

持ち込んで下肢静脈エコー検査を行い、日本の被災地と同様の問診票をイタリア語に訳した問診、血圧及び経皮酸素飽和度測定などを行い、日本から持地込んだ弾性ストッキングの無償配布・着用指導も行った。新潟県中越地震被災地の小千谷市、十日町市において、広報、マスコミなどを用いた広告と昨年度の DVT 検診受診者 1500 人に葉書を出して検査場所と時間を通知し、例年と同じ問診、血圧と経皮酸素飽和度測定、下肢静脈エコーによる DVT 検査と弾性ストッキングの無償配布・着用指導を行った。

C. 研究結果

(東日本大震災被災地の DVT 陽性率)

石巻市における被災者の DVT 陽性率は北上地区 6.0%(67 人中 4 人に DVT)、開成地区 11.3%(71 人中 8 人に DVT)、雄勝地区 19.5%(41 人中 8 人に DVT)、牡鹿地区(52 人中 7 人に DVT)13.5%、大街道/青葉地区(206 人中 21 人に DVT)10.2%、湊地区 16.4%(61 人中 10 人に DVT)、渡波地区 10.7%(122 人中 13 人に DVT)、住吉地区 12.3%(73 人中 9 人に DVT)、蛇田・向陽地区 23.7%(38 人中 9 人に DVT)、大森地区 11.6%(144 人中 17 人に DVT)、河北地区 7.3%(123 人中 9 人に DVT)、鹿妻地区 4.7%(43 人中 2 人に DVT)などであり総数 1430 人中 145 人に DVT を認め全体の平均 DVT 陽性率は 10.2%であった。またこれらのうち石巻市内の仮設住宅団地で行ったのは住吉地区(73 人中 62 人)、蛇田・向陽地区、開成地区、大森地区、牡鹿地区で平均 DVT 陽性率は 14.6%であったのに対して在宅被災者及び石巻市一般住民を対

象とした渡波地区、住吉地区(73 人中 11 人)、北上地区、雄勝地区、大街道・青葉地区、河北地区、湊地区、鹿妻地区の平均 DVT 陽性率は 9.8%であり、有意に仮設住宅被災者で高値であった($p < 0.05$)。陸前高田市における各仮設住宅団地における DVT 陽性率は高田高等学校仮設団地 5.3%、高田第一中学校仮設団地 5.4%、長部小学校仮設団地 19.1%、米崎中学校仮設団地 12.8%、二日市仮設団地 12.5%、米崎小学校仮設団地 6.3%、要谷仮設団地 0%、広田水産グラウンド仮設団地 7.9%、財当仮設団地 9.1%、滝の里仮設団地 14.3%、旧下矢作教員住宅跡地仮設団地 7.1%、下矢作小学校仮設団地 11.1%、気仙(矢作)中学校仮設団地 0%、横田小学校及び中学校仮設団地 12.5%、竹駒小学校仮設団地 8%で総計 431 人中 36 人に DVT を認め平均 DVT 陽性率は 8.4%であった。大槌町における DVT 陽性率は吉里吉里第 1 仮設団地 0%、吉里吉里第 2・3 仮設団地 22.2%、小槌第 1 2 仮設団地 0%、安渡第 2 仮設団地 8.3%、小槌第 5 仮設団地 0%、赤浜第 3 仮設団地 36.4%、小槌第 6 仮設団地 3.5%、大槌第五仮設団地 10.2%、小槌第 8 仮設団地 15.6%で、総計 247 人中 27 人に DVT を認め、平均 DVT 陽性率は 10.9%であった。釜石市では唐丹町小白浜仮設団地 8.7%、鵜住居第 2 仮設団地 10.6%、鵜住居(A)仮設(田郷 A)団地 3.3%、桜木町仮設団地 17.2%、平田第 1・2 仮設団地 3.5%、平田第 5・6 仮設団地 9.4%、中妻町仮設団地 7.1%、上中島町仮設団地 17.4%で、総数 241 人中 DVT 23 人であり平均 DVT 陽性率は 9.5%であった。大船渡市では長洞仮設団地 13.6%、永沢仮設団地 12.0%、末崎ふる

さとセンター体育館 7.3%、総合福祉センター4.4%、赤崎漁村センター24.2%であり、総計 180 人中 22 人で平均 DVT 陽性率は 12.2%であった。宮古市では荷竹農村公園仮設団地 0%、赤前仮設団地 7.1%、千鷲仮設団地 7.1%、第二中学校仮設団地 4.2%、水産高校第 2 グラウンド仮設 14.3%、グリーンピア三陸みやこテニスコート仮設団地 8.7%、グリーンピア三陸みやこグラウンド仮設団地 8.3%であり、総計 117 人中 8 人に DVT を認め平均 DVT 陽性率は 6.8%であった。田野畑村では田野畑高校仮設団地で 7.7%、田野畑中学校仮設団地で 10.0%であり、総計 33 人中 3 人で平均 DVT 陽性率は 9.1%であった。山田町では南小学校仮設団地 24.1%、田の浜コミュニティセンター11.4%であり総計 64 人中 11 人で DVT を認め、平均 DVT 陽性率は 17.2%であった。なお岩手県三陸沿岸の市町村全体では総計 1313 人中 130 人に DVT を認めたことになり平均 DVT 陽性率は 9.9%であった。また血液検査では心不全が疑われる(多くは高血圧性)NT-pro BNP 250 pg/ml 以上の割合が陸前高田市で 431 人中 59 人(13.7%)、大槌町 247 人中 40 人(16.2%)、釜石市 241 人中 35 人(14.5%)、大船渡市 181 人中 21 人(11.6%)、宮古市 117 人中 11 人(9.4%)、田野畑村 32 人中 4 人(12.5%)、山田町 64 人中 8 人(12.5%)であった。Dダイマー値が 1.0 μ g/ml 以上の割合は陸前高田市で 431 人中 26 人(6.0%)、大槌町 247 人中 12 人(4.9%)、釜石市 241 人中 18 人(7.5%)、大船渡市 181 人中 6 人(3.3%)、宮古市 117 人中 10 人(8.6%)、田野畑村 32 人中 2 人(6.3%)、山田町 64 人中 11 人(17.2%)であった。

(なお以上の結果は石巻赤十字病院呼吸器外科植田信策氏と同病院の臨床検査技師、宮城県立循環器・呼吸器病センター循環器内科柴田宗一氏と同病院の臨床検査技師、岩手県臨床検査技師学会、盛岡市立病院神経内科佐々木一裕氏、同病院臨床検査技師千葉寛氏、看護部地域連携室高橋智子氏、福井大学地域連携・第二内科山村修氏、他多数の医師、検査技師と共同で行ったものです。)

(イタリア北部地震被災地の DVT)

イタリア北部地震は群発地震でモデナ県ミランドラ市、サンフリーチェ市などを中心に被災が大きかった。モデナ県の被災地では 4 万人が一時的に避難し、そのうち 2 万人が数日から数週間自家用車内に避難していた。一方、モデナ市やコンコルディア市では被災は少なかったが車中泊も見られた。震源地に近く車中泊の多かったミランドラ市では被験者の車中泊率は 81%で DVT 陽性率は 19%であった。同様にサンフェリーチェでは被験者の車中泊率 78.6%で DVT 陽性率は 19%であった。一方、コンコルディア市では被験者の車中泊率 34.8%で DVT 陽性率は 8.7%、モデナ市では被験者の車中泊率 16.8%で DVT 陽性率は 4.0%であり、車中泊率が高いと DVT 陽性率が高く、関連を認めた。

(新潟県中越地震被災地での DVT 検査)

11月9日、10日に十日町市産業振興センター(クロスステン)で12月7日、8日に小千谷市市民学習センター(楽集館)で検診を行った。小千谷市では841人(男236人、女604人、不明 1人、平均年齢68.7才)が受診し、十日町市では596人(男119人、女477人、平均年齢68.7才)が受診した。小千谷

市では63人(7.5%)に下腿DVTを認め、十日町市では65人(10.9%)に下腿DVTを認めた。これらの受診者のうち今回の検診が初めての方(新規受診者)における下腿DVTの陽性率は小千谷市で159中5人(3.1%)、十日町市227人中20人(8.8%)であった。血液検査結果で小千谷市のDダイマー値はDVT陽性者 $0.55 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ (n=42)、DVT陰性で疾患無し者 $0.27 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ (n=250)、DVT陰性で何らかの疾患あり者 $0.88 \pm 0.92 \mu\text{g/ml}$ (n=21)であり、DVT有り者、DVT無しで疾患有り者ではDVT陰性者よりも有意に低かった(p<0.01)(Dダイマー値は測定限界値 $0.1 \mu\text{g/ml}$ を最低値として計算した)。十日町市のDダイマー値はDVT陽性者で $0.55 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ (n=60)、DVT陰性で何らかの疾患あり者 $0.81 \pm 0.75\text{g/ml}$ (n=37)、DVT陰性で疾患無し者 $0.24 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ (n=403)であり、DVT陽性者及びDVT陰性で疾患有り者では有意にDVT陰性者よりも高値であった(p<0.001)。また心不全を示すNT-proBNP値は十日町市のDVT有り者で $145.4 \pm 167.8.8 \text{pg/ml}$ (n=60)、血栓無しで何らかの疾患有り者 $595.1 \pm 650.3\text{pg/ml}$ (n=40)、DVT陰性で疾患無し者 $95.6 \pm 57.7\text{pg/ml}$ (n=403)であり、DVT陽性者及び何らかの疾患有り者で有意に高値であったp<0.001)。小千谷市のNT-proBNPはDVT陽性で $119 \pm 102\text{pg/ml}$ 、DVT陰性で何らかの疾患有りで $895 \pm 1407\text{pg/ml}$ 、DVT陰性で疾患無しで $94 \pm 51\text{pg/ml}$ でDVT陽性及びDVT陰性で何らかの疾患ありでは有意に高値であった(p<0.001)。検診時のアンケート結果と聞き取り調査では震災後に肺塞栓症を7人、心筋梗塞・狭心症、他の

心臓病を7人、脳梗塞・TIAを24人で発症していた。これらのうち検診時にDVT陽性または過去の検診でDVTを認めた受診者は肺塞栓症で4人、心筋梗塞、狭心症7人、脳梗塞・TIA 3人であった。これをカイ2乗検定による単変量解析を行うと検診時のDVT存在またはDVT既往者で肺塞栓症発症のオッズ比6.38(p<0.00001)、心筋梗塞発・狭心症。心臓病発症のオッズ比3.12(p<0.000001)、脳梗塞・TIA発症のオッズ比2.13(n.s.)であった。

D. 考察

最近10年以上地震が起きていない地域の一般住民に被災地での検診と同様に広報、行政のホームページ、市民公開講座会場などで呼びかけて検査を行った場合の平均DVT陽性率は4.0%であり(1)、本研究で行った被災地ではこれより高値でありDVTが慢性化し遷延している可能性が考えられる。

特に東日本大震災被災地では未だ復興が進んでいない地域が数多い。そのため家を失った被災者は未だ仮設住宅で避難生活を送っている。仮設住宅団地は震災前に居住していた地域や市街から離れた地域に造られていることが少なくない。そのため生活における活動度が低下していると考えられる。そのため三陸沿岸被災市町村全体として未だDVT陽性率は高値であり、特に山田町、大船渡市などで高く、未だ復興が進んでいない地域が多い。またNT-proBNP高値割合は陸前高田市、釜石市などでも高いことから比較的復興が進んでいる人口の多い被災地においても医療機関不足や仮設住宅から医療機関

が遠いなどで医療機関への受診率低下が影響していることと関連が考えられた。またその結果、心不全を疑わせる NT-pro BNP 高値の頻度が高いものと考えられた。一方、新潟県中越地震被災地では DVT 陽性者で震災後慢性期の肺塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞が有意に多いことから、同じ現象が東日本大震災被災地で起きる可能性があり、今後も十分に注意し介入する必要があると考えられた。イタリア北部地震被災地は 2 年近くが経過しているが、やはり未だに DVT 陽性率が高く震災の影響が遷延していると考えられた。さらに車中泊率と DVT 陽性率が関連したことから、日本のみならず欧米においても震災後の自家用車による車中泊避難は危険であることが示唆された。阪神・淡路大震災 10 年後でも肺塞栓症による過剰死亡率が高かったことが報告されている(2)。DVT の二次的健康被害として肺塞栓症が知られており、震災後の DVT 陽性者で肺塞栓症が有意に多いことは予測されることである。一方、Sorensen らはデンマークにおいて DVT 患者の予後を 20 年にわたって調査したところ 20 年経過しても肺塞栓症、心筋梗塞、脳梗塞の発症が多いことを報告している(3)。本研究結果でも同様の事が新潟県中越地震被災地の検査結果で示されているが、本年の結果においては肺塞栓症及び心筋梗塞・狭心症の発症が DVT 陽性者で有意に多かった。昨年の結果では肺塞栓症と脳梗塞が DVT 陽性者で有意に多かったことから考えると(4)、日本人においても DVT 発症者では慢性期に肺塞栓症のみならず心筋梗塞と脳梗塞の危険性が高い可能性が示唆された。

今後は三陸沿岸の被災地でも同様の事が懸念され注意が必要である。

- (1) K Hanzawa, S Matsuoka, H Takahashi, H Takekawa, M Tsuchida, T Nakajima, M Ikura. Frequency of Below-The-Knee Deep Vein Thrombosis in Japanese Residents: Control Study for Residents in the Area Without Earthquake. International Angiology 2013, vol 32 suppl 1 to No 5, 56
- (2) 厚生労働省科学研究費補助金事業 H20-22「災害・重大危機の発生時の対応体制及び健康被害抑止策に関する研究(H2-健康-一般-002)研究 代表者 尾崎米厚(鳥取大学公衆衛生学)
- (3) Sorensen HT, H-Puho E, Pedersen L, et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. Lancet 2007, 30; 1773-1779
- (4) 榛沢和彦「震災後の静脈血栓塞栓症に関する研究」, 血液凝固異常症に関する調査研究 厚生労働省難治疾患克服研究事業報告書 平成 24 年度総括・分担研究報告書 p142-146

E. 結論

震災後の DVT は様々な因子によるものである。しかし自家用車による車中泊避難は本研究により国内外で危険性が特に高いことが示唆された。また新潟県中越地震被災地のみならずイタリア北部地震被災

災地、東日本大震災被災地においても被災者の DVT 陽性率が高いことから大震災後によって DVT は多く惹起され、遷延しやすいと考えられた。さらに震災後発症の DVT は無症状であるが、慢性期に肺塞栓症、心筋梗塞、脳梗塞などの脳・心・血管イベントと関連が示唆されることから注意が必要であり、今後も経過観察・検査の継続が必要である。

F. 健康危険情報

- ①災害後の自家用車による車中泊避難は国内外において DVT 発症の危険性が高い。
- ②遷延化した災害後の DVT は慢性期の脳・心血管イベントの危険因子である可能性があり注意が必要である。

G. 1. 論文発表

榛沢和彦「災害医療と肺血栓塞栓症」
Annual Review 呼吸器 2013, P146-152,
中外医学社
榛沢和彦「深部静脈血栓症」糖尿病患者
のための災害時糖尿病診療マニュアル、
文光堂 2013 (in printing)
K Hanzawa, S Matsuoka, H Takahashi, H
Takekawa, M Tsuchida, T Nakajima, M
Ikura. Frequency of Below-The-Knee
Deep Vein Thrombosis in Japanese
Residents: Control Study for Residents
in the Area Without Earthquake.
International Angiology 2013, vol 32
suppl 1 to No 5, 56
K Hanzawa, M Ikura, T Nakajima, T
Okamoto, M Tsuchida. Pulmonary
Embolism or Ischemic Stroke Increase
8-Year after Mid Niigata Prefecture

Earthquake 2004 in the Residents with
Asymptomatic Below-The-Knee Deep Vein
Thrombosis. International Angiology
2013, vol 32 suppl 1 to No 5, 78

2. 学会発表

K. Hanzawa, M. Tsuchida, M. Ishida C.
Gioacchino, L. Casolari, H. Marui*.
“Economy Class Syndrome after Emilia
Earthquake”, 第 18 回日本集団災害医
学会 2013. 1. 17-19 神戸国際会議場
榛沢和彦、土田正則、丸井英明、川邊 洋、
平石哲也、石川清子、水谷嘉浩「イタリ
ア北部地震(エミリア地震)における避難
所の調査結果：日本との比較集団災害医
学会」第 18 回日本集団災害医学会
2013. 1. 17-19 神戸国際会議場
2013. 1. 17-19 神戸国際会議場
榛沢和彦「新潟県中越地震 8 年後の DVT
検診結果」第 16 回 TTM フォーラム、
2013. 3. 9、大手町
榛沢和彦「イタリア北部地震(エミリア
地震)における避難所体制とエコノミー
クラス症候群の調査」2012 年度災害・復
興化学研究所発表会第 2 回災害環境科学
セミナー、2013. 3. 4 新潟大学ベンチャ
ー・ビジネス・ラボラトリー
榛沢和彦「東日本大震災 1 年後の仮設住
宅被災者の DVT 陽性率と高血圧」第 13
回 TTM フォーラム、2013. 3. 9、大手町
Kazuhiko Hanzawa, Venous Thrombo-
Embolism from Car Shelter after Emilia
Earthquake in Italy, 第 77 回日本循環器
学会総会 2013. 4. 17、パシフィコ横浜
榛沢和彦「避難所の静脈血栓症(エコノミ
ークラス症候群)と簡易ベッドの必要性、

新潟県中越地震～東日本大震災及びイタリア北部地震における検討」防災シンポジウム in Suita, 2013. 5. 18, 関西大学, 吹田市

榛沢和彦「大震災後における血栓症の慢性期医療と次への備え： 静脈血栓/肺塞栓症」第 35 回日本血栓止血学会シンポジウム、2013. 5. 30-6. 1 山形

榛沢和彦「東日本大震災後における D ダイマーと NT-proBNP の POCT(point of care testing)の有用性 について」第 35 回日本血栓止血学会ランチョンセミナー 2013. 5. 30-6. 1 山形

榛沢和彦「大規模災害からの教訓と課題 下肢深部静脈血栓症・肺塞栓症」第 19 回日本心臓リハビリ学会教育講演、 2013. 7. 13. 仙台国際センター

K Hanzawa, S Matsuoka, H Takahashi, H Takekawa, M Tsuchida, T Nakajima, M Ikura. “Frequency of Below-The-Knee Deep Vein Thrombosis in Japanese Residents: Control Study for Residents in the Area Without Earthquake” UIP/ACP2013, 2013. 9. 9-14, Boston

K Hanzawa, M Ikura, T Nakajima, T Okamoto, M Tsuchida. “Pulmonary Embolism or Ischemic Stroke Increase 8-Year after Mid Niigata Prefecture Earthquake 2004 in the Residents with Asymptomatic Below-The-Knee Deep Vein Thrombosis” , UIP/ACP2013, 2013. 9. 9-14, Boston

UIP/ACP2013, 2013. 9-14, Boston

Hanzawa K, Ueda S, Shibata M, Kashiwaya G, Sasaki K, Chiba H, Taniguchi T, Takase S, Yamamura O, Okamoto T, Tsuchida M, Severe circumstances of

evacuation facility induced deep vein thrombosis after East Japan Great Earthquake 2011, European Society of Vascular Surgery 2013. 9. 19-21, Budapest

榛沢和彦「震災と静脈血栓症」シンポジウム 3「東日本大震災と血栓・塞栓症」第 16 回日本栓子検出と治療学会、 2013. 10. 11-3、名古屋

榛沢和彦「新潟県中越地震被災者の下腿 DVT による二次的健康被害について」日本栓子検出と治療学会、2013. 10. 11-3、名古屋

榛沢和彦「イタリア北部地震被災者における DVT と車中泊との関連」第 16 回日本栓子検出と治療学会、2013. 10. 11-3、名古屋

榛沢和彦「エコノミークラス症候群を予防しよう！～災害避難所での雑魚寝の危険と簡易ベッド～」第 42 回埼玉県医学検査学会市民公開講座、2013. 12. 1. ソニック大宮

K. Hanzawa, T. Okamoto, O. Namura, K. Aoki, H. Sato, Stephan Stipa, Marzia Lugli, Keiko Kitagawa, DVT increase and relate with sleeping in car after North Italian Earthquake 2012 (Emilia Earthquake), 2013 Disaster Risk Management Symposium, 2013. 12. 13. 佐賀大学

榛沢和彦「イタリア北部地震震災地における DVT 検診結果」277 回新潟循環器談話会、2012. 12. 14

H. 知的財産権の出願・登録状況
無し

肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 全国調査研究

分担研究者 小嶋 哲人

研究協力者 太田 寛史

研究要旨

平成 25 年度研究報告

A. 研究目的

肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症は日本人においても急増傾向にあり、その診断・治療・予防法の確立は喫急の課題である。欧米人と日本人ではこれら静脈血栓塞栓症の特徴が異なる可能性が高いため日本人の発生頻度などわが国独自の情報が必要となるが、日本人を対象とした臨床研究はきわめて少ない。静脈血栓塞栓症の確定診断数の調査は、厚生労働省の科学研究などでこれまで数回行われ、日本人での確定診断数は米国の約 20 分の 1 と報告されている。今回の調査は、これまでの発生頻度調査を引き継いで行うアンケート調査であり、1 年間の全国での静脈血栓塞栓症の発生数を推定するものである。さらに、発症例に関する病型やリスクも調査し、これまで得られている結果との経年的変化を検討する。

B. 研究方法

全国のすべての医育機関 2797 講座および入院病床を有する一般病院 6586 施設にアンケート調査書を送付し、平成 23 年 1 月 1 日から平成 23 年 12 月 31 日までに診断された肺血栓塞栓症および深部静脈

血栓症の患者数、そのリスク因子などの基本情報を収集し年間発症数の推定、診断、治療の現状を評価した。

アンケート記入依頼内容

- ①平成 23 年 11 月 1 日～平成 23 年 12 月 31 日までに診断された肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の患者数
- ②患者基本情報（年齢、性別、身長、体重、血液型）
- ③静脈血栓塞栓症の発症リスク
- ④標準的血液検査値
- ⑤肺血栓塞栓症のタイプ、重症度
- ⑥深部静脈血栓症の症状、発生部位、検索方法
- ⑦選択された治療法
- ⑧転帰

C. 研究結果

1. 肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症の年間推定発症数とその背景の特徴

アンケートは全国の医育機関 2797 講座に送付し 1005 講座(返却率 35.9%)から返信が、また全国の入院病床を有する一般病院 2722 施設に送付し 1717 施設(返却率 26.1%)から返信があり、全体でのアンケート回収率は 29.0%(2722/9383 施設)であった。結果、肺血栓塞栓症は 778 件、深

部静脈血栓症は 1186 件診断されており、回収率を踏まえて全国での年間診断数に換算するとそれぞれ 16096 件ないし 24538 件となった。症例の特徴として女性が多くみられ（肺血栓塞栓症：61.4%、深部静脈血栓症：66.1%）、発症場所は深部静脈血栓症では院内発症、院外発症とも同等（院内発症 42.2%、院外発症 42.9%、不明 14.9%）であったのに対し、肺血栓塞栓症では院外発症が多くみられた（院外発症 62.5%、院内発症 27.2%、不明 10.3%）。

2. 肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症の重症度とその診断方法

肺血栓塞栓症を重症度別にみると、発症時に心停止のものが 5.0%、広範囲型が 8.2%、亜広範囲型が 31.2%に見られ、一方で血行動態が安定している非広範囲型が 47.2%と多く認められた。深部静脈血栓症では血栓の先進部が近位下肢静脈であったものが 45.8%であったのに対し、下腿に限局した血栓も 43.8%と同程度の頻度であった（不明 13.4%）。また、診断法は、下肢静脈エコーが 70.7%と大半であり、続いて造影 CT(34.9%)、下肢静脈造影(2.4%)の順であった。深部静脈血栓症の症状として最も多かったものが腫脹(48.1%)であり、続いて疼痛(22.3%)、色調変化(6.5%)の順であったが、一方で症状のない症例が 40.0%含まれていた。転帰では深部静脈血栓症の死亡が 4.2%であったのに対し、肺血栓塞栓症では 11.6%と高率に認められた。特に肺血栓塞栓症のなかでも広範囲型では 23.4%、発症時心停止の症例では 64.1%が死亡転帰となっていた。

3. 静脈血栓塞栓症のリスク

静脈血栓塞栓症の発症リスクとして多いものは肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症とも悪性疾患、長期臥床、術後の 3 項目であったが、肺血栓塞栓症では①悪性疾患(25.8%)、②長期臥床(21.6%)、③術後(13.2%)の順であったのに対し、深部静脈血栓症では①術後(27.2%)、②長期臥床(26.9%)、③悪性疾患(22.8%)であった。

4. 肺血栓塞栓症を発症しやすい下肢静脈血栓の特徴

続いて、肺血栓塞栓症を発症した症例と発症しなかった近位部深部静脈血栓症において、その違いを見るべく評価を行った。両群で性別（女性の割合：肺血栓塞栓症 61.4%、近位部深部静脈血栓症 61.7% $p=n. s.$ ）、年齢（肺血栓塞栓症 67.8 ± 16.7 歳、近位部深部静脈血栓症 68.3 ± 17.1 歳 $p=n. s.$ ）等の患者背景には差はなかった。発症形態の特徴として近位部深部静脈血栓症では肺血栓塞栓症に比べて院内発症例が多く認められた（近位部深部静脈血栓症 37.8%、肺血栓塞栓症 27.2% $p<0.001$ ）。両群ともに静脈血栓症リスクの上位は悪性疾患（近位部深部静脈血栓症 24.8%、肺血栓塞栓症 27.2% $p=n. s.$ ）、長期臥床（近位部深部静脈血栓症 29.3%、肺血栓塞栓症 21.6% $p<0.01$ ）、術後（近位部深部静脈血栓症 18.2%、肺血栓塞栓症 13.2% $p<0.05$ ）であったが、特に長期臥床と術後の頻度には近位部深部静脈血栓症で多く認められた。下肢の静脈血栓に起因した症状に関しては、腫脹（肺血栓塞栓症 39.3%、近位部深部静脈血栓症 63.7%）

p<0.001)、疼痛(肺血栓塞栓症 18.5%、近位部深部静脈血栓症 30.0%: p<0.001)、色調の変化(肺血栓塞栓症 2.8%、近位部深部静脈血栓症 10.3%: p<0.001)の主要なものにおいてすべて有意に近位部深部静脈血栓症群で高頻度に認められた。肺血栓塞栓症群の残存下肢静脈血栓と近位部深部静脈血栓症群の血栓の形態を比べると、近位部深部静脈血栓症では左下肢に血栓が多く(近位部深部静脈血栓症 50.3%肺血栓塞栓症 38.7% p<0.001)また、肺血栓塞栓症群では下腿から連続した血栓を有する頻度が高かった(65.8% vs 34.6%: p<0.001)。

5. 肺血栓塞栓症の治療

肺血栓塞栓症では、92.5%で抗凝固療法が施行されており、内訳はワルファリンが 80.6%、未分画ヘパリンが 69.4%、低分子量ヘパリンが 8.0%であった。血栓溶解療法は 14.0%で施行されており、発症時心停止例の 33.3%、広範型の 23.4%、亜広範型の 17.8%、非広範型の 8.2%に使用され、重症ほど高い傾向がみられた。下大静脈フィルターは 29.4%で施行されており(永久型:46.6%、回収可能型:30.1%、一時留置型:23.3%)、近位下肢静脈に血栓を有する症例(62.1%)の 38.9%に使用されていたのに対し、それ以外では 17.3%で両群間には有意差が認められた (p<0.0001)。

6. 肺血栓塞栓症の予後に寄与する因子

肺血栓塞栓症における予後に寄与する因子の評価では、性別(女性の割合 死亡

56.0% vs 生存 63.1%)、年齢(死亡 67.7 ±16.4 vs 69.1 ±18.7 歳)、発症時近位深部静脈に血栓の存在(死亡 83.7% vs 生存 71.2%)、血栓溶解療法施行の有無(死亡 14.7% vs 生存 14.7%)では差は認められないが、入院時血行動態不安定例(心停止もしくは右心負荷有:死亡 31.3% vs 生存 44.5% p<0.05)、抗凝固療法施行の有無(施行頻度 死亡:88.0% vs 生存:96.2% p<0.001)、下大静脈フィルターの使用(使用頻度 死亡 20.0% vs 生存 31.3%, p<0.05)に有意差が認められた。多変量解析では入院時血行動態不安定(オッズ比 1.864: 95%CI 1.091-3.150)と抗凝固療法未施行(オッズ比 0.352: 95%CI 0.124-0.998)が有意に予後に寄与する因子であった。

D. 考察

1. 肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症の年間推定発症数とその特徴

2011年の年間肺塞栓症発症数は16096件、深部静脈血栓症は24538件であった。過去に同じ厚生労働省研究で行われた調査結果として報告されている肺血栓塞栓症の発症件数と比較すると、1996年が3492症例/年(Jpn Circ J 1999; 63: 439-441)、2000年が4022症例/年(Internal Medicine 2003; 42: 1090-1094)、2004年が4108症例/年(Circ J 2006; 70: 542-547)、2006年が7864症例(Circ J 2006; 70: 542-547)であり、今回(2011年)の16096症例/年も併せて、年々増加していることが示された。この原因として、震災の影響で毎年8-9月におこなわれていた調査が11-12月にずれてしまっ

た影響など調査方法による違いもありうるが、生活習慣の欧米化やカテーテル治療の増加、ピルを含めた血栓リスクの高い薬の使用頻度の増加などにより着実に静脈血栓塞栓症は増えていると考えられる。また、リスクに対する認識が高まったことにより、特にがん患者等のスクリーニングで無症候性に診断される肺血栓塞栓症が増加した可能性や、周術期の検査などでこれまで見逃されていた下腿に限局した無症候性深部静脈血栓症の診断数が増加していることも要因と考えられる。

症例の内訳として女性の頻度が高く、本邦の静脈血栓塞栓症の特徴とされる。発症場所では深部静脈血栓症は院内、院外ほぼ同等の発症数であったが、肺血栓塞栓症は院外発症が多く認められた。このことは、入院中の静脈血栓塞栓症発症高リスク症例では、肺血栓塞栓症発症前にスクリーニング検査にて無症状であっても深部静脈血栓症の段階で診断されることが多くなるが、院外では重篤な肺血栓塞栓症による症状がでて初めて受診する症例が多いことなども原因と考えられる。肺血栓塞栓症はひとたび発症すると重篤な転帰をたどる可能性も高い疾患であることから、深部静脈血栓症の段階で診断し治療介入していくことが予後改善につながることも考えられる。今回の結果でも、肺血栓塞栓症の予後では11.6%が死亡であったのに対し、深部静脈血栓症では4.2%が死亡転帰であった。入院症例に関してはある程度のエビデンスの蓄積や医療従事者の認識が高まったことから肺

血栓塞栓症の発症頻度が低下したとも考えられ、今後、入院以外の症例においても、長距離移動、安静、ピルなどの凝固系が亢進しやすい内服薬の使用など静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い人々に対する注意と啓蒙が必要とも考えられた。

2. 肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症の重症度とその診断方法

今回の研究では肺血栓塞栓症では非広範型の症例が多くみられ(47.2%)、また深部静脈血栓症では下腿に限局したものが多く含まれていた(43.8%)。これらの症例は軽症であり無症状のものが多いと考えられ、リスクの高い症例におけるスクリーニングの結果診断されたものが多く含まれていると考えられる。実際、深部静脈血栓症において40.0%で症状が認められず、このことは前述したとおり今回の検討で肺血栓塞栓症の発症頻度がこれまでの検討に比べても非常に高くなっている理由の一つとも考えられる。また、下肢静脈エコーによる診断が大半(70.7%)であり、深部静脈血栓症診断のゴールドスタンダードと考えられている下肢静脈造影の頻度はわずか2.4%の施行頻度であったが、下肢静脈エコーは侵襲度が低いうえに診断能も高いことが示されていることから、特にスクリーニング検査において使用しやすいことが原因と考えられる。

3. 静脈血栓塞栓症のリスク

発症のリスクとしては悪性疾患、長期臥床、術後状態が多かった。これらは血栓症リスクが高い状態であることはもち

るのだが、また、このような症例ではリスクが高いことが広く認識されていることから静脈血栓症のスクリーニング対象となりやすく、それが発症数増加の一因とも考えられる。特に上位3つの中でも術後状態が肺血栓塞栓症では3番目(13.2%)であるのに対し、深部静脈血栓症では1番目(27.2%)であるのは、このような症例では手術による合併症としての肺血栓塞栓症を回避するために積極的なスクリーニングが行われ、肺血栓塞栓症を発症する前に診断がなされているためと考えられる。

4. 肺血栓塞栓症を発症しやすい下肢静脈血栓の特徴

深部静脈血栓症において、肺血栓塞栓症を発症しやすい血栓と発症しにくい血栓を見極め適切に対応することはその患者の予後を改善するために非常に重要である。今回肺血栓塞栓症を発症した症例と、発症しなかった近位部深部静脈血栓症においてその違いを評価したところ、年齢、性別といった患者背景、静脈血栓症リスクには差がなかったが、下肢症状が肺血栓塞栓症を発症した症例では乏しいことが示され、下肢症状を起こしにくい血栓が肺動脈に遊離しやすいことが示された。急性期の深部静脈血栓症には血栓が血流を遮断する充満型と、血栓は存在するものの血流はさえぎらない浮遊型という主に二種類の形態が考えられる。前者が下肢静脈血流を阻害することで腫脹、静脈圧上昇と炎症による疼痛、色調変化といった深部静脈血栓症に見られる

症状を引き起こしやすいのに対し、後者では血流が維持されているため症状が出にくいと考えられる。しかし一方で前者は血流が途絶えているため血栓が遊離しにくい、後者は血流によって血栓が肺動脈へ遊離塞栓しやすいとも言われ、今回の肺塞栓症を発症した症例で下肢症状が乏しかったこともこれを裏付けるものとなった。さらに今回の検討にて肺血栓塞栓症を発症した群では下腿に血栓を有する率が高いことも示された。深部静脈血栓症における血栓の進展方式として近位部が閉塞し下方へ進展する場合と、遠位部に血栓が産生し上方進展する場合があるとされる。下方へ進展する血栓はまず近位で血流が途絶することから症状が出やすいが遊離しにくいと考えられ、典型例として、腸骨静脈圧迫症候群に起因した血栓がある。腸骨静脈圧迫症候群では腸骨静脈にできた血栓が下方進展することが推測され、今回の検討で近位部深部静脈血栓症群の方が左下肢に血栓が多かった理由の一つと推察される。一方上方進展するタイプでは浮遊型を呈しやすく、症状が出にくいと遊離しやすいと考えられている。今回下腿血栓を有する頻度が肺血栓塞栓症を発症した群で多くみられたのは、下腿から上方進展した血栓が断裂して肺動脈に塞栓したためと考えられる。

5. 肺血栓塞栓症の治療

静脈血栓塞栓症治療の基本は抗凝固療法であり、これまでも高い治療効果のエビデンスが示されている。今回の検討でも肺血栓塞栓症の92.5%で施行がされ

ている。過去の報告との比較では、2006年は92.6%であり、施行率に経年的な差はなく変わらずに高率に施行されていることが示された。一方で血栓溶解療法は14.0%で施行されていたが、肺血栓塞栓症に対する血栓溶解療法が保険適応を得られていなかった2006年が27.4%であり、このころから比べて有意な施行頻度の低下がみられた($p < 0.001$)。この原因として、血栓溶解療法を必要としない軽症肺塞栓症の診断数が増加したことや、スクリーニングにて診断された症例では出血リスクの高い術後や悪性疾患を有する症例が多いこと、海外も含め血栓溶解療法による予後改善を示したデータがみられないことなども挙げられる。また、わが国ではカテーテル治療が積極的に行われている背景もあり下大静脈フィルターの使用頻度が高い傾向にある。今回の検討では29.4%で使用されており、2006年の報告の37.7%から有意な使用頻度の低下がみられた($p < 0.005$)が欧米に比べると依然として高頻度で使用されている。特に大きな問題として永久留置が46.4%と高く認められているが、海外のデータにてフィルターの長期留置による血栓症再発リスクの増加が示されており、また破損や隣接臓器の損傷、移動などの報告もあることから、血栓遊離リスクが高いと考えられる症例に対し適切に使うとともに、不要となった段階での抜去が望ましいと考えられる。

6. 肺塞栓症の予後に寄与する因子

肺血栓塞栓症における死亡は11.6%と

依然として高いが、2006年(17.2%)と比べて有意に死亡率の減少がみられた($p < 0.05$)。今回の検討では予後に影響を与える因子として抗凝固療法と発作時の重症度が挙げられ、可能な症例では抗凝固療法の徹底と重症肺血栓塞栓症を発症する前段階での診断ならびに予防の重要性が再確認された。

E. 結論

肺血栓塞栓症は年間16096件、深部静脈血栓症は24538件発症しており、特に肺血栓塞栓症は経年的に増加していることが示された。発症時に重症の肺血栓塞栓症では予後が不良であり、早期の軽症段階での診断が重要と考えられる。今回の検討では比較的軽症とされる非広範型肺血栓塞栓症並びに下腿限局型深部静脈血栓症が多く含まれており、世間での認識の高まりから悪性疾患、長期臥床、術後といった高リスク症例では軽症の段階での検査にて診断されている可能性が示唆され、その結果診断数が増えているものの死亡数が減少していると考えられた。また、肺血栓塞栓症を発症しやすい血栓を見極めることも重要だが、症状の乏しい下腿から上方進展した浮遊型血栓が遊離塞栓しやすいと考えられた。このような症例では診断が遅れやすく、このことを踏まえて特に高リスク症例でのスクリーニング検査が必要と考えられた。

肺血栓塞栓症の治療は抗凝固が高率にされている反面、血栓溶解療法は使用頻度が減っていた。また、予後に関与する因子としては発症時の重症度の他に抗凝

固療法の関与が高いことが示された。下大静脈フィルターは経年的には使用頻度は低下してきているものの依然欧米に加えて使用頻度が高く、さらには永久留置されている症例が多いことなどが問題と考えられた。

今後、さらに経年的な調査を続けることで、適切な予防・診断・治療の基礎となるデータの蓄積が望まれる。

F. 健康危険情報・・・

→ありません

G. 研究発表

1. 論文発表

→今後検討中です

2. 学会発表

2013年9月 日本心臓病学会総会(於熊本)

「全国調査からみた肺血栓塞栓症の治療の現状と変遷」

2013年6月 日本肺循環学会(於東京)

「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症の全国調査研究」

2014年3月(未) 日本循環器学会総会(於東京)

「The Feature of Deep Vein Thrombosis causing Pulmonary Thromboembolism-National Survey in Japan」

2014年5月(未) 日本静脈学会(於沖縄)

「全国調査からみた深部静脈血栓症の治療の現状」

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

→ありません

2. 実案新案登録

→ありません

3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

<書籍>

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Tomiya Y</u>	Thrombopoietin receptor agonists.	Salama A	Current & Emerging Treatments for Immune Thrombocytopenia.	Future Medicine	UK	2013	88-106
<u>富山佳昭</u>	特発性血小板減少性紫斑病.	山口 徹, 北原 光夫, 福井 次矢	今日の治療指針 2013年版	医学書院	東京	2013	621-623
<u>藤村欣吾</u>	ループスアンチコアグラント (LA)	Medical Practice 編集委員会 (和田 攻、大久保昭行、矢崎 義雄、大内 尉義)	臨床検査ガイド 2013~2014	文光堂	東京	2013	651-653
<u>藤村欣吾</u>	出血性疾患	北村 聖	臨床病態学 1	ヌーヴェルヒロカワ	東京	2013	613-627
<u>高木 明、小嶋哲人</u>	凝固因子	編：朝倉 英策	臨床に直結する血栓止血学	中外医学社	東京	2013	67-69
<u>小嶋哲人</u>	凝固障害、線溶障害	編：小川 聡	改訂第8版内科学書 Vol. 6 血液・造血器疾患、神経疾患	中山書店	東京	2013	187-192
<u>安藤裕実、小嶋哲人</u>	新規抗凝固薬 (抗Xa、抗トロンビン約) のポテンシャル	編：直江 知樹、小澤敬也、中尾眞二 編	血液疾患 最新の治療 2014-2016	南江堂	東京	2014	54-58
<u>小林隆夫</u>	II. 各論 1. 産婦人科 A 産科	瀬尾 憲正, 古家 仁	周術期深部静脈血栓/肺血栓塞栓症	克誠堂出版	東京	2013	101-119
<u>榛沢和彦</u>	災害医療と肺血栓塞栓症	永井厚志 巽 浩一郎	Annual Review 呼吸器	中外医学社	東京	2013	146-152

<雑誌>

著者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murata M, Takagi A, Suzuki A, Okuyama E, Takagi Y, Ando Y, Kato I, Nakamura Y, Murate T, Matsushita T, Saito H, <u>Kojima T</u>	Development of a new laboratory test to evaluate antithrombin resistance in plasma.	Thromb Res	133 (2)	293-298	2014
Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, Takayama M, Komori K, Yamada N, Origasa H, Satokawa H, Maeda H, Tanabe N, Unno N, Shibuya T, Tanemoto K, Kondo K, <u>Kojima T</u>	Current venous thromboembolism management and its outcomes in Japan: the nationwide JAVA observational study.	Circ J		in press	2014
Sakata A. Ohmori T. Nishimura S. Suzuki H. Madoiwa S. Mimuro J. Kario, K. <u>Sakata Y.</u>	Paxillin is an intrinsic negative regulator of platelet activation in mice.	Thromb J		Epub ahead of print	2014
Koyama K. Madoiwa S. Nunomiya S. Koinuma T., Wada, M. Sakata, A. Ohmori T. Mimuro J. <u>Sakata Y.</u>	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.	Criti care		Epub ahead of print	2014
<u>高蓋寿朗</u>	特発性血小板減少性紫斑病 -病態と診断のすすめかた-	Medical Practice	31	53-57	2014
Asano J. Ueda R. Tanaka Y. Shinzato I. <u>Takafuta T.</u>	Effects of Immunosuppressive Therapy in a Patient with Aplastic Anemia-Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (AA-PNH) Syndrome during Ongoing Eculizumab Treatment.	Internal Med	53	125-128	2014
<u>Kuwana M</u>	Helicobacter pylori-associated	World J. Gastroente	20(3)	714-723	2014

	immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms	rol.			
<u>Kuwana M</u> , Okazaki Y, and Ikeda Y	Detection of circulating B cells producing anti-GPIb autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia	PLoS One.	9(1)	e86943	2014
Hirokazu Tanaka, Chiaki Tenkumo, Nobuhiro Mori, <u>Koichi Kokame</u> , Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Hata	Case of maternal and fetal deaths due to severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) during pregnancy	J Obstet Gynaecol Res	40 (1)	247-249	2014
<u>藤村吉博</u> , <u>松本雅則</u> , 石西綾美, 八木秀男, <u>小亀浩市</u> , <u>宮田敏行</u>	血栓性血小板減少性紫斑病	臨床血液	55 (1)	93-104	2014
<u>小亀浩市</u> , 樋口由佳	Upshaw-Schulman症候群のADAMTS13遺伝子解析	細胞	46 (2)	61-63	2014
Kashiwakura Y. Ohmori T. Mimuro J. Madoiwa S. Inoue, M. Hasegawa M. Ozawa K, <u>Sakata Y.</u>	Production of functional coagulation factor VIII from iPSCs using a lentiviral vector.	Haemophilia	20	e40-e44	2014
Yamaguchi Y, Abe T, Sato Y, Matsubara Y, Moriki T, <u>Murata M</u>	Effects of VerifyNow P2Y12 test and CYP2C19*2 testing on clinical outcomes of patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis.	Platelets.	24(5)	352-61	2013
Matsubara Y, Ono Y, Suzuki H, Arai F, Suda T, <u>Murata M</u> , Ikeda Y	P9 Bone Marrow Stroma Cells Differentiate into Megakaryocytes and Platelets.	PLoS One.	8(3)	e58123	2013

Yamaguchi Y, Moriki T, Igari A, Matsubara Y, Ohnishi T, Hosokawa K, <u>Murata M</u>	Studies of a microchip flow-chamber system to characterize whole blood thrombogenicity in healthy individuals.	Thromb Res.	32(2)	263-70	2013
<u>Murata M</u>	The future directions of clinical hematology in 2013 - hemostatic and thrombotic diseases- overview.	Rinsho Ketsueki	54(2)	177-8	2013
谷田部陽子、荒井智子、片桐尚子、清水長子、林文明、近藤民章、三ツ橋雄之、 <u>村田満</u>	新規多項目自動血球分析装置 XN-1000 の性能評価	日本検査血液学会雑誌	第14巻第1号	34-40	2013
Kashiwagi H, <u>Tomiyama Y.</u>	Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia.	Int J Hematol	98(1)	24-33	2013
Honda S, Shirokuni-Ikejima H, Tadokoro S, <u>Tomiyama Y.</u> , Miyata T.	The Integrin-Linked Kinase- PINCH-Parvin complex supports Integrin α IIb β 3 activation.	PLoS One	8(12)	e85498	2013
<u>富山佳昭</u>	急性特発性血小板減少性紫斑病. 血液症候群 (第2版) II -その他の血液疾患を含めて-	別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ	No. 22	338-340	2013
<u>富山佳昭</u>	難治性特発性血小板減少性紫斑病. 血液症候群 (第2版) II -その他の血液疾患を含めて-	別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ	No. 22	351-354	2013
<u>富山佳昭</u> , 清水一亘, 柏木浩和	特発性血小板減少性紫斑病の病態と診断.	臨床血液	54(4)	343-349	2013
<u>富山佳昭</u> , 清水一亘, 柏木浩和	免疫性血小板減少性紫斑病の免疫病態	臨床免疫・アレルギー科	59(6)	649-657	2013
<u>富山佳昭</u>	特発性血小板減少性紫斑病 (ITP).	検査と技術	41(12)	1114-1119	2013
柏木浩和, <u>富山佳昭</u>	特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の分子病態と新規治療法.	血液フロンティア	23(3)	357-366	2013

清水一亘, 柏木浩和, 富山佳昭.	Primary ITP における抗 α IIb β 3 自己抗体のエピトープ解析: 抗 α IIb β 3 抗体は β プロペラドメイン内の高度に限定された領域を認識する.	日本血栓止血学会誌	24(4)	392-395	2013
藤村欣吾	H. pylori 感染症関連疾患と除菌治療の意義 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)	日本臨床	71	1436-1441	2013
藤村欣吾	内科 Q. 特発性血小板減少性紫斑病で H. pylori 陰性例の除菌治療 A. H. pylori 陰性 ITP 症例に対する除菌療法について6つの報告を基にした系統的レビュー報告によると、血小板増加反応が認められた頻度は有意に H. pylori 陽性 ITP 症例に高い	日本医事新報	No4634	56-57	2013
Masuda A, Yasuoka H, Satoh T, Okazaki Y, Yamaguchi Y, and <u>Kuwana M</u>	Versican is upregulated in circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and amplifies a CCL2-mediated pathogenic loop	Arthritis Res. Ther.	15(4)	R74	2013
Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, <u>Kuwana M</u> , Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, and Takehara K	Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study	Mod. Rheumatol.	23(6)	1076-1084	2013
Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, and <u>Kuwana M</u>	Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center	Mod. Rheumatol.	23(6)	1211-1220	2013
Kaji K, Noreen F, Medsger TA Jr, Satoh T, Hoshino	Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a	Arthritis Care Res.			In press

K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucus M, Schnure A, Ogawa F, Sato S, Takehara K, Fujimoto M, and <u>Kuwana M</u>	novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement				
Washio M, Fujii T, <u>Kuwana M</u> , Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, and Japan MCTD study group	Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus	Mod. Rheumatol.			In press
<u>Kuwana M</u> , and Okazaki Y	Impaired in vivo neovascularization capacity of endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis	Arthritis Rheum			In press
Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, and <u>Kuwana M</u>	IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on longterm epoprostenol treatment (letter)	Eur. Respir. J.			In press
<u>Kuwana M</u>	Dysregulated negative immune regulators in immune thrombocytopenia	ISBT Sci. Ser.			In press
Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, <u>Kuwana M</u> , Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, and Takehara K	Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study	PLoS One.			In press
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,	Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome.	Mol Immunol	54(2)	238-246	2013