

- ユリン・プロテインC系に及ぼす影響  
第14回日本検査血液検査血液学会学術  
集会、東京、平成25年7月27-28日
- 10) 村田 萌、高木 明、中村友紀、加藤  
衣央、安藤裕実、高木夕希、村手 隆、  
松下 正、小嶋哲人：アンチトロンビ  
ン抵抗性解析法の改良と評価 第14回  
日本検査血液検査血液学会学術集会、  
東京、平成25年7月27-28日
- 11) 加藤衣央、安藤裕実、高木夕希、中村  
友紀、村田 萌、高木 明、村手 隆、  
鈴木伸明、岸本磨由子、松下 正、齋藤  
英彦、中島忠亮、小嶋哲人：アンチト  
ロンビン欠損症症例に見られた大規模  
なアンチトロンビン遺伝子全欠失 第  
35回日本血栓止血学会学術集会、山形、  
平成25年5月30日-6月1日
- 12) 小嶋哲人：新規血栓性素因：アンチト  
ロンビン・レジスタンス・会長要望シ  
ンポジウム 第35回日本血栓止血学会  
学術集会、山形、平成25年5月30日-6  
月1日
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

出願番号：特願2013-182541

出願日：2013. 9. 3

発明の名称：血栓症のリスク検査法

発明者：高木明、小嶋哲人、高木夕希、  
村田萌

特許出願人：【識別番号】504139662

【氏名又は名称】国立大学法人名古屋  
大学

表1. AT遺伝子解析結果

表1. AT遺伝子解析結果

No.	Age	Sex	AT:Ag mg/dl	AT:Ac %	Mutation			memo
					Location	Description DNA	Description Protein	
AT-1	26	F	-	55.7	Exon4	c.728C>T	p.Thr243Ile	妊娠合併DVT(左)
AT-2	32	F	-	49	Exon 2	c.374G>A	p.Gly125Asp	姉・妊娠合併DVT(AT欠)
AT-3	6	M	5.2	25	-	-	-	仮死出生AT欠?
AT-4	38	F	-	45.8	Exon3	c.442T>C	p.Ser148Pro	姉・妊娠合併DVT(AT欠)
AT-5	0	F	15.6	48	-	-	-	父親AT欠:痙攣、脳出血(血栓?)
AT-6	32	F	-	45	Exon3	c.456_458del	p.Phe153del	妊娠合併DVT
AT-7	30	F	-	32.0	Exon2	c.374G>A	p.Gly125Asp	妊娠合併脳静脈洞血栓症
AT-8	29	F	-	46.0	Exon5	c.769T>C	p.Trp257Arg	DVT合併妊娠 WR+
AT-9	34	F	-	49	intron3	c.624+1dupG	p.Glu209Glyfs17*	妊娠中 父親がDVT発症歴有り
AT-10	33	F	-	46.3	-	-	-	脳静脈洞血栓症 WF+
AT-11	17	M	-	40	Exon7	c.1370G>C	p.Arg457Thr	兄DVT, 父親AT欠

表2 PC遺伝子解析結果

表2. PC遺伝子解析結果

No.	Age	Sex	PC:Ag %	PC:Ac %	Mutation			memo
					Location	Description DNA	Description Protein	
PC-1	27	F	41	56	exon7	c.541G>T	p.Phe181Val	ピル服用DVT
PC-2	44	F	47	24	-	-	-	VTE, WR+
PC-3	27	F	30	33	exon8	c.793C>T	p.Leu265Phe	父親DVT(PC欠)
PC-4	60	F	48	-	-	-	-	両下肢DVT+PE
PC-5	1ヶ月	M	28	32	-	-	-	新生児脳梗塞
PC-6	66	M	46	10	-	-	-	PE, WR+
PC-7	53	F	54	17	-	-	-	肺高血圧, WR+
PC-8	28	F	44	40	exon9	c.1213C>T	p.Pro405Ser	妊娠合併左下肢DVT
PC-9	18	F	-	54	exon8	c.691G>A	p.Asp231Asn	父親、兄がDVT
PC-10	76	M	-	24	-	-	-	右DVT, HBDCで肝切・化療

表3. PS遺伝子解析結果

表3. PS遺伝子解析結果

No.	Age	Sex	PS:Ag Total/Free %	PS:Ac %	Mutation			memo
					Location	Description DNA	Description Protein	
PS-1	77	F	-	22	Exon10	c.974C>A	p.Ala325Glu	VTE
PS-2	65	F	27/20	10	Exon 8	c.1187T>G	p.Cys282Trp	OP後VTE
PS-3	29	M	-	10	-	-	-	DVT
PS-4	33	F	29/20	≤10	-	-	-	父親PS:Ac ≤18% 妊娠21週
PS-5	31	F	- /34	36	-	-	-	妊娠時脳静脈洞血栓、WR+
PS-6	31	M	39/49	53	-	-	-	SVC血栓、WR+
PS-7	61	F	-	41	-	-	-	両側肺塞栓
PS-8	42	F	-	27	-	-	-	過多月経、低容量ピル内服
PS-9	20	M	56/41	35	-	-	-	DVT, WR+, 父親がDVT

## 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：〈背景〉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、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」を実施した。その結果、静脈血栓塞栓症予防ガイドラインに準拠した用量調節ワルファリン療法が実施されているにも関わらず、出血合併症（2.4%）や血栓症再発（1.1%）がみられた。これらのことは、医療機関受診時と実際のイベント発症時の PT-INR 値が乖離していたためか、血栓症再発予防に対するワルファリンの用量設定が適切でないことを示唆する。〈目的〉本臨床研究（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、PT-INR の自己測定を導入により特発性血栓症/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ことを主たる目的とした。〈方法〉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、コアグチェック XS による PT-INR の自己測定を 1 回/週の頻度で PT-INR 自己測定群と中央検査部のみで PT-INR 測定する対照群に分けて、それぞれ 6 ヶ月間ずつ実施するクロスオーバー研究を行い、1) PT-INR 自己測定の安全性、2) PT-INR 自己測定値と医療機関での測定値との乖離の有無、3) PT-INR 自己測定による出血および血栓症合併症の発症をした。〈結果〉登録症例は 17 例で、離脱 2 例を除く 15 例（男/女=5 例/10 例、年齢  $44.4 \pm 11.2$  歳）を解析した。1) 自己測定 PT-INR 値と医療機関測定 PT-INR 値の間には  $y=0.940x+0.141$ 、 $r^2=0.893$ 、 $p<0.001$ 、Bland-Altman プロットによる両測定値の差が  $-0.08 \pm 0.28$  と極めて良好な相関関係が認められた。2) 自己測定実施期間（ $273.7 \pm 91.5$  日）において、手技に伴う合併症や出血性合併症および血栓症の再発はみられなかった。〈結語〉ワルファリン療法における PT-INR 自己測定の導入は、安全で有効な手法であることを明らかにした。本臨床研究をさらに展開すべく、静脈血栓塞栓症等を合併しワルファリン療法を施行されている血液透析患者を対象に、ワルファリン療法における最も重要な副作用である出血予防案の作成に向けた臨床研究を進めている（自治医科大学倫理委員会申請中）。

### 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。ほとんどの医療機関において日本循環器学

会による静脈血栓塞栓症予防ガイドライン（2008年度版）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。さらに、静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法の全国実態調査（自治医科大学生命倫理委員会承認研究「疫08-52」）では、対象症例691例中ワルファリン療法施行中において8例に出血症状、17例に血栓症再発の合併症がみられたこと、イベント発症時のワルファリン療法の指標であるPT-INRが把握困難であった症例が約半数にみられた。これらのことから、血栓症再発予防を目的としたワルファリンの用量設定を適切に実施することが、本剤の安全で有効な治療に不可欠であると考えられる。

本研究（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」）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を検討し、PT-INRの自己測定によりワルファリン療法の安全性と有効性を確立することを目的とする。

## 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）を有し、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歳未満までの者を対象とする。

b. PT-INRの測定とその管理域：

PT-INR自己測定群：1週間に1回のPT-INRの自己測定を、登録開始日から概ね6ヶ月間実施する。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（図1）。

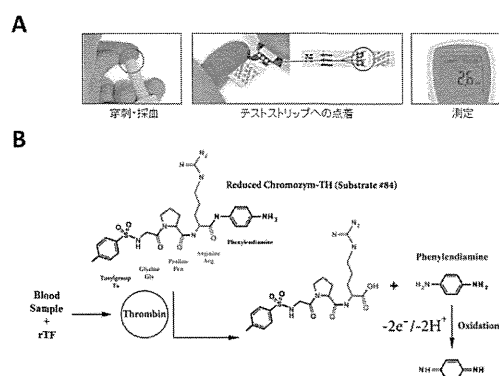


図1. PT-INR簡易型自己測定装置

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

PT-INR に延長がみられるものは、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  $44.8 \pm 10.6$  歳)を登録した。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 4 例であり、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。

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 であった。2 名の患者が自己穿刺に対する恐怖感等の理由により、開始直後に臨床研究から離脱した。

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。

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高い相関関係 ( $r=0.945$ ,  $p<0.0001$ ) がみられ、Bland-Altman プロット解析においても平均 PT-INR が 1.5-3.5 内での両測定値の乖離値が  $0.04 \pm 0.13$  と極めて軽微であった(図 2)。

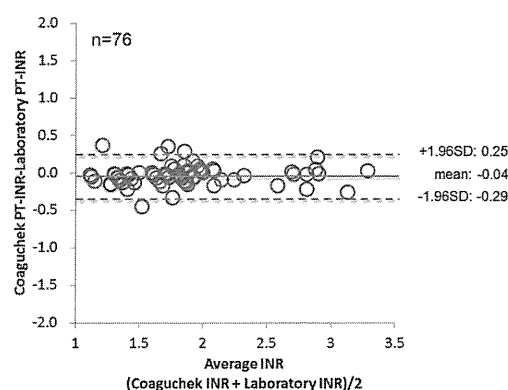


図 2. 自己測定 PT-INR と外来受診時 PT-INR 値との関係(Bland-Altman プロットにより解析)

外来受診測定群において治療域到達期間を示す Time in therapeutic range (TTR) が  $66.5 \pm 32.2\%$  に対して、自己測定群における TTR が  $84.4 \pm 14.2\%$  と有意に高値 ( $p=0.0392$ ) であった。また PT-INR 自己群において、血栓塞栓症再発や出血性イベントはみられなかった。

### 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。

自己測定群での PT-INR 値と中央検査部測定を行った対照群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。

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、本研究が単施設での臨床研究であり、実施された症例数では必ずし

も充分とはいえ、全国規模での臨床研究によりエビデンスを蓄積する必要があると考えられた。同時に日本血栓止血学会などの関連学会と協力しながら、ワルファリン療法施行患者における PT-INR 自己測定のガイドラインの作成する予定である。

一方、血栓症を合併した血液透析患者に対する抗血栓療法の安全性と有効性は未だ十分に確立していない。特に新規経口抗凝固薬である抗 Xa 阻害薬や抗トロンビン薬などは、腎排泄が主体であるために腎機能が廃絶した患者に使用することが困難である。一方で肝代謝が主であるワルファリンにおいても、本邦における透析患者を対象とした十分な検討がなされておらず、日本透析学会ガイドライン (2011 年) において原則禁忌とされている。そこで我々は、血栓症を合併した血液透析患者におけるワルファリン療法に関する臨床研究として PT-INR 自己測定の有用性を検証するための臨床研究を立案した (自治医科大学臨床研究倫理審査委員会申請中)。

## E. 結論

ワルファリン療法における PT-INR 自己測定の導入は、安全で有効な手法であることを明らかにした。本臨床研究をさらに展開すべく、静脈血栓塞栓症等を合併しワルファリン療法を施行されている血液透析患者を対象に、ワルファリン療法における最も重要な副作用である出血予防案の作成に向けた臨床研究を進める。

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表

### 1. 原著論文

1 Sakata, A., Ohmori, T., Nishimura, S., Suzuki, H., Madoiwa, S., Mimuro, J., Kario, K. & Sakata, Y. Paxillin is an intrinsic negative regulator of platelet activation in mice. *Thrombosis journal* 12, 1, 2014.

## 「血栓症を合併した血液透析患者におけるワルファリン療法に関する臨床研究」の概略

### 対象症例:

血栓症再発予防目的のためにワルファリン療法を施行している血液透析症例  
自治医科大学附属病院および関連施設の外来通院中の20-80歳未満の患者

### 方法:

自己測定群: PT-INR簡易測定装置により1回/週で自己測定、および  
1回/月の外来受診を行い医療機関においてPT-INRを測定  
検査室測定群: 1回/月の外来受診を行い医療機関のみでPT-INRを測定

### 目標症例数:

30例、自己測定群30症例、対照群30症例とし、6ヶ月後に自己測定群と対照群  
を入れ替えて実施するクロスオーバー研究

### 評価項目:

透析施行時のPT-INR動態  
外来受診患者における自己測定の確立 (安全な手技の確立、測定データの正確性)  
外来受診時のPT-INR値と自宅での自己測定PT-INR値の差異  
血栓症症状や出血症状時の自己測定PT-INR値との関連の有無  
血栓症および出血性イベントの発症の差異

- 2 Koyama, K., Madoiwa, S., Nunomiya, S., Koinuma, T., Wada, M., Sakata, A., Ohmori, T., Mimuro, J. & Sakata, Y. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Critical care* 18, R13, 2014.
- 3 Kashiwakura, Y., Ohmori, T., Mimuro, J., Madoiwa, S., Inoue, M., Hasegawa, M., Ozawa, K. & Sakata, Y. Production of functional coagulation factor VIII from iPSCs using a lentiviral vector. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 20, e40-44, 2014.
- 4 Yasumoto, A., Madoiwa, S., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Ohmori, T., Mizukami, H., Ozawa, K., Sakata, Y. & Mimuro, J. Overexpression of factor VII ameliorates bleeding diathesis of factor VIII-deficient mice with inhibitors. *Thrombosis research* 131, 444-449, 2013.
- 5 Watanabe, H., Kikkawa, I., Madoiwa, S., Sekiya, H., Hayasaka, S. & Sakata, Y. Changes in Blood Coagulation-Fibrinolysis Markers By Pneumatic Tourniquet During Total Knee Joint Arthroplasty With Venous Thromboembolism. *The Journal of arthroplasty*, 2013.
- 6 Mimuro, J., Mizukami, H., Shima, M., Matsushita, T., Taki, M., Muto, S., Higasa, S., Sakai, M., Ohmori, T., Madoiwa, S., Ozawa, K. & Sakata, Y. The prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus capsids is reduced in young Japanese individuals. *Journal of medical virology*, 2013.
- 7 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. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 21, 318-323, 2013.
- 8 Madoiwa, S., Kitajima, I., Ohmori, T., Sakata, Y. & Mimuro, J. Distinct reactivity of the commercially available monoclonal antibodies of D-dimer and plasma FDP testing to the molecular variants of fibrin degradation products. *Thrombosis research* 132, 457-464, 2013.
- 9 Koyama, K., Madoiwa, S., Tanaka, S., Koinuma, T., Wada, M., Sakata, A., Ohmori, T., Mimuro, J., Nunomiya, S. & Sakata, Y. Evaluation of hemostatic biomarker abnormalities that precede platelet count decline in critically ill patients with sepsis. *Journal of critical care* 28, 556-563, 2013.
- 10 Ashizawa, M., Kimura, S., Wada, H., Sakamoto, K., Sato, M., Terasako, K., Kikuchi, M., Nakasone, H., Okuda, S., Kako, S., Yamazaki, R., Oshima, K., Matsuura, K., Ohmori, T., Madoiwa, S., Nishida, J., Mimuro, J., Tabei, K., Sakata, Y. & Kanda, Y. Acquired factor V inhibitor associated with life-threatening bleeding and a mixing test result that indicated coagulation



factor deficiency. Hematology 18, 300-304, 2013.

## 2. 学会発表

1 坂田 飛鳥, 大森 司, 西村 智, 鈴木 英紀, 窓岩 清治, 三室 淳, 苅尾 七臣, 坂田 洋一. Paxillin は Rap1b の修飾を介して血小板活性化を負に制御する. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会. 2013 年 5 月 30 日 (山形) .

2 窓岩 清治., 小山 寛介, 坂田 飛鳥, 大森 司, 三室 淳, 坂田 洋一. 重症患者の凝固線溶系異常とその対策 エキスパートの管理 血液凝固線溶系と敗血症. 第 40 回日本集中治療医学会学術集会. 2013 年 2 月 28 日 (松本)

3 窓岩 清治., 大森 司, 三室 淳, 小澤 敬也, 坂田 洋一. 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 PT-INR 自己測定的安全性に関する臨床研究. 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会. 2013 年 10 月 31 日 (神戸) .

4 窓岩 清治., 牧野 伸子, 大森 司, 三室 淳, 坂田 洋一. 【細胞間応答と線溶】組織再生・免疫応答におけるプラスミノゲンアクチベーター-プラスミン系. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会. 2013 年 5 月 30 日 (山形)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特記事項なし。

## 日本人の血栓性遺伝素因プロテイン S K196E 変異の地理的分布

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

### 研究要旨

プロテイン S K196E 変異は、静脈血栓塞栓症のリスク（オッズ比、3.74-8.56）であることを本研究班の活動を通して明らかにしてきた。本年度は、中国人および韓国人がプロテイン S K196E 変異を保有するかどうかを検討した。本変異をタイピングした結果、中国人および韓国人にはプロテイン S K196E 変異を同定しなかった。したがって、プロテイン S K196E 変異は日本人にだけ見られる血栓性遺伝子変異であり、この変異は比較的新しく生じたものと考えられた。

### A. 研究目的

プロテイン S K196E 変異は、静脈血栓塞栓症のリスク（オッズ比、3.74-8.56）であることを本研究班の活動を通して明らかにしてきた。本変異のヘテロ接合体者の血中プロテイン S の抗凝固活性は平均で 16%低い。本変異の頻度に関して、国立循環器病研究センター、名古屋大学、九州大学、三重大学の研究を総合すると、4371 人中にヘテロ接合体 77 人となり、日本人の約 55 人に 1 人がヘテロ接合体であった（E アレル頻度、0.089）。この頻度から、約 12,000 人に 1 人がホモ接合体と計算され、日本人総人口を約 1 億 2,000 万人とすると、約 1 万人がホモ接合体であると推定された。プラスミノージェン A620T 変異（栃木変異）や ADAMTS13 P475S 変異は、日本人に見いだされ、次いで中国人や韓国人に同定されたことから、日本人が保有する遺伝子変異は中国人や韓国人にも見られると考えられる。

本研究では、中国人および韓国人がプロテイン S K196E 変異を保有するかどうかを検討した。

### B. 研究方法

本研究では、中国人および韓国人がプロテイン S K196E 変異を保有するかどうかを、下記の 4 つのパネルで検討した。

パネル 1 : 509 人の中国人一般集団

パネル 2 : 492 人の韓国人一般集団

パネル 3 : 中国人 122 人の静脈血栓症患者と中国人 122 人のコントロール

パネル 4 : 1000 人ゲノムプロジェクトでの中国人 97 人、日本人 89 人の結果

パネル 1 はタックマン法、パネル 2, 3 は Homogeneous Mass Extend and iPLEX assays (Sequenom) でタイピングした。

本研究は京都大学大学院医学研究科小泉昭夫教授、中国 General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Tong Yin 博士との共同研究である。

（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京都大学医学部の倫理審査委員会で研究計画の承認を受けたうえで行った。

### C. 研究結果

タイピングの結果、パネル 1, 2, 3 の

いずれにもプロテイン S K196E 変異を同定しなかった。パネル4では、日本人 89 人の 1 人のヘテロ接合体を見いだしたが、中国人 97 人には変異保有者は見られなかった。

#### D. 考察

本結果より、プロテイン S K196E 変異は日本人にだけ見られる血栓性遺伝子変異であり、この変異は比較的新しく生じたものと考えられた。

#### E. 結論

静脈血栓塞栓症のリスクであるプロテイン S K196E 変異は、中国人および韓国人には見られず、日本人にだけ見られる血栓性遺伝子変異であることが判明した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y: ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan (review). *Hamostaseologie*, 33(2), 131-137, 2013  
2) Fan X, 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

3) Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincade PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Miyata T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y: The Satb1 Protein Directs Hematopoietic Stem Cell Differentiation toward Lymphoid Lineages. *Immunity*, 38(6), 1105-1115, 2013

4) Akiyama M, Nakayama D, Takeda S, Kokame K, Takagi J, Miyata T: Crystal structure and enzymatic activity of an ADAMTS-13 mutant with the East Asian-specific P475S polymorphism. *J Thromb Haemost*, 11(7), 1399-1406, 2013

5) Mise K, Ubara Y, Matsumoto M, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Ohashi K, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y, Takaichi K: Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years: a case report. *BMC Nephrol*, 14:156, 2013

6) Liu W, Yin T, Okuda H, Harada KH, Li Y, Xu B, Yang J, Wang H, Fan X, Koizumi A, Miyata T: Protein S K196E mutation, a genetic risk factor venous thromboembolism, is limited to Japanese. *Thromb Res*, 132, 314-315, 2013

7) Muratsu J, Morishima A, Mizoguchi K, Ataka K, Yamamoto H, Fan X, Miyata T,

- Sakaguchi K: Budd-Chiari Syndrome with multiple thrombi due to a familial Arg42Ser mutation in the protein C gene. **Case Reports in Medicine**, Volume 2013, Article ID 270419, 6 pages, 2013
- 8) Shinozaki S, Chiba T, Kokame K, Miyata T, Kaneko E, Shimokado K: A deficiency of Herp, an endoplasmic reticulum stress protein, suppresses atherosclerosis in apoE knockout mice by attenuating inflammatory responses. **PLoS ONE**, 8(10), e75249, 2013.
- 9) Kamide K, Asayama K, Katsuya T, Ohkubo T, Hirose T, Inoue R, Metoki H, Kikuya M, Obara T, Hanada H, Thijs L, Kuznetsova T, Noguchi Y, Sugimoto K, Ohishi M, Morimoto S, Nakahashi T, Takiuchi S, Ishimitsu T, Tsuchihashi T, Soma M, Higaki J, Matsuura H, Shinagawa T, Sasaguri T, Miki T, Takeda K, Shimamoto K, Ueno M, Hosomi N, Kato J, Komai N, Kojima S, Sase K, Miyata T, Tomoike H, Kawano Y, Ogihara T, Rakugi H, Staessen JA, Imai Y: Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study. **Pharmacogenomics**, 14(14), 1709-1721, 2013
- 10) Honda S, Shirotani-Ikejima H, Tadokoro S, Tomiyama Y, Miyata T: The integrin-linked kinase-PINCH-parvin complex supports integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 activation. **PLoS ONE**, 8(12), e85498, 2013
- 11) Yin T, Miyata T: Dysfunction of protein C anticoagulant system, main genetic risk factor for venous thromboembolism in Northeast Asians (review). **J Thromb Thrombolysis**, 2013 Nov 15. [Epub ahead of print]
- 12) Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T: Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: Identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome, **Mol Genet Genomic Med**, 2014, in press.
- 13) 宮田敏行、森下英理子「先天性血栓性素因」血栓と循環、第 21 巻、第 1 号、6-11 頁、2013
- 14) 宮田敏行、小亀浩市、小久保喜弘「先天性 ADAMTS 欠損症」臨床検査、第 57 巻、第 5 号、556-561 頁、2013
- 15) 坂野史明、宮田敏行、藤岡政行、杉本充彦「遺伝子改変血栓モデル: ADAMTS13 遺伝子欠損マウスを中心に」Thrombosis Medicine、第 3 巻、第 2 号、36-43 頁、2013
- 16) 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と腎移植」日本臨床腎移植学会雑誌、第 1 巻、第 1 号、39-44 頁、2013
- 17) 藤村吉博、吉田瑤子、範 新萍、宮田敏行「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)」臨床血液、第 54 巻、第 10 号、351(1897)-360(1906)頁、2013
- 18) 岡 政史、大塚泰史、稲田由紀子、佐藤忠司、吉田瑤子、藤村吉博、Fan

Xinping、宮田敏行、濱崎雄平「抗 CFH 抗体陽性および *CFHR1* 遺伝子欠失を伴う DEAP-HUS の 1 例」日本小児腎臓病学会雑誌、第 26 巻、第 2 号、109(285)-115(291) 頁、2013

19) 秋山正志、武田壮一、宮田敏行「東アジア人特有の P475S 変異を持つ ADAMTS13 の立体構造と機能解析」血栓止血学会誌、第 25 巻、第 1 号、2014、印刷中

20) 宮田敏行、水口純、鈴木敦夫、小嶋哲人「特集 血液凝固の制御機構と臨床応用への展望：プロテイン C/プロテイン S の基礎」血栓止血学会誌、第 25 巻、第 1 号、2014、印刷中

## 2. 学会発表

1) 宮田敏行、宮田茂樹、長束一行、第 35 回日本血栓止血学会学術集会、日本血栓止血学会・日本循環器学会ジョイントシンポジウム、抗血小板療法の多様性について、「Pharmacogenomics は抗血小板剤の個別化医療の救世主となり得るか？」2013 年 5 月 30 日-6 月 1 日、山形市

2) 小亀浩市、秋山正志、宮田敏行、「ADAMTS13 の正常な分泌にはシクロフィリン B によるプロリン残基異性化が必要である」、第 35 回日本血栓止血学会学術集会、2013 年 5 月 30 日-6 月 1 日、山形市

3) Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Hiroji Yanamoto, Yuko Tashima, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Generation of protein S-Tokushima mutant mice to provide an *in vivo* evaluation system for thrombosis in Japanese, SPC シンポ

ジウム 4, 第 35 回日本血栓止血学会学術集会、2013 年 5 月 30 日-6 月 1 日、山形市

4) 土井政明、松井英人、竹田征治、斎藤能彦、武田麻衣子、松成泰典、西尾健治、嶋緑倫、坂野史明、秋山正志、小亀浩市、宮田敏行、杉本充彦、「マウス急性心筋梗塞モデルにおける ADAMTS13 の心筋保護作用」、第 35 回日本血栓止血学会学術集会、2013 年 5 月 30 日-6 月 1 日、山形市

5) 松井英人、土井政明、武田麻衣子、松成泰典、西尾健治、嶋緑倫、副島見事、粕田承吾、坂野史明、宮田敏行、杉本充彦、「マウス骨髄移植モデルにおける ADAMTS13 の移植ドナー細胞生着促進効果」、第 35 回日本血栓止血学会学術集会、2013 年 5 月 30 日-6 月 1 日、山形市

6) 小堺貴司、森山雅人、布施一郎、柴崎康彦、増子正義、瀧澤淳、鳥羽健、吉田邦彦、小亀浩市、宮田敏行、松本雅則、藤村吉博、曾根博仁、「妊娠を契機に診断された新規の遺伝子変異を伴う Upshaw-Schulman 症候群 (USS) の一例」、第 35 回日本血栓止血学会学術集会、2013 年 5 月 30 日-6 月 1 日、山形市

7) 平井秀憲、秋山正志、宮田敏行、「哺乳類細胞を用いた ADAMTS13 ドメインの一過性大量発現」、第 13 回日本蛋白質科学会年会、2013 年 6 月 12 日-14 日、鳥取市

8) 宮田敏行、医薬基盤研究所セミナー、「疾患モデルマウスを用いた血栓性疾患の研究」、2013 年 6 月 28 日、箕面市

9) 吉田瑤子、範新萍、本田繁則、芦田明、服部元史、松本雅則、大山良文、古久保哲郎、南学正臣、宮田敏行、藤村吉博、「本邦の非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)

の患者登録とその表現型－遺伝子型解析」、第48回日本小児腎臓病学会学術集会、2013年6月28日-29日、徳島市

10) Yoshihiro Fujimura, Yoko Yoshida, Xinping Fan, Toshiyuki Miyata, “Registry of congenital atypical HUS in Japan”, ISTH-APSTH joint symposium, XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 29 - July 4, 2013, Amsterdam, Netherlands

11) Jun Muratsu, Atsuyuki Morishima, Masayoshi Kukida, Anzu Tanaka, Xinping Fan, Toshiyuki Miyata, Katsuhiko Sakaguchi, “Familial screening in the case of Budd-Chiari syndrome with multiple thrombi due to Arg42Ser mutation in the protein C gene”, XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 29-July 4, 2013, Amsterdam, Netherlands

12) Yuko Tashima, Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Yasuyuki Matsuda, Hiroji Yanamoto, Toshiyuki Miyata, “Generation and characterization of homozygous plasminogen-Tochigi mutant mice bearing reduced fibrinolytic activity”, XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 29-July 4, 2013, Amsterdam, Netherlands

13) Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Hiroji Yanamoto, Yuko Tashima, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, “Exacerbated venous thromboembolism in mice with the protein S Tokushima

mutation”, XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 29-July 4, 2013, Amsterdam, Netherlands

14) Yuka Eura, Koichi Kokame, Toshiro Takafuta, Ryojiro Tanaka, Hikaru Kobayashi, Fumihiro Ishida, Shuichi Hisanaga, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, “Quantitative PCR assay demonstrated exon deletions of ADAMTS13 in two unrelated patients with Upshaw-Schulman syndrome, XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 29-July 4, 2013, Amsterdam, Netherlands

15) 宮田敏行、ミニシンポジウム：補体系と凝固系、「凝固系・補体系の接点としての血管内皮細胞障害」、第50回補体シンポジウム、2013年7月5-6日、旭川市  
16) 光黒真菜、根木玲子、岡本章、城ノ内芳枝、宮田茂樹、佐野道隆、宮田敏行、吉松淳、「妊産婦における長期ヘパリン療法のモニタリング-APTTおよび抗Xa活性の比較検討」、第14回日本検査血液学会学術集会、2013年7月27日-28日、東京都

17) 樋口（江浦）由佳、小亀浩市、松本雅則、藤村吉博、宮田敏行、「血栓性血小板減少性紫斑病患者のADAMTS13遺伝子に伏在していた変異の発見：ゲノムDNAを用いた定量PCR法の開発」、第18回日本病態プロテアーゼ学会学術集会、2013年8月16日-17日、吹田市

18) 田嶋優子、坂野史明、喜多俊行、松田泰幸、柳本広二、宮田敏行、「マウスP

ラスミノージェン栃木変異は血漿プラスミン活性を低下させるが血栓塞栓症の原因にはならない」、第 86 回日本生化学会大会、2013 年 9 月 11 日-13 日、横浜市

19) 樋口 (江浦) 由佳, 小亀浩市, 松本雅則, 藤村吉博, 宮田敏行、「日本における先天性 ADAMTS13 欠損症の遺伝子解析」、第 86 回日本生化学会大会、2013 年 9 月 11 日-13 日、横浜市

20) 宮田敏行、「血栓性細小血管障害症の発症機構と診断・治療」、第 33 回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会、「国立循環器病研究センターにおける研究活動、循環器病対策に向けた予防・診断・治療戦略」2013 年 9 月 24 日、吹田市

21) 和田英夫, 松本剛史, 大石剛史, 片山直之, 宮田敏行, 藤村吉博, 「三重大で経験した非典型溶血性尿毒症症候群」、第 75 回日本血液学会学術集会、2013 年 10 月 11 日-13 日、札幌市

22) Yoshihiro Fujimura, Yumi Yoshii, Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Hideo Yagi, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, A long-term phenotype analysis of 51 patients with Upshaw-Schulman syndrome in Japan, with special references to pregnancy and renal failure that requires hemodialysis, 55<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, New Orleans, December 7-10, 2013

23) Yoko Yoshida, Xinping Fan, Yoshifumi Ohyama, Tetsuro Kokubo, Masanori Matsumoto, Hideo Yagi, Hiroko Shirotani-Ikejima, Toshiyuki Miyata,

Yoshihiro Fujimura, “Atypical Hemolytic Uremic Syndrome In Japan Characterized By The Inhibitory Antibody-Based Hemolytic Assay and The Gene Analysis”, 55<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, New Orleans, USA, December 7-10, 2013

24) Takuya Okata, Kazunori Toyoda, Akira Okamoto, Toshiyuki Miyata, Kazuyuki Nagatsuka, Kazuo Minematsu, “Anticoagulation intensity of low-dose rivaroxaban for Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation”, International Stroke Conference 2014, San Diego, USA, February 12-14, 2014.

25) Takuya Okata, Kazunori Toyoda, Akira Okamoto, Toshiyuki Miyata, Junji Takasugi, Masatoshi Koga, Kazuyuki Nagatsuka, Kazuo Minematsu, “Successful resolution of the cardiac thrombus using novel oral anticoagulants”, International Stroke Conference 2014, San Diego, USA, February 12-14, 2014.

#### 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に関する研究

研究分担者 川崎 富夫 健康医学研究所 所長（前大阪大学心臓血管外科 助教）

### 研究要旨

肺血栓塞栓症の予防・診断・治療ガイドラインは国民を対象としたものである。これを完成させるためには、患者のみならず社会のメリットが最大限になることが求められる。患者に対しては検査精度、ガイドラインの有効性と安全性の向上が、またそれを取り巻く社会環境においては費用対効果の改善とコンセンサス形成を伴う必要がある。本研究は、大阪大学ガイドラインの運用結果の評価だけでなく、関連検査の精度向上と治療薬の安全性向上に寄与した。様々なガイドラインの増加がもたらす医療訴訟問題は、法学側が予防ガイドラインを医療水準と看做したために生じたものであり、医療側の萎縮や防衛医療につながっている。医と法の専門家が集まり「医療と司法の架橋研究会」を立ち上げてこの問題に取り組み成果を上げた。

### 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。費用対効果を判断しあるいはその戦略を実施する医療システムを動かすのもまた国民である。肺血栓塞栓症の予防戦略とは、患者にとどまらず医療現場の従事者を含めて、全ての国民が安全と安心を得るために存在する。

(I) 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）の運用：阪大ガイドラインは、患者参加型であるという特徴だけでなく、院内の医療従事者全てのコンセンサスを得た上で作成したという、他のガイドラインが持たない大きな特徴をもつ。このガイドラインに基づく予防戦略の適否を、その社会的意味を含めて運用結果から評価する。

(II) 阪大ガイドラインの意味：阪

大ガイドラインの運用を真に成功させるためにはその社会的意味を明確にすることが必要である。現在の医療界では、ガイドラインに沿わなかったために有責と決めつける判決が増加しており、医療側を萎縮させている。例えば大阪地判平21・9・29判決（年報医事法学 26, 2011）は、肺塞栓症研究会のガイドライン通りに弾カストッキングを使用して予防を行わなかったために患者が死亡しとして有責となった。しかし、ガイドラインに示されている弾カストッキングの効果は誤訳されたものであり、その効果には根拠が無い。ここには、ガイドラインの実質的な信頼性・正確性をその作成者がどのように検証したのかという問題と、ガイドライン使用者に対してガイドラインの位置づけを作成者がどのように具体的に周知したのか、すなわちガイドラインを出す立場の医師の責任のあり方と、医療界の内部において中小病院に至るまでコ



ンセンサスをどのような手続きを経て行われたのかということが問われている。

この問題はいまだ解決されていない。医療側が善意で作成したガイドラインが、かえって臨床現場を混乱させ、善良なる医師を訴訟への不安に陥れている。医学的原則よりも防衛的医療に傾き、医療資源の枯渇に結びついている。医療と司法との無意味な摩擦を避けることが必要であるが、医学的立場からも法学的立場からもいまだこの問題解決への具体的アプローチはとられていない。本研究費を使用して維持してきた医療と司法の共同研究“医療と司法の架橋研究会”における検討を通して、ガイドラインの意味や位置づけを法学側が理解しやすいように対話を進めてきた。その成果を明らかにする。

(Ⅲ-1) 血栓症の診断能力向上：阪大ガイドラインの運用を成功させるためには、血栓症の診断能力の向上が必要となる。血液凝固検査または研究においては、凍結した血漿を用いることが少なくない。血漿の凍結融解が血液凝固能検査に与える影響については半世紀前に検討されているが、その後研究試薬や方法に変更があったにもかかわらず再検討がなされていない。そこで改めて、血漿の凍結・融解における凝固因子の安定性について検討する。

(Ⅲ-2) 血栓症予防治療薬の副作用：深部静脈血栓症および肺塞栓症の予防と治療目的で検討中の経口抗凝固薬であるダビガトランは血液モニタリングの必要がないとされている。だが、販売後重篤な副作用が報告されていることから、

服用時モニタリングの必要性を検討する。

## B. 研究方法

(I) 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、指導の存在部位と静脈径および静脈内腔の充満度、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。対象は、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。

(II) “医療と司法の架橋研究会(世話人甲斐克則、編集川崎富夫)”において、ガイドラインとは何か、信頼性の高いガイドラインとは何かについて検討したのでその意義を明らかにする。

(Ⅲ-1) 通常凝固因子インヒビターの測定は保存凍結血漿を溶融させ、Bethesda法を用いて行われている。Bethesda法における37℃、2時間加温後のpH上昇の原因をまず明らかにする。正常プール血漿9.5mlに対して1M HEPES pH7.35緩衝液0.5mlを混合した検体を緩衝化正常プール血漿とした。緩衝化正常プール血漿を総容積0.4~13.5mlのそ

れぞれ異なる容器に添加し、37°C、2時間加温後 pH を測定した。その上で各凝固因子の安定性を確認した。

(Ⅲ-2) 大阪大学病院の外来患者のうちダビガトランを服用している心房細動患者 50 名 (75mg 4C/day 服用患者 17 名、110mg 2C/day 服用患者 33 名) を対象とし、APTT と PT-INR および腎機能の指標としての eGFR の検査結果を収集し、服用量による検査値の比較、服用前後の検査値の比較を行った。また、服用患者個人の採血時間のデータを収集し、採血時間帯による検査値を解析した。

### C. 研究結果

(Ⅰ) 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。

(Ⅱ) 信頼性の高いガイドラインとは、会員のコンセンサスが得られているものを指す。具体的には少なくとも、個々の内容に対する反論とその反論に対する作成者の説明、そして最終決定者の判断とその理由が明記され、定期的に見直しがなされることが前提となる。学会の姿勢やガイドラインの使用者の範囲を明記することが必要である。

次に、医療ガイドラインは、manual に相当するものから、policy に相当するものまで幅広く存在する。例えば循環器学会の「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン」は、各章を研究班の委員が分担して執筆し、その後研究班で検討されて出版される。研究班には多くの学会の委員が「合同研究班参加学会」として含まれる。しかし、その委員が各学会の総意を代表しているわけではない。内容について各学コンセンサスを得たものでもない。こ

の場合は、” manual 手順” “guideline 指針” = “guide”、“help 助け”、“assistance 補助”、“reference 参照”、“policy 方針”などと分ければ、reference に最も近い。これは肺塞栓症研究会の場合も同様である。それにもかかわらず、法学はガイドラインを規範とみなし、医師が守るべきものであり、もし守らないならばその理由を明確に説明できなければならないとする。しかも、その説明責任はガイドライン作成者にあるべきであるにも関わらず司法は一般の医療者に求める。すなわち、いままでガイドライン作成者の説明責任が果たされてこなかったことが血栓症を取り巻く医療裁判が多発する原因の一つである。さらに、ガイドラインが不十分であれば医療側が常に更新すべきであるのにそのような対応を怠ってきたことが、法学側が完成したガイドラインと勘違いする原因となっている。その意味で、ガイドラインを取り巻く訴訟問題は医療側の説明責任とガイドラインの更新とを怠ってきたことが原因と言える。

### (Ⅲ-1)

1. Bethesda 法における反応溶液中の pH 上昇の軽減法: pH と使用試験管との間には、 $pH=2.2766 \{ (\text{試験管容積 ml} / \text{添加血漿容量 ml}) / \text{空気と血漿との接触面積 mm}^2 \} + 7.448$  の関係があることを見出した。2. 緩衝化血漿 1.0ml, 0.5ml 添加における 37°C, 2 時間 加温後の pH はそれぞれ 7.60 および 7.76 であった。非緩衝化血漿では、FII, FVII, および FX を除く凝固因子活性は 1.0ml 添加血漿に比較し 0.5ml 添加血漿で有意な低下が認められ

た。緩衝化血漿を使用した場合には、F-VIII 以外の因子に有意な変動を示さなかったが、F-VIII については、0.5ml と 1.0ml との間に有意な低下 (1.0ml 添加に比較し約 5% の低下) を認めたが、各添加量と対照血漿との間には有意差はなかった。

上記の結果を分かりやすく記載すると以下の通りとなる。反応溶液中の温度上昇と pH 上昇により、特に第 V、第 VIII 凝固因子の活性が低下する。この影響は、凝固因子インヒビターを擬陽性とするだけでなく、ADAMTS13 の測定結果にも及ぶ。この問題は、HEPES 緩衝液 (pH 7.35) を用いることと、容積比を考慮することによりにより、解決できることを明らかにした。この結果、凝固因子検査における施設間格差を解消できる。

### (Ⅲ-2)

ダビガトラン 75mg 4C/day 服用患者群 (平均年齢, SD: 62, 8.5) と 110mg 2C/day 服用患者群 (70.7, 8.3) との間に APTT、PT-INR および eGFR の値に有意な差は認められなかった。服用前に APTT の測定依頼のあった (ワルファリン服用中を除外) 24 名 (75mg 4C/day : 8 名, 110mg 2C/day : 16 名) の服用後の APTT 検査値、PT-INR 検査値ともに対象症例全てで服用後有意に延長していた。服用後の検査値における PT-INR 平均  $\pm$  SD は  $1.12 \pm 0.12$ 、APTT 値は  $43.2 \pm 9.22$  となり、APTT 値の方が PT-INR 値よりも大きく変動した。服用前後の APTT 値の関係は、服用前の測定値が大きくなるに従い服用後の測定値が延長する結果となった (回帰式  $y=1.36x+4.74$  ( $y$ : 服用後,  $x$ : 服用前),  $r=0.638$ ,  $p<0.01$ )。

また、服用開始前後のAPTT比（服用後値／服用前値）は、平均：1.54，SD：0.23，範囲：1.2～1.94であり、服用前値との関係性は見られなかった。採血時間帯による検査値の変動は、同一患者で採血日時の異なるデータを収集し、採血時間帯（8:30～9:30，9:30～10:30，10:30～11:30，11:30～15:30）ごとに比較したところ、各時間帯における大きな変動は観察されなかった。

#### D. 考察

（Ⅰ） 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発生をもたらす中枢型の新鮮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DVT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DVT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発症を抑制したことを示した。

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。特に機関中に販売されるようになった新薬にして一貫して批判的態度を貫いてきたことにより、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。

（Ⅱ） 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に鵜呑みにしたため、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12月10日大阪大学医学部で開催された医療者に対する「医療訴訟ガイドダンス」の質