

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。

さらに本来は訴訟においてはガイドラインを出した学会が積極的に説明責任を果たそうとする態度を示すべきであることはいうまでもない。(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、混合診療 年報医事法学 27 208-213, 2012、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、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、川崎富夫：法律用語としての意思の成立と社会への影響 法律時報 9・10 号 101-107, 2011)

(Ⅲ-1) 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り、静脈血栓症の原因究明に必要な止血検査データの信頼性の向上に資する。

(竹尾映美ら：凝固因子インヒビター測定における血漿 pH の安定化法 第 54 回日本臨床検査医学会近畿総支部総会 平成 23 年 10 月 29 日 滋賀、川崎富夫 わかりやすい血栓と止血の臨床 深部静脈血栓症の病態と臨床 日本血栓止血学会編 南江堂 東京 132-135, 2011)

(Ⅲ-2) ダビガトラン服用によって止血検査上明らかな出血傾向に陥る。服用による出血を防ぐためには、最低限でもダビガトラン服用前において APTT におけるモニタリングが必須である。(岸可那子ら：ダビガトラン服用患者における PT, APTT の測定値について 第 13 回日本検査血液学会学術集会、平成 24 年 7 月 28 日 高槻)

E. 結論

本研究を通して、止血検査精度の向上と血栓予防・治療薬の安全性の向上に貢献した。また、大阪大学病院の肺血栓塞栓症の予防・診断・治療GLは、院内コンセンサスを構築した上で実施することにより、GL使用者である医療者に対してGL作成者の責任を果たすことの価値に先鞭をつけたものである。なお費用対効果については以前の研究にて明らかにした通りである。

また、GLにかかわる医療訴訟問題を「医療と司法の架橋研究会」において検討した結果、司法が判断する医療水準が現場の医療と乖離することによって生じたことがわかった。医療水準の再設定が今後の医療萎縮や防衛的医療の改善につながると信じる。

F. 健康危険情報

なし

G. 業績リスト

論文発表

研究発表

国内

●口頭発表 2件

竹尾映美、末久悦次、徳 雅幸、林 貞夫、日高 洋：凝固因子インヒビター測定法における血漿 pH の安定化法 第14回日本検査血液学会学術集会 学術賞受賞講演、平成25年7月27日-28日 東京

竹尾映美、末久悦次、徳 雅幸、日高洋：二種類のAPTT試薬を用いたAPTT延長例におけるスクリーニング法の検討 第60回日本臨床検査医学会学術集会 平成25年10月31日-11月3日、兵庫

●原著論文 2件

竹尾映美、末久悦次、川崎富夫、徳 雅幸、林 貞夫、日高 洋：凝固因子インヒビター測定法における血漿 pH の安定化法. 日本検査血液学会雑誌 第14巻 第1号 2013年

生体移植と医師倫理規範

生命倫理 Vol23(通巻24号) 31-37, 2013

川崎富夫

●それ以外 0件

海外

●口頭発表 0件

●原著論文 0件

●それ以外 0件

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

Bortezomib が巨核球、血小板に与える影響の解析、 多発性骨髄腫患者における静脈血栓塞栓症発症の解析

研究分担者 横山 健次 慶應義塾大学医学部内科

固形がん患者では静脈血栓塞栓症 (VTE) 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 VTE 発症率が高いことが報告されている。造血器腫瘍の一つである多発性骨髄腫 (MM) では、治療法により VTE 発症率が異なること、欧米人とアジア人では VTE 発症率が異なる可能性があること、などが示されている。MM 治療薬の中で抗血栓作用を有する可能性が示唆されている bortezomib (BOR) が巨核球、血小板に与える影響を解析するとともに、自施設での MM 患者における VTE 発症率および発症時期を明らかにして、文献的報告も踏まえて MM と VTE 発症、および治療薬との関連を検討した。

A. 研究目的

固形がん患者では VTE 発症率が高く、VTE はがんの進行に次ぐ主要な死因となっている。固形がんに関しては VTE 発症の危険因子も報告されており、周術期の VTE 予防ガイドラインも作成されている。また術後、あるいは手術適応のない患者に対して化学療法を施行する際に抗凝固療法を併用することの有用性を検討する臨床試験も施行されている。一方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 VTE 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)。中でも近年多発性骨髄腫 (MM) に広く使用されるようになった免疫調節薬 (IMiDs) の thalidomide (Thal)、lenalidomide (LEN) を投与された MM 患者では高率に VTE を発症することが報告されており、VTE 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)。これらの報告の多くは欧米人患者を対象とした解析結果である。一方でアジア人 MM 患者では、IMiDs を使用しても必ずしも VTE 発症率は高くはない可能性を示唆する報告がある (Koh Y, et al. Ann Hematol 2010, Wu SY, et al Ann Hematol 2012, Kato A, et al. Thromb Res 2013)。プロテアソーム阻害薬の BOR は未治療 MM、再発難治 MM の両者に広く使用されており、IMiDs とともに現在の MM 治療の中心となっている薬剤である。BOR 投与患者では VTE 発症率が上昇することはなく、さらに IMiDs 投与患者に BOR を併用すると、併用しなかった場合と比較して VTE 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)。BOR の副作用としては血小板減少がみられ、また in vitro (Avcu F, et al Thromb Res 2008) および ex vivo (Shen

Y, et al Leuk Res 2011)の系で BOR により血小板凝集能が低下することが報告されている。従って BOR は巨核球、血小板系に何らかの作用を有して、その結果 IMiDs 併用時の VTE 発症を抑制している可能性がある。MM と VTE 発症、および治療薬との関連を検討することを目的として、BOR が巨核球、血小板に与える影響を解析するとともに、自施設での MM 患者における VTE 発症率および発症時期を明らかにするために本研究を行った。

B. 研究方法

1) BOR が巨核球、血小板に与える影響の解析

BOR 存在下 (20nM) および非存在下で既報の方法に従って脂肪前駆細胞を巨核球に分化、血小板産生を誘導して、BOR が巨核球分化に与える影響を CD41 陽性細胞レベル評価により解析した。

2) 自家末梢血幹細胞移植療法を施行した日本人 MM 患者における静脈血栓塞栓症発症の解析

対象は 2000 年 1 月から 2010 年 12 月の間に寛解導入療法を開始した後、慶應義塾大学病院でメルファラン大量療法を前処置とする自家末梢血幹細胞移植を 1 回以上施行した MM 患者。後方視的に、MM の病態、治療内容、合併症、症状を有して画像で確認された VTE の発症の有無、発症時期等を解析した。

(倫理面への配慮)

診療記録を臨床研究に使用することに関して施設の倫理委員会の承認を得て、

その旨を掲示した。

C. 研究結果

1) BOR が巨核球、血小板に与える影響の解析

BOR (20nM) 存在下では 10% および 15% の細胞が巨核球系細胞に分化した。非存在下では 10% の細胞が巨核球系細胞に分化した。血小板産生効率にも差はみられなかった (表 1)。

2) 自家末梢血幹細胞移植療法を施行した日本人 MM 患者における VTE 発症の解析

今回解析した対象の詳細は表 2、表 3 に示す (表 2、3)。48 人が 1 回、45 人が 2 回の自家末梢血幹細胞移植を施行されていた。VTE は 7 人に発症、5 人は治療開始から自家末梢血幹細胞移植施行時までの治療早期、2 人は終末期に発症していた (表 4)。自家末梢血幹細胞移植施行前に IMiDs を投与された 4 人に VTE 発症はなく、自家末梢血幹細胞移植後 IMiDs を投与された 50 人 (11 人は予防的にアスピリン内服) 中 1 人で VTE を発症していた。VTE を再発した患者はいなかった。

D. 考察

1) BOR が巨核球、血小板に与える影響の解析

今回の実験系では、BOR は巨核球分化、血小板産生には影響を与えなかった。従来からの報告および我々の今までの検討から BOR は血小板機能に何らかの影響を与えられ、今回の検討では産

生された血小板数が少なく、血小板機能の解析は行えていない。今後 BOR 存在下で産生された血小板が非存在下で産生された血小板と質的にどのような差がみられるのか、その差が血小板減少、機能低下にどのように関連するのか検討することを考慮している。また今回の結果は、BOR 投与時には細胞毒性を有する抗癌剤投与時にみられる血小板減少と異なる機序により、血小板が減少する可能性を示唆している。しかし今回の実験は脂肪前駆細胞を使用しており、骨髓造血幹細胞からの巨核球分化に与える BOR の影響も同様であるかについても今後検討する必要がある。なお本研究は慶應義塾大学医学部発生分化学松原由美子博士と共同で行った。

2) 自家末梢血幹細胞移植療法を施行した日本人 MM 患者における VTE 発症の解析

自家末梢血幹細胞移植適応のある若年 MM 患者の移植時までの VTE 発症率は 5.1%と欧米の報告と同等であった。一方自家末梢血幹細胞移植後 IMiDs 投与例での VTE 発症率は、予防的にアスピリンを内服していた症例は 22%と多くの症例では予防策は行なっていなかったにもかかわらず 2%と欧米の報告と比較して低い可能性が示唆された。この結果は従来の報告 (Koh Y, et al. Ann Hematol 2010, Wu SY, et al Ann Hematol 2012, Kato A, et al. Thromb Res 2013) と同様にアジア人 MM 患者では、IMiDs を使用しても必ずしも VTE 発症率は高くはない可能性を示唆するものと思われた。

E. 結論

今回の実験系では BOR は巨核球分化、血小板産生には影響を与えなかった。

日本人 MM 患者における VTE 発症率は、従来の治療を施行した場合は欧米人と同等であるが、IMiDs 投与例での発症率は欧米人より低い可能性が示唆された。

表の説明

表 1 BOR (20nM) が脂肪前駆細胞から巨核球への分化、血小板産生に与える影響
BOR 非存在下で 10%、存在下で 10-15% の脂肪前駆細胞が巨核球、血小板に分化した。

表 2 患者背景 I

表 3 患者背景 II

表 4 VTE 発症例と発症時期

VTE は 93 人中 7 人に発症、5 人は治療開始から自家末梢血幹細胞移植施行時までの治療早期、2 人は終末期に発症していた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yokoyama K. Involvement of glycoprotein Ib, α IIb β 3 and von Willebrand factor in platelet

production. J Bone Marrow Res. 2013;1: 102.

2) Hosokawa R, Ohyama M, Murakami K, Abe D, Yokoyama K, Okamoto S, Amagai M. Improvement of mucocutaneous involvement of immunoglobulin light chain amyloidosis after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. J Dermatol. 2013;40:768-9.

3) 横山健次. 多発性骨髄腫治療の最近の動向について。東京内科医会会誌 2013;29:37-41.

4) 横山健次. 【血液症候群(第2版)-その他の血液疾患を含めて-】 凝固・線溶異常による出血傾向 先天性凝固線溶異常症 血友病および類縁疾患 高分子キニノゲン欠損症. 日本臨床(0047-1852)別冊血液症候群第2版II Page507-509(2013. 03)

5) 横山健次. 【血液症候群(第2版)-その他の血液疾患を含めて-】 凝固・線溶異常による出血傾向 先天性凝固線溶異常症 血友病および類縁疾患 先天性第V、VIII因子合併欠乏症. 日本臨床(0047-1852)別冊血液症候群第2版II Page510-512(2013. 03)

6) 横山健次. 【血液症候群(第2版)-その他の血液疾患を含めて-】 凝固・線溶異常による出血傾向 先天性凝固線溶異常症 血友病および類縁疾患 先天性第V因子欠乏症・異常症. 日本臨床(0047-1852)別冊血液症候群第2版II Page513-515(2013. 03)

7) 横山健次. 【抗血栓療法 基礎知識から最新のエビデンスまでを徹底解説!】 抗血小板薬不応症患者に対する治療戦略. 薬局(0044-0035)64巻2号 Page307-311 (2013. 02)

2. 学会発表

1) 横山健次, 岡本真一郎. 自家末梢血幹細胞移植療法を施行した日本人多発性骨髄腫患者における静脈血栓塞栓症発症の解析. 第35回日本血栓止血学会総会. 201305(口演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

表1 BOR (20nM) が脂肪前駆細胞から巨核球への分化、血小板産生に与える影響

	解析細胞数	陽性細胞割合(%)
whole		
BOR(-)	119000	10
	106000	3
BOR(+)	671000	10
	628000	15

MK size		
BOR(-)	86700	10
	72400	3
BOR(+)	606000	10
	560000	15

plt size		
BOR(-)	31900	10
	33400	3
BOR(+)	65300	10
	68100	15

表2 患者背景 I

性別		MMの病型	
男	46 (49%)	IgG	55 (59%)
女	47 (51%)	IgA	15 (16%)
		IgD	3 (3%)
年齢		BJP	20 (22%)
中央値	55 (32-66)	kappa	60 (65%)
<60	69 (74%)	lambda	33 (35%)
≥60	24 (26%)		
		病期(Durie-Salmon)	
観察期間中央値		I	5 (5%)
53.0 ヶ月 (10-145)		II	23 (25%)
		III	65 (70%)
		血清 creatinine (mg/dl)	
		<2	79 (85%)
		≥2	14 (15%)

表3 患者背景 II

寛解導入療法		IMiDs使用(自家移植前)	
VAD	90 (97%)	有	5 (5%)
HD-DEXA	2 (2%)	無	88 (95%)
VCMP	1 (1%)		
VAD施行回数		IMiDs使用(自家移植後)*	
1	4 (4%)	有	52 (56%)
2	5 (5%)	無	41 (44%)
3	31 (33%)	自家移植施行回数	
4	45 (53%)	1回	48 (49%)
5	2 (2%)	2回	45 (51%)
6	3 (3%)		

IMiDs使用(自家移植後)*		Thal (n=30)	LEN (n=26)
自家移植後投与開始までの期間		10ヶ月 (2-57)	28.5ヶ月 (2-92)
投与期間		12.5ヶ月 (1-108)	8.5ヶ月(1-37)
抗血栓薬予防投与あり		1 (3%)	13 (50%)

表4 VTE 発症例と発症時期

症例	発症時期 (ヶ月)*	発症時MM 治療	IMiDs使用(VTE 前)	他の危険因子	VTE治療
1	1	寛解導入療法	無	下肢静脈瘤	warfarin
2	2.5	寛解導入療法	無	PS 3	IVC filter, ticlopidin
3	3	寛解導入療法	無	無	IVC filter, heparin, warfarin
4	7	初回ASCT	無	無	heparin, warfarin
5	7	初回ASCT	無	無	無
6	54	救援療法終了後 1ヶ月	LEN	PS3	heparin, warfarin
7	105	救援療法終了後	無	PS4	heparin

*寛解導入療法開始後

寛解導入療法開始7ヶ月時点での累積VTE発症率は5.4%

女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究

最近 10 年間における女性ホルモン剤使用による静脈血栓症及び動脈血栓症の後方視的研究

研究分担者 小林 隆夫 浜松医療センター 院長
研究協力者 尾島 俊之 浜松医科大学健康社会医学講座 教授
杉浦 和子 浜松医科大学健康社会医学講座

研究要旨

【目的】日本人には血栓性素因としてのプロテイン S 異常症（徳島変異は日本人 55 人に 1 人と推定）が多く、女性ホルモン剤使用中に血栓症を発症することがある。また、この 10 年間で女性ホルモンの処方の種類が増えさらに処方数が増えていること、そして 2008 年には女性ホルモン剤の一部は月経困難症の保険適用を取得し、ここ数年で処方量が増加し女性ホルモン剤投与中の血栓症は今世紀に入って増加していると予測できる。本研究目的は、日本における 2003 年以降現在までの約 10 年間における女性ホルモン剤使用中に発症した静脈血栓症及び動脈血栓症の発症頻度とその記述疫学像を明らかにし、もって安全な女性ホルモン剤使用に資することである。【方法】研究対象は以下の 3 つの条件の全てに当てはまる症例である。すなわち、①2003 年から調査時点までの発症、②女性ホルモン剤使用中の発症、③静脈血栓症例（肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症、その他の静脈血栓症）または動脈血栓症例（脳梗塞、心筋梗塞、その他の動脈血栓症）（疑い症例を含む）。浜松医療センターおよび浜松医科大学の倫理委員会の承認を得た後に、郵送法により、一次調査（全体票）及び二次調査（個人票）を行う。具体的には、まず全国の入院病床を有する一般病院施設に一次調査を実施し、上記の選択基準に合致する症例数を把握する。次に、症例報告のある施設に対し、二次調査を実施し、症例毎の基本属性、発症日、処方されている女性ホルモン剤の種類及び危険因子等を把握し、解析する。【結果】調査対象施設を 2,136 施設に絞り込み、最終的に 9,318 診療科を抽出し（産婦人科、内科、外科、循環器内科、循環器外科、心臓血管外科または血管外科、呼吸器内科、呼吸器外科、脳神経外科、神経内科、救急科または救命救急センター等）、一次調査票を送付した。2014 年 1 月 31 日現在、4,121 診療科から回答が得られ、回収率は 44.2% (4,121/9,318) である。次に、血栓症の「症例あり」との回答が得られた施設・診療科に対して順次二次調査票を発送しているが、2014 年 2 月 3 日現在、依頼した 500 診療科のうち 341 診療科から回答を得ており、現時点での回答率は 68.2% (341/500) である。なお、血栓症の「症例あり」の診療科は、一次調査回答診療科の 12.1% (500/4,121) に当たる。今後二次調査票の再依頼を行い、最終的に得られた調査結果を解析する予定である。

A. 研究目的

日本人には血栓性素因としてのプロテイン S 異常症（徳島変異は日本人 55 人に 1 人と推定）が多く、女性ホルモン剤使用中に血栓症を発症することがある。また、この 10 年間で女性ホルモンの処方の種類が増えさらに処方数が増えていること、そして 2008 年には女性ホルモン剤の一部は月経困難症の保険適用を取得し、ここ数年で処方量が増加し女性ホルモン剤投与中の血栓症は今世紀に入って増加していると予測できる。しかしながら血栓症の治療は、産婦人科に限られておらず、これまでに産婦人科以外の診療科を含めた全国規模での女性ホルモン剤と血栓症に関する実態調査は行われていない。女性ホルモンの処方量の現状はもちろん、それによる血栓症の発症実態を把握することは極めて重要なことと考える。

本研究目的は、日本における 2003 年以降現在までの約 10 年間に於ける女性ホルモン剤使用中に発症した静脈血栓症及び動脈血栓症の発症頻度とその記述疫学像を明らかにし、もって安全な女性ホルモン剤使用に資することである。

B. 研究方法

研究対象は以下の 3 つの条件の全てに当てはまる症例である。

- ① 2003 年から調査時点までの発症
- ② 女性ホルモン剤使用中の発症
- ③ 静脈血栓症例（肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症、その他の静脈血栓症）または動脈血栓症例（脳梗塞、心筋梗塞、その他の動脈血栓症）（疑い

症例を含む）

研究デザインは、後方視的な観察研究であり、浜松医療センターおよび浜松医科大学の倫理委員会の承認を得た後に、郵送法により、一次調査（全体票）及び二次調査（個人票）を行う。具体的には、まず全国の入院病床を有する一般病院施設に一次調査を実施し、上記の選択基準に合致する症例数を把握する。次に、症例報告のある施設に対し、二次調査を実施し、症例毎の基本属性、発症日、処方されている女性ホルモン剤の種類及び危険因子等を把握し、解析する。なお、IMS（アイ・エム・エス）ジャパン株式会社と提携し、各女性ホルモン剤の各年の処方数量等を情報提供してもらい、発症率の推定を行う予定である。

（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、浜松医療センターおよび浜松医科大学の倫理委員会の承認を得た後に実施するが、本研究は介入を行わず、侵襲を伴わない後方視的観察研究であるため、有害事象が起こる可能性はない。また、疫学研究に関する倫理指針の「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に該当するため、個々の患者からインフォームドコンセントを得ることはしない。さらに患者情報については、連結不可能匿名化された情報のみを収集し、個人情報収集しないため倫理的に問題ないと考える。なお、この研究の実施について、ホームページで公開している。

C. 研究結果

まず、疫学調査の研究指針に基づき WAMNET 上およびホームページ上から調査対象施設を 2,136 施設に絞り込み、これらの施設において女性ホルモン剤使用中の血栓症治療に携わっている可能性のある診療科を抽出した。抽出診療科は、産婦人科(産科・婦人科・周産期科を含む)、内科、外科、循環器内科、循環器外科、心臓血管外科または血管外科、呼吸器内科、呼吸器外科、脳神経外科、神経内科、救急科または救命救急センター等を標榜している 9,319 診療科である。これらの診療科に対して 2013 年 9 月 27 日に一次調査票を送付した。その後期限までに回答がなかった施設・診療科に対して再度の依頼を行った。最終的に追加発送診療科および閉鎖・閉院・不達診療科を調整し、一次調査の最終対象診療科数は 9,318 となった。そして 2014 年 1 月 31 日現在、4,121 診療科から回答が得られ、回収率は 44.2% (4,121/9,318) である。今後、回答が遅れるという連絡ありの施設を加味した場合の回収数は 4,200 診療科となり、回収率は 45.1% となる予定である。次に、血栓症の「症例あり」との回答が得られた施設・診療科に対して順次二次調査票を発送しているが、2014 年 2 月 3 日現在、依頼した 500 診療科のうち 341 診療科から回答を得ており、現時点での回答率は 68.2% (341/500) である。なお、血栓症の「症例あり」の診療科は、一次調査回答診療科の 12.1% (500/4,121) に当たる。今後期限までに回答が得られない診療科に対して二次調査票の再依頼を行い、最終的に得られた調査結果を解析する予定

である。

D. 考察

女性ホルモン剤と血栓症に関する近年の日本での調査報告は、2002 年に全国 1,083 の産婦人科施設で実施された 1992 年～2001 年の 10 年間の調査しかなく、最近 10 年間全国規模の実態調査は全く行われていない。しかも上記調査では 10 年間で 53 症例の報告があったのみである (Adachi T, et al. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31(3): 272-280)。

しかし、2008 年には女性ホルモン剤の一部は月経困難症の保険適用を取得し、ここ数年で処方量が増加し女性ホルモン剤投与中の血栓症は増加の一途を辿っていると予測されている。こうした中、女性ホルモン剤投与中患者の死亡例を受けて 2013 年 8 月と 10 月には製薬会社から「適正使用のお願い」が、さらには 2014 年 1 月にブルーレターである「安全性速報」が出され、日本産科婦人科学会をはじめ関連学会からホームページ上に「女性ホルモン剤使用中患者の血栓症に対する注意喚起」が出されるに至った。この問題はマスメディアでも取り上げられ、もはや日本人でも欧米人と同様に女性ホルモン剤使用時には血栓症に対する注意が必須のものとなった。

本調査研究の目的は、女性ホルモン剤使用中に発症した静脈血栓症及び動脈血栓症の発症頻度とその記述疫学像を明らかにし、もって安全な女性ホルモン剤使用に資することである。調査研究の対象施設・診療科数が大きいとはいえ、今回の調査では中間結果であるにもかかわらず

ず、血栓症の「症例あり」の診療科は487に達しており、すでに Adachi T らの10年間で53症例という報告数をはるかに凌駕する症例が集積されつつある。今後これらの調査結果を解析することにより、女性ホルモン剤使用中に発症した血栓症の発症頻度やリスク因子等を明らかにし、安全な女性ホルモン剤使用に関する提言を行いたい。これらは国民の健康保持ひいては厚労行政にとって大きな朗報になると確信する。

E. 結論

現時点では結論は出ていない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

現時点ではなし

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

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—

研究分担者 小林 隆夫 浜松医療センター 院長

研究協力者 平井 久也 浜松医療センター産婦人科

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。現在症例を集積中であるが、最終的には十分評価に値する症例を集積し、解析する予定である。

E. 結論

APC-sr および PS 比活性測定は、国内外の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

- ・小林隆夫：ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針. *Thrombosis Medicine* 3(4): 71-75, 2013
- ・小林隆夫：II. 各論 1. 産婦人科 A 産科. 瀬尾憲正, 古家仁編集, 周術期深部静脈血栓/肺血栓塞栓症. 克誠堂出版, 東京, 101-119, 2013
- ・小林隆夫：ヘパリン在宅自己注射療法の適応と導入方法. *脈管学* 53(No. November): 167-170, 2013
- ・小林隆夫：研修コーナー. 妊産婦救急疾患の管理 1) 重症妊娠悪阻に対する肺塞栓症とウェルニッケ脳症の予防. 日

本産科婦人科学会誌 65(10) 別冊：
N244-N249, 2013

- ・小林隆夫：妊婦の静脈血栓塞栓症.
Medical Practice 30(9): 1621-1622,
2013
- ・小林隆夫：静脈血栓塞栓症発症の予知
と早期診断. 心臓 45(7): 924-927, 2013
- ・小林隆夫：深部静脈血栓症/肺塞栓症.
産婦人科当直医マニュアル. 臨床婦人科
産科 67(4): 73-77, 2013
- ・小林隆夫：ヘパリン在宅自己注射療法
の適応と指針. International Review of
Thrombosis 8(1): 78-81, 2013
- ・小林隆夫：肺塞栓症. 周産期医学
43(1): 57-60, 2013
- ・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
- ・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

2. 学会発表

- ・Kobayashi T, Hirai K, Kasamatsu K,
Kobayashi M, Iwase T, Kanai T,
Matsuoka T, Sugiyama K, Tsuda T.
Normalized activated protein C
sensitivity ratio and protein
S-specific activity are useful
predictive markers for venous
thromboembolism. XXIVth Congress of
the International Society on
Thrombosis and Haemostasis, Amsterdam,
2013. 6. 29-7. 4

(以降、講演)

- ・小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症.
鳥取産婦人科研修会. 米子, 2013. 12. 19
- ・小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リ
スク評価と予防対策～. 名古屋医療セン

ター静脈血栓塞栓症予防セミナー. 名古
屋, 2013. 12. 5

- ・小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リ
スク評価と予防対策～. 和歌山ろうさい
病院静脈血栓塞栓症予防教育セミナー.
和歌山, 2013. 11. 15
- ・小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症.
埼玉県産婦人科医会東部ブロック勉強会.
越谷, 2013. 11. 13
- ・小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症.
第6回大和市産婦人科医会研究会. 大和,
2013. 11. 12
- ・小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リ
スク評価と予防対策～. 長野赤十字病院
医療安全講習会. 長野, 2013. 11. 5
- ・小林隆夫：肺塞栓症予防と医療訴訟. 徳
島県立中央病院院内セミナー. 徳島,
2013. 10. 11
- ・小林隆夫：妊産婦における静脈血栓塞
栓症の予防対策－ヘパリン在宅自己注射
の役割－. 第34回日本妊娠高血圧学会ラ
ンチョンセミナー. 富山, 2013. 10. 5
- ・小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症. 薬
の安全処方を考える会. 仙台, 2013. 9. 27
- ・小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症.
一宮産婦人科医会講演会. 一宮,
2013. 9. 21
- ・小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症.
拡大一土会特別講演. 静岡, 2013. 9. 4
- ・小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症.
宮崎市郡産婦人科医会学術講演会. 宮崎,
2013. 8. 26
- ・小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症.
千葉市地区産婦人科医会講演会. 千葉,
2013. 8. 22
- ・小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症. 薬

- の安全処方を考える会. 広島, 2013. 8. 10
- ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 町田市産婦人科医会学術講演会. 町田, 2013. 8. 8
 - ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 月経困難症学術講演会. 大阪, 2013. 8. 3
 - ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 中信産婦人科医会学術講演会. 松本, 2013. 8. 2
 - ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 沖縄県産婦人科学術講演会. 那覇, 2013. 7. 26
 - ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 練馬区産婦人科医会研修会. 東京, 2013. 7. 20
 - ・小林隆夫: 産婦人科における肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) の現状と予防対策. 第10回肺血栓塞栓症研究会. 宇都宮, 2013. 7. 19
 - ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 第214回大分市医師会産婦人科臨床検討会特別講演. 大分, 2013. 7. 12
 - ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 熊谷市産婦人科医会学術講演会特別講演. 熊谷, 2013. 7. 11
 - ・小林隆夫: 肺塞栓症予防対策と肺塞栓症予知は可能か. 平成25年度第2回血液研究班研修会. 静岡, 2013. 7. 6
 - ・小林隆夫: 月経困難症治療におけるルナベル配合錠の安全処方とは? ~血栓症リスクを回避するコツ~. Webカンファレンス. 浜松, 2013. 6. 20
 - ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓症. 薬の安全処方を考える会. 名古屋, 2013. 6. 14
 - ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 第135回東北連合産科婦人科学会学術講演会特別講演. 山形, 2013. 6. 9
 - ・小林隆夫: 手術後の静脈血栓塞栓症 (肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症) の現状と予防. いばらき VTE シンポジウム. 笠間, 2013. 5. 17
 - ・小林隆夫: 重症妊娠悪阻に対する肺塞栓症とウェルニッケ脳症の予防. 第65回日本産科婦人科学会学術講演会生涯研修プログラム. 札幌, 2013. 5. 12
 - ・小林隆夫: 産科領域における肺塞栓症予防と医療訴訟. 第65回日本産科婦人科学会モーニングセミナー. 札幌, 2013. 5. 11
 - ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 日産婦日産医群馬県支部集談会. 前橋, 2013. 4. 13
 - ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓症. 薬の安全処方を考える会. 東京, 2013. 4. 12
 - ・小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 神奈川県 Basic Science Seminar. 横浜, 2013. 3. 23
 - ・小林隆夫: 肺血栓塞栓症の予防 ~リスク評価と予防対策~. 関西医科大学附属枚方病院静脈血栓塞栓症予防セミナー. 枚方, 2013. 3. 22
 - ・小林隆夫: わが国の肺塞栓症の現状と院内における予防対策. 市立函館病院医療安全講演会. 函館, 2013. 3. 15
 - ・小林隆夫: 院内における肺塞栓症予防対策と肺塞栓症予知の試み. 第10回近畿臨床血栓性疾患研究会. 堺, 2013. 2. 16
 - ・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
 - ・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

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長期的観察研究」

榛沢 和彦 新潟大学医歯学系呼吸循環外科、新潟大学災害・復興科学研究所

研究要旨

平成 25 年度における東日本大震災被災地各地の深部静脈血栓症 (DVT) 平均陽性率は石巻市 10.2% (13 カ所)、陸前高田市 8.4% (15 カ所)、大槌町 11.0% (9 カ所)、釜石市 9.5% (8 カ所)、大船渡市 13.3% (4 カ所)、宮古市 6.8% (7 カ所)、田野畑村 9.1% (2 カ所)、山田町 17.2% (2 カ所) であり未だ高値で昨年よりも高い地域もあった。イタリア北部地震被災地では震源地に近く車中泊が多かったミランドラ市 (車中泊率 81.0%) 及びサンフェリーチェ市 (車中泊率 78.6%) で DVT 陽性率はそれぞれ 19.0%、19.0%、震源地から離れたコンコルディア市 (車中泊率 34.8%) とモデナ市 (車中泊率 16.7%) では 8.7%、4.0% であり車中泊率との関連を認めた。平成 25 年度の新潟県中越地震被災地における DVT 陽性率は小千谷市で 841 人中 63 人 (7.5%)、十日町市で 596 人中 65 人 (10.9%) であり未だ高値であった。このうち新たに見つかった DVT 陽性率は小千谷市 3.1%、十日町市 8.6% であり十日町市では未だに震災の影響があることが示唆された。さらに DVT 陽性者では震災後に肺塞栓症をオッズ比で 6.38、心筋梗塞・狭心症をオッズ比 3.12 で有意に多く発症していた ($p < 0.0001$)。震災後に DVT が多発し車中泊と関連することが国外でも証明され、また震災後発症の DVT は遷延し慢性化しやすいことが示唆され、また慢性化した DVT は心血管イベント発生と関連することが示唆された。したがって震災被災地では長期的な DVT 検査と介入が必要である可能性がある。

A. 研究目的

大規模震災 (災害) 後に発生する深部静脈血栓症 (DVT) の長期的観察研究を行い、震災後 DVT の予後及び二次的健康被害について検討する。また震災後 DVT の原因について各地の検査結果を比較検討することことで究明する。

B. 研究方法

東日本大震災被災地の石巻市、岩手県の陸前高田市、大槌町、釜石市、大船渡市、宮古市、田野畑村、山田町において各市町村の広報、保健師などによる通知で仮

設住宅団地内の集会所、公民館、体育館などに被災者を集め、問診、血圧測定と経皮酸素飽和度測定、下肢静脈エコー検査による下腿静脈の DVT 検査、希望者に POCT (point of care testing) を用いた血液検査 (D ダイマー、NT-proBNP) 及び弾性ストッキングの無償配布・着用指導などを行った。イタリア北部地震被災地のモデナ県ミランドラ市、サンフェリーチェ市、コンコルディア市、モデナ市において新聞、テレビなどによる広告、地元医療機関での通知で検査場所と時間を通知し、ポータブルエコー装置を日本から