

遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究

研究分担者：横山 健次 東海大学医学部 教授

研究要旨

アンケートを各施設に送付してプロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)、アンチトロンビン(AT)の検査法、基準値、遺伝子解析施行の有無、および各施設で診断された症例の診断時年齢、2019 年 3 月までの血栓症発症の有無、血栓症の部位、治療法、血栓症の再発の有無などの情報を収集、解析する

A. 研究目的

遺伝性血栓性素因である PC 欠乏症・異常症、PS 欠乏症・異常症、AT 欠乏症・異常症と診断された症例を全国的に収集して、症例数、診療の実態を明らかにする。

B. 研究方法

日本血液学会教育研修施設の代表指導医 473 人、日本静脈学評議員 183 人に一次調査を発送、遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の症例の診療を行っており二次調査に協力をいただけると回答のあった 54 施設に二次調査を発送した(表 1、2)。令和 3 年 12 月 31 日までに得られた回答を解析した。

(倫理面への配慮)

東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

最終的に 24 施設から回答を得た(表 3)。

遺伝子解析を自施設で行なっている施設は 2 施設、他施設に依頼している施設は 7 施設、15 施設では遺伝子解析は行なっていなかった。PC 欠乏症、PS 欠乏症、AT 欠乏症と診断された症例は各々 36 例、52 例、118 例、うち血栓症を発症していた症例は 29(12)例、36(17)例、51(26)例であった。()内は 40 歳までに発症した症例数を示す。現行の診断基準に従って、Definite と診断される症例は各々 11 例、10 例、9 例、Probable と診断される症例は、5 例、4 例、3 例、また指定難病の申請をされている症例は 5 例、4 例、3 例であった(表 4)。

血栓症の部位としては下肢静脈血栓症・肺塞栓症が各々 19 例、23 例、40 例と最も多く、次いで脳梗塞・出血が 2 例、10 例、3 例、その他の静脈血栓症が 7 例、1 例、5 例であった。誘因なく発症した血栓症が 19 例、19 例、30 例と全体の約 60%を占めており、妊娠・産褥・女性ホルモン剤使用が誘因

となり発症した症例は4例、8例、10例であった。

D. 考察

過去の研究結果から1年間に発症する特発性血栓症の成人患者数は500人と推定されている。今回解析の対象となった患者は推定される症例数と比較して少数例であったが、先天性血栓性素因による特発性血栓症の臨床的特徴とされる、40歳までの血栓症発症、誘因のない血栓症発症を呈する症例が多かった。現行の特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）の診断基準では、Definiteと診断するためには遺伝学的検査が必要である。しかし今回のアンケート調査では、自施設、あるいは他施設に依頼して遺伝子解析を行なっている施設は9施設のみであった。現在PC、PS、AT遺伝子の変異解析は保険適用となつてはいるが、実際に解析可能な施設は限られている。確実な診断を行うためには、解析可能な施設を紹介できるような施設間の連携システムを構築することが必要である。今後さらに治療の実態についても解析を進める予定である。

E. 結論

特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）と診断されている症例は若年発症、誘因のない血栓症発症などの臨床的特徴を有していた。指定難病の申請をされている症例は限られており、特発性血栓症に医療関係者に引

き続き情報提供を行うことが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 横山健次. TTPの治療. 臨床血液 62;1229-1235, 2021

2. 学会発表

- 1) 横山健次. Involvement of platelets in the development of cancer-associated thrombosis - clinical aspects-. 第43回日本血栓止血学会 SPC シンポジウム. 2021年5月
- 2) 横山健次. COVID-19 関連血栓症一発症機序と治療一. 第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2021年6月
- 3) 横山健次. ITPの治療. 第83回日本血液学会学術集会. 2021年9月
- 4) 横山 健次. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms. 第16回日本血栓止血学会学術標準化委員会. 2022年2月
- 5) 横山健次. COVID-19 と血栓・血小板. 第16回日本血栓止血学会学術標準化委員会. 2022年2月
- 6) 横山健次. 特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）の診断基準と成人の特発性血栓症 Web セミナー 特発性血栓症の臨床. 2021年12月

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

(資料) 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症 二次調査アンケート

表 1 施設アンケート

貴施設名： _____
ご芳名： _____ 科 _____
ご連絡先： _____ @ _____

貴施設でのプロテイン C (P C)、プロテイン S (P S)、アンチトロンビン (A T) 検査に
関して該当するものにチェック、および () に記載してください。

1. PC 活性の測定

- ☐ 自施設で測定 ☐ 検査センターで測定
☐ その他 ()

2. PC 活性の測定方法と基準値

- ☐ 凝固時間法 ☐ 合成基質法
(基準値 ～ %)

3. 確定診断のための PC の遺伝子解析

- ☐ 自施設で解析 ☐ 他施設に依頼 (施設名)
☐ 遺伝子解析は行っていない ☐ その他 ()

4. PS 活性の測定

- ☐ 自施設で測定 ☐ 検査センターで測定
☐ その他 ()

5. PS 活性の測定方法と基準値

- ☐ 凝固時間法 ☐ 合成基質法
(基準値 ～ %)

6. 確定診断のための PS の遺伝子解析

- ☐ 自施設で解析 ☐ 他施設に依頼 (施設名)
☐ 遺伝子解析は行っていない ☐ その他 ()

7. AT 活性の測定

- ☐ 自施設で測定 ☐ 検査センターで測定
☐ その他（ ）

8. AT 活性の測定方法と基準値

- 合成基質法（抗トロンビン活性） □合成基質法（抗 Xa 活性）
(基準値 ～ %)

9. 確定診断のための AT の遺伝子解析

- ☐ 自施設で解析 ☐ 他施設に依頼（施設名 _____）
☐ 遺伝子解析は行っていない ☐ その他（ _____ ）

表 2 症例アンケート

貴施設名：

ご芳名： 科

ご連絡先： @

(1 例目のみご記載ください)

症例 No

1. 患者情報

性別 ☐ 男性 ☐ 女性

診断時年齢 () 歳

2. 診断を選んでください。

☐PC 欠乏症 ☐PS 欠乏症 ☐AT 欠乏症

3. 検査値（診断時の値）を記入してください。

PC 活性 () % PS 活性 () % AT 活性 () %

4. 遺伝子解析は行いましたか？

☐解析を行い遺伝子変異あり ☐解析を行い遺伝子変異なし ☐未解析

5. 症状（血栓症、出血など）の有無を選んでください。

☐あり ☐なし

・ありの場合、2019 年 3 月までにみられたすべての症状を以下から選んでください。

☐脳出血・梗塞 ☐静脈血栓塞栓症 ☐動脈血栓症 ☐習慣性流産

6. 以下に該当する項目があればチェックしてください。

☐40 歳以下での血栓症発症

☐発端者と同様の症状（あるいは活性低下）を示す患者が家系内に 1 名以上存在する

以下は動脈・静脈血栓塞栓症を発症した症例のみについてお答えください。

7. 初回血栓症発症時年齢

☐診断時年齢と同じ ☐診断時年齢と異なる（ ）歳

8. 初回血栓症発症部位

☐脳梗塞 ☐心筋梗塞 ☐その他の部位の動脈血栓症（ ）

☐下肢深部静脈血栓症 ☐肺塞栓症 ☐脳静脈洞血栓症

☐上腸間膜静脈血栓症 ☐門脈血栓症

☐その他の部位の静脈血栓症（ ）

9. 初回血栓症発症の誘因はありましたか？

☐誘因なし ☐長時間不動 ☐外傷 ☐手術侵襲 ☐感染症

☐脱水 ☐妊娠 ☐産褥 ☐女性ホルモン剤使用

☐その他（ ）

10. 初回血栓症に対して行った治療をすべて選んでください。

・補充療法

☐新鮮凍結血漿 ☐AT 製剤 ☐活性化 PC 製剤

・抗凝固・抗血小板療法

☐ワルファリン ☐未分画ヘパリン ☐低分子ヘパリン

☐直接 FXa 阻害薬 ☐直接抗トロンビン薬 ☐抗血小板薬

☐その他の抗凝固薬（ ）

・血栓溶解・吸引療法・下大静脈フィルター

☐ウロキナーゼ ☐rtPA ☐その他の血栓溶解薬（ ）

☐血栓吸引療法 ☐一時留置型フィルター ☐永久留置型フィルター

☐回収可能型フィルター

11. 初回血栓症発症後抗凝固療法は継続していますか？

☐継続している ☐3ヶ月以上継続して中止した ☐3ヶ月以内に中止した

☐抗凝固療法は行っていない

以下は血栓症の再発がみられた症例のみについてお答えください。

複数回再発した症例では初回再発時のことをお答えください。

12. 再発時年齢

() 歳

13. 再発した時点で行われていた治療を全て選んでください。

☐特に治療は行われていなかった ☐抗凝固療法 ☐抗血小板療法

☐補充療法 ☐下大静脈フィルター

14. 再発時血栓症発症部位

☐脳梗塞 ☐心筋梗塞 ☐その他の部位の動脈血栓症 ()

☐下肢深部静脈血栓症 ☐肺塞栓症 ☐脳静脈洞血栓症

☐上腸間膜静脈血栓症 ☐門脈血栓症

☐その他の部位の静脈血栓症 ()

15. 本症例は指定難病の申請はなさっておりますか？

☐申請している ☐申請していない

ご協力ありがとうございました。

表3 二次調査に回答いただいた施設

済生会山形済生病院心臓血管外科

福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科

山口県立総合医療センター血液内科

山形大学医学部附属病院血液内科

岐阜大学医学部附属病院血液・感染症内科

倉敷中央病院

日本赤十字和歌山医療センター血液内科

西の京病院血管外科センター
 宇治徳洲会病院血液内科
 旭中央病院血液内科
 白石血管外科クリニック
 九州医療センター血液内科
 広島大学病院血液内科
 榊原記念病院末梢血管外科
 大阪大学医学部附属病院血液・腫瘍内科
 和歌山県立医科大学附属病院血液内科
 長崎大学病院血液内科
 愛媛大学医学部附属病院輸血・細胞治療部
 順天堂大学医学部附属静岡病院血液内科
 長野赤十字病院血液内科
 兵庫医科大学血液内科
 関西医科大学総合医療センター血管外科
 金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学
 東海大学医学部付属八王子病院血液腫瘍内科

(順不同)

表 4 二次調査症例アンケート結果

	PC欠乏症	PS欠乏症	AT欠乏症
症例	36	52	118
遺伝子解析施行例(変異あり)	15(12)	17(12)	16(14)
血栓症発症例	29	36	51
Definite	11	10	9
Probable	5	7	16
指定難病申請例	5	4	3