

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

K. Hanzawa¹, M. Ikura², T. Nakajima³, T. Okamoto⁴, M. Tsuchida⁴

¹Niigata University, Niigata, Japan

²National Niigata Hospital, Kashiwazaki, Japan

³Niigata National Hospital, Kashiwazaki, Japan

⁴Niigata University Graduate School of Medicine, Niigata, Japan

Aim. VTE frequently occurred after Mid Niigata Prefecture Earthquake 2004 due to evacuating into small compact car for more than 4 days after the quake. 4 evacuees died from pulmonary embolism (PE) in their own car within 10 days. We have screened below-the-knee deep vein thrombosis (BKDVT) by ultrasound for residents living in the quake area every year. The purpose of this study is to elucidate whether asymptomatic BKDVT induce PE or ischemic stroke (IS).

Methods. Subjected were residents in the area of Mid Niigata Prefecture Earthquake 2004 (Ojiya city and Tokamachi city). We collected the residents using public information or radio for screening of BKDVT in 2012. BKDVT was determined by compression ultrasound examination. We asked the residents simultaneously whether PE or IS occurred after the quake.

Results. Total number of residents who had ultrasound examination was 1419 (68.5±10.0 year-old). 121 residents had asymptomatic BKDVT, 6 residents had pulmonary embolism and 31 residents had IS after the quake. The positive rate of pulmonary embolism (3.3%) in the residents with BKDVT was significantly higher than that in those without it (0.13%)(Odds ratio=7.8 %CI;3.0-10.0, p<0.0001). The positive rate of IS in the residents with BKDVT (9.3 %) was significantly higher than that in those without it (1.5%) (Odds ratio= 3.4, %CI;1.5-7.2, p<0.01).

Conclusions. Most BKDVT after the quake was asymptomatic and have remained now due to having no medical treatment immediately after the quake. It is important that asymptomatic BKDVT can not only induce pulmonary embolism, but also induce IS in longer period. BKDVT after earthquake is not lethal, however we may detect and treat it more carefully to prevent secondary disease. Further study is needed to clarify whether BKDVT increase after earthquake in the other country.

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

血液凝固異常症に関する調査研究班

第 1 回班会議

日時：平成 25 年 7 月 12 日（金）午前 10 時～午後 5 時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 新棟 11 階中会議室

プログラム・抄録集

研究代表者 村田 満

血液凝固異常症に関する調査研究班 第2回班会議プログラム

日時：平成25年7月12日（金）午前10時～午後5時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 新棟11階中会議室

（サブグループ研究計画：25分 各個人研究計画：10分 討論含む）

10：00～ 研究代表者 挨拶 村田 満
国立保健医療科学院 研究事業推進官 武村 真治 様

10：15～ 特発性血栓症研究班 研究計画 小嶋 哲人

サブグループリーダー：小嶋 哲人 名古屋大学医学部

班員： 坂田 洋一 自治医科大学
川崎 富夫 大阪大学医学部
宮田 敏行 国立循環器病研究センター
横山 健次 慶應義塾大学医学部
小林 隆夫 県西部浜松医療センター
榛沢 和彦 新潟大学教育研究院

研究協力者：

中村 真潮 三重大学大学院／山田 典一 三重大学大学院
平井 久也 浜松医療センター／太田 覚史 三重大学医学部附属病院
尾島 俊之 浜松医科大学／杉浦 和子 浜松医科大学

10：40～ TMA研究班 研究計画 藤村 吉博

サブグループリーダー：藤村 吉博 奈良県立医科大学

班員： 和田 英夫 三重大学医学部
小亀 浩市 国立循環器病研究センター

研究協力者：

森木 隆典 慶應義塾大学医学部／日笠 聡 兵庫医科大学血液内科
松本 雅則 奈良県立医科大学／上田 恭典 倉敷中央病院
宮川 義隆 慶應義塾大学医学部

11：05～ ITP研究班 研究計画 富山 佳昭

サブグループリーダー：富山 佳昭 大阪大学医学部

班員： 藤村 欣吾 安田女子大学
桑名 正隆 慶應義塾大学医学部
倉田 義之 四天王寺大学

研究協力者：

降旗 謙一 株式会社エスアールエル／野村 昌作 関西医科大学 第一内科
宮川 義隆 慶應義塾大学医学部／柏木 浩和 大阪大学大学院医学系研究科
高蓋 寿朗 西神戸医療センター

11：30～12：30 昼休み

12:30~14:10

特発性血栓症班研究報告：司会 小嶋 哲人

小林隆夫 「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究

—最近10年間における静脈血栓症及び動脈血栓症の後方視的研究」

小嶋哲人 「血栓性素因の調査研究：先天性アンチトロンビン欠損症の遺伝子異常解析」

坂田洋一・窓岩清治 「特発性血栓症/静脈血栓塞栓症に対する

ワルファリン療法施行患者における安全性と有効性に関する臨床研究」

川崎富夫 「ダビガトラン服用患者におけるPT-INR、およびAPTTの測定値について」

宮田敏行 「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」

横山健次 「多発性骨髄腫治療薬Bortezomib (BOR) が巨核球に与える影響の解析」

太田覚史 「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 全国調査研究

- 肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症の相違点 - 」

榛沢和彦 「震災後の静脈血栓塞栓症に関する研究」

14:10~15:10

TMA班研究報告：司会 藤村 吉博

藤村吉博・松本雅則 「Upshaw-Schulman 症候群患者の周産期の管理」

宮川義隆 「血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第II相医師主導治験計画」

和田英夫 「H25年度の研究計画」

小亀浩市 「定量PCRを用いたADAMTS13遺伝子解析によるエクソン欠失の同定」

15:10~15:30 休憩

15:30~16:40

ITP班研究報告：司会 富山 佳昭

倉田義之 「特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査」

宮川義隆 「妊娠合併ITPの診療参照ガイド(案)の作成」

藤村欣吾・高蓋寿朗 「エルトロンボパグの中止後も血小板数が維持されたITPの1症例」

桑名正隆 「モデルマウスを用いたITPの根治的治療法の開発」

富山佳昭・柏木浩和 「血小板減少患者における血小板機能解析」

終了

平成25年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

血液凝固異常症に関する調査研究班 研究代表者：村田 満

事務局：慶應義塾大学医学部臨床検査医学 富田ゆかり 村田教授室TEL: 03-5363-3838

サブグループ研究

特発性血栓症／静脈血栓症サブグループ研究報告

研究分担者

小嶋哲人 名古屋大学医学系研究科
宮田敏行 国立循環器病研究センター
坂田洋一 自治医科大学
川崎富夫 大阪大学大学院医学系研究科
横山健次 慶應義塾大学医学部
小林隆夫 浜松医療センター
榛沢和彦 新潟大学大学院

研究協力者

窓岩清治 自治医科大学
中村真潮 三重大学大学院医学系研究科
山田典一 三重大学大学院医学系研究科
太田寛史 三重大学大学院医学系研究科
平井久也 浜松医療センター

目的

難治性疾患である先天性血栓性素因に伴う特発性血栓症／静脈血栓塞栓症の日本人での発症原因・メカニズムの解明やその予知・予防対策の確立は、我が国の医療行政上においても重要な課題である。本研究班の全国横断的調査研究は日本人での静脈血栓塞栓症発症のエビデンスを明らかにする貴重なデータであり、これまでに人種間の血栓性素因の違い、とくにプロテインS K196E変異が日本人に特有な血栓性素因であることを明らかにして来た。日本人での特発性血栓症／静脈血栓塞栓症のエビデンスの収集とともに、その原因・メカニズムを解明し、エコノミークラス症候群として国民からも注目される静脈血栓塞栓症の予知・予防対策の確立を本研究の目的とする。

方法・結果

特発性血栓症／静脈血栓塞栓症サブグループでの研究は、全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究と血栓症患者を対象とした研究などから構成され、今年度はそれぞれ以下の研究を行っており、その経過を報告する。

- 血栓性素因の調査研究:先天性アンチトロンビン欠損症の遺伝子異常解析
- 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
- ワルファリン療法時のPT-INR自己測定の有効性と安全性に関する臨床研究
- ダビガトラン服用患者におけるPT-INR、およびAPTTの測定値について
- 多発性骨髄腫治療薬 Bortezomib (BOR) が巨核球に与える影響の解析
- 女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究
- 震災後の静脈血栓塞栓症に関する研究
- 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 全国調査研究 - 肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症の相違点 -

これらの調査・研究を通して、日本人における特発性血栓症／静脈血栓塞栓症の発症エビデンスの収集とその原因・メカニズムを明らかにし、予知・予防法の確立を目指す。

TMA サブグループ

研究分担者 藤村 吉博 奈良県立医科大学
和田 英夫 三重大学
小亀 浩市 国立循環器病研究センター

研究協力者 森木 隆典 慶応義塾大学
日笠 聡 兵庫医科大学
上田 恭典 倉敷中央病院
宮田 敏行 国立循環器病研究センター
宮川 義隆 慶応義塾大学
松本 雅則 奈良県立医科大学

総括目標：TTP (TMA) の病態解析と治療法の開発を基礎と臨床の両面から行う。

平成25年度の個別目標

藤村吉博 (松本雅則)

- 1) 奈良医大輸血部 TMA データベースの個別解析 (継続)
- 2) TTP の診断ガイドラインの作成 (継続)
- 3) 体外診断用医薬品承認のための ADAMTS13 測定試薬の検討
- 4) 移植後 TMA の UL-VWFM 解析

和田英夫

- 1) TTP 三重県内の症例を検討
 - a) ADAMTS13、VWF、VWFpp 測定
 - b) 可溶性血小板膜糖蛋白GPVIの測定
 - c) TMAにおけるsGPVIの論文化
- 2) aHUS 三重県内の症例を検討
 - a) 三重県の8家系 (遺伝子解析を含めて) を論文化
 - b) 遺伝子解析の症例を増やす
 - c) 補体系の検討 C5b-9の測定系を構築?
- 3) 測定系について
 - a) 膠原病など種々の疾患で、ADAMTS13、VWF、VWFpp 測定
 - b) 術後等の血小板活性化状態でのsGPVIの測定
 - c) C5b-9 の測定系を構築

小亀浩市 (宮田敏行)

Upshaw-Schulman症候群患者の遺伝子解析 (未解決症例の重点的解析)

森木隆典

後天性 TTP における抗 ADAMTS13 自己抗体の定量的測定

日笠聡

新規TMA患者の集積

上田恭典

リツキシマブのTTPへの保険適応拡大と症例集積

宮川義隆

1) TTPに対するリツキシマブの第II相医師主導治験計画

2) ADAMTS13測定試薬の体外診断用医薬品としての開発計画と保険収載の要望

ITP サブグループ

グループリーダー：	富山佳昭	大阪大学医学部附属病院	病院教授
班員：	藤村欣吾	安田女子大学	教授
	倉田義之	四天王寺大学	教授
	桑名正隆	慶應義塾大学医学部	准教授
研究協力者：	降旗謙一	株式会社エスアールエル	
	松原由美子	慶應義塾大学医学部	
	宮川義隆	慶應義塾大学医学部	
	高蓋寿朗	西神戸医療センター	免疫血液内科
	柏木浩和	大阪大学大学院医学系研究科	
	野村昌作	関西医科大学	第一内科
特別協力者(疫学班)：	杉田 稔	東邦大学医学部	衛生学
	島田直樹	国際医療福祉大学	

ITP 診療に関して従来の班研究を継続、発展すべく、1) 疫学研究、2) 診断および治療の標準化、特に妊娠合併 ITP 治療の参照ガイドの作成、3) 病態解析、を柱として ITP の解析を行なう。

1) 疫学研究の継続、発展

ITP に関しての、臨床調査個人票の改訂作業は終了。小児症例に関しての実態把握は困難であるため、より成人に焦点を当てた改正を行う。今年度の検討では、新たに個別症例の臨床経過の解析を行う。

2) 妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド作成

昨年度の実績として、成人慢性 ITP の診療に関して海外のガイドを参照しつつ、H.Pylori 除菌療法、TPO 受容体作動薬を含めわが国のデータを加味し ITP 治療の参照ガイド 2012 年度を作成、公開した。リツキシマブの治療上の位置づけに関しては今後の検討課題である（医師主導型治験の成績も考慮）。

本年度より新たに妊娠合併 ITP 治療の参照ガイドの作成を開始。産婦人科、小児科、麻酔科など多くの診療領域からのエキスパートが参画。現在、治療の参照ガイド作成委員会での草案が完成。今後、各専門領域間での意見調整を行う。

ITP の診断基準案に関してその基盤となる検査法の一般化、標準化、保険収載が必要であるため、標準化にむけて検討する。

3) 病態解析

ITP における主要な抗体である抗 GPIIb-IIIa 抗体のエピトープ解析（ヒト）、マウスモデルを用いた GPIb 反応性 CD4⁺T 細胞の解析、TPO 受容体作動薬による寛解例の報告など ITP 病態への修飾を解析する予定。

個別研究

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：平井久也（浜松医療センター・産婦人科副医長）

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）

研究協力者：杉浦和子（浜松医科大学健康社会医学講座・博士課程大学院生）

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、女性ホルモン剤を処方すると血栓症を発症することがあり、女性ホルモン剤投与後の血栓症は今世紀に入って増加していると実感しているが、わが国の実態は誰も知らない。わが国の現状を知ることは安全な女性ホルモン剤処方にとって極めて重要なことであると考えている。近年の日本での調査報告は、2002 年に全国の産婦人科施設で実施された 1992 年～2001 年の 10 年間の調査しか欧文論文はなく、この 10 年間全国規模の実態調査は全く行われていない。また、2007 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ており、産婦人科医師にとっても血栓症の発症実態を知ることは極めて重要である。本調査の目的は、① 2003 年からの 10 年間における静脈血栓症及び動脈血栓症例数、及び発症頻度の推定、② 静脈血栓症及び動脈血栓症の危険因子の把握、③ 上記①②の結果より安全な女性ホルモン剤処方への提言、である。

本調査は、全国の入院病床を有する一般病院 6586 施設、全医育機関の産婦人科、循環器内科、脳外科、救命救急センター等、計約 7,000 施設に対し、2003 年からの 10 年間における静脈血栓症及び動脈血栓症例数をアンケートにより調査する。アンケート内容は全体票と個人票の 2 つからなる。具体的には、まず上記全施設に一次調査（全体票）を実施し、上記期間中における血栓症（静脈血栓症及び動脈血栓症）症例の発症の有無を回答していただく。その後、症例のある施設に二次調査（個人票）を実施し、個々の症例毎の特徴及び危険因子を把握し、解析する。これらの調査票は調査依頼文と同封して各施設の施設長（大学病院では診療科教授）に郵送配布し、施設長（大学病院では診療科教授）が指名した回答責任者にそれぞれの調査票を記入してもらい、調査用紙を同封した返信用封筒の投函をもって調査協力への承諾を得るものとする。なお、発症率の推定のためには、各病院に処方数の調査依頼をするのではなく、IMS（アイ・エム・エス）ジャパン株式会社と提携し、各女性ホルモン剤毎の各年度の処方実数および処方人数を調査することによって算定する予定である。

血栓性素因の調査研究：先天性アンチトロンビン欠損症の遺伝子異常解析

名古屋大学大学院医学系研究科 小嶋哲人

【はじめに】我々はこれまで先天性血栓性素因の原因となるアンチトロンビン (AT) プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) 欠損症の遺伝子解析、さらには新たな先天性血栓性素因の原因遺伝子異常解析を報告してきた。今回、静脈血栓塞栓症にて先天性 AT 欠損症を疑われた症例において AT 遺伝子 (*SERPINC1*) 変異解析を実施し、通常のダイレクトシーケンス法で異常を同定できない遺伝子大欠失を同定したので報告する。

【方法】症例のゲノム遺伝子を用い、*SERPINC1* の全エクソンをそのイントロンとの境界領域を含めて PCR 増幅後、直接シーケンス法により塩基配列を解析、さらに MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) 法にて解析した。MLPA 法にて遺伝子欠失が示唆された *SERPINC1* 周辺領域において、ダイレクトシーケンスによる SNP 解析ならびに real-time PCR による遺伝子コピー数測定を実施、変異体由来 PCR 増幅産物を鋳型とした mapping-PCR、データベースにある制限酵素認識部位の有無から欠失範囲を推定、gene walking にて大規模欠失の breakpoint を同定した。なお、本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもとに行った。

【結果および考察】各エクソン PCR 産物のダイレクトシーケンス法では AT 欠損症を発症し得る変異を認めず、MLPA 法にて遺伝子欠失が示唆され、最終的に 111kb におよぶ大規模欠失の breakpoint を同定した。breakpoint には 7-bp の挿入が存在し、これを含む 15-bp と同一の配列を、セントロメア側 breakpoint から 1.2-kb の位置において逆方向に認めた。この遺伝子再構成異常は、DNA 複製に基づく FoSTeS モデルによって説明が可能であった。また、この欠失により隣接する遺伝子 *RC3H1* の半分以上が失われていたことは、本症例の自己免疫疾患症状の原因であると考えられた。

【結論】先天性 AT 欠損症が疑われた症例において、*SERPINC1* を含む大規模欠失を伴う複雑な遺伝子再構成異常を同定した。また、この欠失に伴う *RC3H1* 欠失と本症例の自己免疫疾患症状との関連性が示唆された。

特発性血栓症/静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法施行患者における安全性と有効性に関する臨床研究

窓岩清治*、坂田洋一 (*発表者)

自治医科大学分子病態研究部

本研究は、本邦における特発性血栓症/静脈血栓塞栓症患者に適した経口抗凝固療法の安全性と有効性の確立を主目的とする。我々はこれまでに、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、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。特に、静脈血栓塞栓症予防ガイドラインに準じた用量調節ワルファリン療法を実施しているにも関わらず、半数の医療機関で出血イベントを、また約 30%の医療機関で血栓症の再発症例を経験していた。このことは血栓症再発予防を目的としたワルファリンの用量設定が適切でない、あるいは患者の医療機関受診時とイベント発症時での PT-INR 値が乖離している可能性を示唆するものである。そのため、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 Point of care test (POCT)を導入し、患者自身による PT-INR の自己測定を実施した。その結果、自己測定 PT-INR 値と医療機関測定 PT-INR 値との間に良好な相関が認められたこと、手技に伴う合併症や出血および血栓症イベントの再発はみられず、PT-INR の自己測定が安全で有効な手法であることを明らかにした。本年度は、POCT としての PT-INR 自己測定のエビデンスをさらに蓄積するとともに、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おり、ヘパリン等を用いた血液透析患者を研究対象に広げることにより、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展開する予定である。

ダビガトラン服用患者における PT-INR、および APTT の測定値について

大阪大学 臨床検査部、心臓血管外科

岸 可那子, 末久悦次, 川崎 富夫

経口抗凝固薬であるダビガトランはモニタリングの必要がないとされているが、販売後重篤な副作用が報告されており、ダビガトラン服用時におけるモニタリングの必要があると考えられる。そこで今回、当院でのダビガトラン服用患者を対象に、ダビガトラン服用における APTT および PT-INR についてデータ収集し解析を行った。

【方法】当院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の解析も行った。

【結果と考察】

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±SD は 1.12 ± 0.12 、APTT 値は 43.2 ± 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。以上より、ダビガトラン服用時のモニタリングには APTT を使用することが有用であり、服用前後の APTT 比を利用できる可能性が示唆された。

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

国立循環器病研究センター・分子病態部宮田敏行

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、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。

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(1)。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。

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。

1) Liu et al, Thromb Res, 2013, in press.

多発性骨髄腫治療薬 Bortezomib(BOR)が巨核球に与える影響の解析

特発性血栓症サブグループ 慶應義塾大学医学部内科 横山 健次

[背景]過去2年間に proteasome 阻害薬(PSI)である多発性骨髄腫治療薬 BOR が血小板機能に与える影響の解析を行ってきた。その結果 BOR は血小板機能に一定の影響を与える可能性は明らかにできたが、その機序は解明できていない。血小板における proteasome の役割を検討した報告は限られているが、最近血小板 proteasome は血小板の apoptosis の調節に関与しており、PSI 投与により Bax の発現が亢進して apoptosis が促進されて、血小板寿命が短縮することが報告された(Nayak MK, et al. J Biol Chem 2013)。一方で Bax ノックアウトマウスでは血小板寿命が延長して血小板数が増加すること、抗癌剤投与後の血小板回復が早くなること、などが報告されている(Joseffson EC, et al. J Exp Med 2011)。PSI 投与により巨核球でも Bax 発現が亢進して血小板数、機能に影響することが予想されるが、PSI が巨核芽球性白血病細胞株の apoptosis をおこすことは報告されているが(Galimberti S, et al. Leuk Res 2008)、PSI が正常巨核球に与える影響を解析した報告はない。PSI の影響をうける可能性のある Bax、bcl-2 などは正常巨核球にも発現しており、PSI が巨核球に与える影響を解析するために、今後以下の研究を行う予定である。

[方法]健常人 CD34 陽性細胞を TPO 存在下で巨核球に分化、血小板産生をおこす条件で培養、BOR+/-で遺伝子発現レベルを網羅的に解析、また apoptosis に関連する蛋白の発現レベルの解析を行い、巨核球分化、血小板産生に BOR が与える影響を解析する。

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う。

『肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 全国調査研究

- 肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症の相違点 - 』

研究責任者	三重大学大学院循環器・腎臓内科学	助教	太田覚史
共同研究者	三重大学臨床心血管病解析学	教授	中村真潮
	三重大学大学院循環器・腎臓内科学	講師	山田典一
	浜松医療センター	院長	小林隆夫

肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症の全国調査研究

- 肺塞栓症と近位部深部静脈血栓症のリスクの相違点 -

【背景】肺血栓塞栓症(PTE)は主に深部静脈の血栓が肺動脈に遊離することで発症する。しかし、深部静脈血栓症(DVT)において PTE を発症した症例と発症しなかった症例との背景における相違点はよくわかっていない。

【目的】PTE を合併していない近位部 DVT 症例(DVT 群)と、PTE を発症した症例(PTE 群)との相違点を明らかとすること。

【方法】日本国内の入院病床を有するすべての医療機関 9383 施設に対し、平成 23 年 11 月から 12 月の 2 か月間で発症した静脈血栓塞栓症(VTE)について調査したアンケートを後ろ向きに解析した。

【結果】2722 施設(29.0%)より回答いただき、この間に DVT 群 543 件と PTE 群 778 件の新規発症が認められた。両群間で平均年齢、性別に有意な差は認められなかったが、DVT 群では院内発症例が多く認められた(37.8% vs 27.2%: $p<0.001$)。また、両群ともに VTE リスク上位は悪性疾患(DVT:24.5%, PTE:25.8%)、長期臥床(DVT:29.3%, PTE:21.6%)、術後(DVT:18.2%, PTE:13.2%)であったが、特に長期臥床と術後の頻度には両群間で有意差が認められた(長期臥床: $p<0.01$, 術後: $p<0.05$)。PTE 群での下肢残存血栓と DVT 群の下肢血栓の比較では、左右差には差を認めないが PTE 群では有意に下腿に血栓を多く認めた(50.1% vs 34.6%, $p<0.001$)。

【結語】DVT 群では PTE 群と比べて、院内発症例、長期臥床例および術後症例が多く認められ、これら高リスク入院症例では PTE を発症する前に有効に診断されている可能性が高いことなどが考えられた。PTE 群では下腿に血栓を認める頻度が高く、下腿から上方進展した血栓が遊離し PTE を発症しやすい可能性が示唆された。

「震災後の静脈血栓塞栓症に関する研究」

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 榛沢和彦

1. 新潟県中越地震被災地の深部静脈血栓症(DVT)検査・調査

対象と方法：平成25年11月28日、29日に新潟県小千谷市楽習館で、12月8日、9日に新潟県十日町市産業振興センターで中越地震8年目のDVT検診を行った。市の広報、新聞広告、新聞記事、FMラジオ広告、NHKニュースなどで期日・場所・時間などを住民に通知し、さらに地震直後から2年以内の検診受診者など1000人に葉書で通知した。検診ではアンケート調査、血圧測定、酸素飽和度測定、希望者にDダイマー、NT-proBNPの血液検査（NT-proBNPは一部受診者のみ）、下腿部の下肢静脈エコー検査を行い、希望者に弾性ストッキングの配布と着用指導を行った。

- 結果：小千谷市では862人(男260人、女600人、不明 2人、平均年齢68±9.9才)が受診し、十日町市では557人(男117人、女445人、平均年齢69±10.0才)が受診した。小千谷市では59人(6.9%)に下腿DVTを認め、十日町市では62人(11.3%)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211中11人(5.2%)、十日町市250人中18人(7.2%)であった。血液検査結果ではDダイマー値は小千谷市で $0.42 \pm 0.53 \mu\text{g/ml}$ (n=850)、十日町市で $0.38 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ (n=550)であり、NT-proBNP値は小千谷市で $157.8 \pm 358.8 \text{ pg/ml}$ (n=200)、十日町市 $139.7 \pm 175.9 \text{ pg/ml}$ (n=200)であった。また収縮期血圧は小千谷市で $134.2 \pm 17.3 \text{ mmHg}$ (n=850)、十日町市で $134.0 \pm 18.2 \text{ mmHg}$ (n=50)であり、拡張期血圧はそれぞれ $81.4 \pm 32.0 \text{ mmHg}$ 、 $76.0 \pm 12 \text{ mmHg}$ 、酸素飽和度はそれぞれ、 $97.0 \pm 2.6\%$ (n=850)、 $97.1 \pm 1.5\%$ (n=550)であった。また新規受診者でDVT陽性であった32人の血栓性素因を検査したところ、1人にプロテインS活性46%とプロテインC活性30%の低下を認めた。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6人、心筋梗塞を7人、脳梗塞・TIAを31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1人、脳梗塞・TIA 8人であり、カイ2乗検定による単変量解析では検診時のDVT存在またはDVT既往者で肺塞栓症発症のオッズ比7.81 (p<0.00001)、心筋梗塞発症のオッズ比1.67 (n.s)、脳梗塞・TIA発症のオッズ比3.07 (p<0.00001)であった。特に脳梗塞・TIAの発症とDVT存在または既往者で性別と年齢を層別に解析するMantel-Haenzel分析においてもオッズ比3.4 (95%CI; 1.5-7.2) (p=0.009) と有意に大であった。

結論：新潟県中越地震被災地では未だにDVT陽性率が高く、特に十日町市で陽性率が高かった(5.2% vs 7.2%) (参考：文部科学省科学研究費補助金事業で行った一般住民におけるDVT検診結果では2-3%の陽性率)。したがって新潟県中越地震被災地のDVT陽性率は未だに高い可能性がある。特

に十日町市で陽性率が高く、これは震災直後の車中泊率や車中泊期間、避難環境と震災後の医療体制の復帰具合などが影響している可能性が考えられる。今後は小千谷市と十日町市の震災直後から1年後までの比較調査が必要である。また下腿DVTは一般に危険性が低いと考えられ治療対象になることは少ないと考えられるが、今回の検査・調査結果からは慢性期または長期予後に影響していることが示唆された。特に肺塞栓症と脳梗塞のリスクファクターである可能性が示唆され、何らかの治療介入が必要である可能性が示唆された。

2. イタリア北部地震(エミリア地震)被災者のDVT調査結果

2012年5月20日から6月3日にかけてイタリア北部のボローニャ近郊のモデナ県でマグニチュード5.5-5.8の直下型群発地震が7回発生し、家屋が崩壊して約4万人が家を失い避難民となり約半数が車中泊避難をした。この状況は新潟県中越地震後と似ていることから被災者ではDVTが多く発生している可能性があるため調査を行うことにした。モデナ県公衆衛生局、モデナ大学の協力で現地において稼働していた中核病院の救急部に搬入された肺塞栓症と深部静脈血栓症(DVT)の患者数を前年と比較した。その結果、2011年5月20日から8月31日までに救急搬入された肺塞栓症は5人、DVTは10人であったが、震災直後の2012年5月20日から8月31日までは肺塞栓症10人、DVT15人と増加を認めた。そこで2012年3月28日にモデナ県ミランドラ市民の協力でDVT検診を行った。その結果8人が検診を受け、そのうち7人が平均8.8日の車中泊をしており、52才男性1人に下腿DVTを認めた。これは新潟県中越地震と同様に車中泊の影響が考えられる。今後は震災後に車中泊が少なかったとされるイタリアのラクイラ地震被災地でもDVT検診を行って比較検討する予定である。

3. 最終年度の研究計画

新潟県中越地震9年後の被災地DVT検診を2012年10月26日、27日に小千谷市、11月9日、10日に十日町市でそれぞれ予定している。目標検診受診者数は1500人で、これまでと同様に血液検査でDダイマー、NT-proBNPの測定、下腿の下肢静脈エコー検査を行う予定である。また今年には頸動脈エコーによる動脈硬化の指標となる総頸動脈Max-IMTの測定も行う予定とし、震災被災者の動脈硬化とDVTとの関連についても検討する予定である。また、イタリアのラクイラ地震被災地においてDVT検診をラクイラ大学循環器内科と共同で行う予定にしている。

Upshaw-Schulman 症候群患者の周産期の管理

奈良県立医科大学 輸血部 松本雅則、藤村吉博

我々は、奈良医大輸血部の TMA データベースの中から、ADAMTS13 が先天的に欠損する Upshaw-Schulman 症候群 (USS) を 2012 年の 12 月末までに 49 例同定した。この中で妊娠を経験しているのは 15 症例で、26 回の妊娠を認めたが、22 回は USS と診断される以前に妊娠を経験していた。USS と診断確定前の妊娠で、出産時期が判明している 20 回のうち、妊娠 22 週未満の流産が 3 例、22 週から 36 週までの出産が 14 回でそのうち 10 例が死産であった。37 週以降の正期産は 3 例であったが、うち 1 例は低出生体重児であった。また、1 例で妊娠 20 週での母体死亡を確認した。以上のように、USS 診断前の妊娠は胎児のみでなく、母体にとっても非常に危険であることが示された。今回、FFP を積極的に投与し、出産に成功した USS 診断後の 3 例における 4 回の妊娠について報告する。

3 例のうち、妊娠前より FFP の定期輸注を受けていた症例 (K-4) は、第 1 子出産時に USS と診断され、その後 3-4 週に一度約 2ml/kg の FFP 定期輸注を受けていた。今回、第 2 子を妊娠し、12 週より 2 ml/kg を 2 週毎、16 週以降 5ml/kg を 2 週毎投与され、妊娠 30 週にて帝王切開となった (1522g、女兒)。USS G-3 は、第 1 子の妊娠は 5 週で自然流産となったが、第 2 子、第 3 子は妊娠 5 週、7 週より 2 週毎の FFP 5ml/kg の投与を開始され、その後妊娠 30 週前後から毎週投与となった。最終的には、FFP 投与量を 7ml/kg に増量して、第 2 子は妊娠 35 週に 1446g の女兒、第 3 子は妊娠 37 週に 2632g の男児を出産した。第 3 子の妊娠では、11-28 週に低容量アスピリン内服を併用した。USS-LL4 は、FFP の定期輸注は受けていなかったが、妊娠 9 週から FFP 5 ml/kg で投与が開始され、11 週より 7ml/Kg 隔週投与、17 週より 7 ml/kg 毎週投与、32 週より 9ml/kg の毎週投与を受け、妊娠 39 週に帝王切開にて 3474g の女兒を出産した。低容量アスピリンの内服を 9 週から 34 週まで併用した。妊娠経過中、FFP 投与前の ADAMTS13 活性は 3%以上であり、血小板数も 20 万/u1 以上を維持した。

以上のように、USS 患者においても FFP 投与を妊娠初期より積極的に行い、妊娠週数が進むに従って FFP の投与量を増やし、投与間隔を短くすることで、分娩が維持され、生児が得られる可能性が示唆された。また、FFP に加えて低容量アスピリン内服も効果があることが示唆された。