北部の基幹病院（新モデナ市立病院）に震災後2ヶ月間に被災地から搬送された症候性の肺塞栓症数は36例で、そのうち4例が亡くなり、1例は重度脳障害を合併し、3例は広範囲の肺塞栓症であった。また症候性のDVTは48例で15例が入院を必要とした。被災地のモデナ県北部地域では2011年5月20日から8月31日の肺塞栓発症数は5例、DVTは10例であった。一方、2012年5月20日から8月31日では肺塞栓症10例、DVT15例と1.5-2倍の増加を認めていた。

D. 考察

震災後の車中泊によって重症のDVTと肺塞栓症が発生することがイタリア北部地震の調査によって改めて明らかになった。また、これは震災後のDVT予防は日本のみならず世界的に重要であることを示している。一方、中越地震8年後の検診結果では未だに東日本大震災被災地の宮古市仮設住宅被災者よりDVT陽性者が多いことが確認された。これは中越地震では車中泊数が推定10万人以上という未曾有の避難環境にあったこと、当時は震災後のDVT予防が震災対策に無かったこと、さらに震災後の医療機関が機能できず早期治療を受けていなかったことなどが原因と考えられる。またDVT保有者では5年以上経過した後で肺塞栓症や心筋梗塞、脳梗塞を発症した方

が少なくない。これはSorensenらが2007年のLancet誌にDVT及び肺塞栓症患者の追跡調査結果において心筋梗塞と脳梗塞が多く、特に脳梗塞発症と関連が強いことを報告しているのと同じ結果であると考えられる。またJioらは2012年のAmerican J Cardiologyにハリケーンカトリーナ被災者が4年経過しても心筋梗塞の罹患率が高いことを報告しており本研究結果と類似していると考えられた。また鳥取大学の尾崎らは阪神大震災後の被災者において脳梗塞、心筋梗塞などの罹患率が震災後10年経過しても審査以前よりも高いことを報告している。これらは震災後長らく経過しても震災被災者では脳梗塞、心筋梗塞などの発症リスクが高いことを示している。本研究は震災後のDVTがこうした疾患のリスク因子の一つとなり得ることを示していると考えられた。一方、東日本大震災被災地の仮設住宅環境は地域によって様々であることが報じられている。本研究結果においても田野畑村仮設住宅では宮古市仮設住宅よりもDVT頻度が高かった。また2つの仮設住宅において高血圧の割合は同じであってもNT-proBNPの値が有意に田野畑村で高かった。高血圧群におけるNT-proBNP高値の多くは高血圧による心負荷があることを示していると考えられ、十分な治療がなされていないことを示唆している。田野畑村仮設住宅住民は震災前に沿岸部で生活していたが、仮設住宅は海から離れた山中にあるため生活環境が変化して慣れない土地に移り住んだことから

医療機関受診行動が少なく、そのため治療されていない高血圧患者が少なくないと考えられた。またDVTが宮古市仮設住宅よりも多い原因は同様に住環境の変化により、活動性が低下したことであると考えられた。したがって、東日本大震災被災者の仮設住宅環境の調査と二次的健康被害の調査が早急に必要であり、地域によっては支援が必要であると考えられた。

E. 結論

震災後のDVTは世界的な問題であり、今後はイタリアと情報交換を行い、防災対策としてのDVT予防をイタリアとともに世界に発信していく必要がある。一方、中越地震被災地では未だにDVTの陽性率が高いことから二次的健康被害を含めて今後も検診調査を続ける必要がある。また東日本大震災被災地の仮設住宅では地域によって環境が異なりDVT陽性率に違いがあり、陽性率が高い場所では支援が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 榛沢和彦「避難所における肺塞栓症・深部静脈血栓症」日本医師会雑誌第141巻第1号 p84-85, 2012
- 2) 榛沢和彦「福島県外避難者の避難所におけるDVT頻度と高血圧頻度：避難環境との関係」血栓と循環 vol

20(1); 53-61, 2012

- 3) 榛沢和彦「震災時における発症増加の機序を識る・震災と下肢静脈血栓症・肺塞栓症」Heart View 2012; 16(7) 35-40
- 4) 榛沢和彦「大震災と下肢深部静脈血栓症・肺塞栓症」呼吸と循環 2012年9月号、60巻9号; 897-901
- 5) 榛沢和彦「避難環境と深部静脈血栓症-東日本大震災による検診結果から-」臨床血液 vol. 53 No10, 2012, 1730-36
- 6) 榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、林純一、伊倉真衣子、中島 孝、品田恭子「新潟県中越地震 6年後のDVT検診結果:DVTと高血圧との関連」静脈学 2012, vol 23, No 4 315-320

2. 学会発表

- 1) 榛沢和彦「静脈血栓塞栓症の病態（震災におけるリスクなどを含めて）第31回 日本画像医学会教育講演 2012年2月
- 2) 榛沢和彦「東日本大震災避難所のDVT頻度 -被災地避難所と遠隔地避難所の比較」第17回日本集団災害医学会シンポジウム「災害医学の方向性」 2012年2月
- 3) 榛沢和彦「大震災にみられる深部静脈血栓症-診断と治療-」第60回日本輸血・細胞治療学会総会パネルディスカッション 2012年5月
- 4) 榛沢和彦「新潟県中越地震7年後のDVT

検診結果：肺塞栓症、脳梗塞、虚血性心疾患との関連」第34回日本血栓止血学会学術集会 2012年6月

3. その他
なし

- 5) 榛沢和彦「遷延する震災後の静脈血栓塞栓症と二次的健康被害：新潟県中越地震7年間のDVT調査結果から」第32回日本静脈学会ランチョンセミナー 2012年6月
- 6) 榛沢和彦「東日本大震災の避難所における深部静脈血栓症と今後の対策」第34回日本血栓止血学会学術集会：震災関連シンポジウム 2012年6月
- 7) 榛沢和彦「東日本大震災におけるDVT発生状況と対策」災害とDVT~1年後の総括、第32回日本静脈学会シンポジウム 2012年6月
- 8) 榛沢和彦「新潟県中越地震7年後の被災者DVT検診結果」第32回日本静脈学会 2012年6月
- 9) Kazuhiko Hanzawa, Project for prevention, screening of deep vein thrombosis in evacuation camp. The apanese experience in Niigata Prefecture, THEMATIC WORKSHOP, Modena, Italy, 2012年9月

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