

特発性血栓症に関する研究グループ 研究総括

サブグループリーダー：横山 健次 東海大学医学部附属八王子病院 教授

研究分担者：横山健次 東海大学医学部附属八王子病院 教授

大賀正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授

松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授

根木玲子 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・
ゲノム医療支援部 室長

研究協力者：石村 匡崇 九州大学

江上 直樹 九州大学

尾島 俊之 浜松医科大学

落合 正行 九州大学

小林 隆夫 浜松医療センター

杉浦 和子 名古屋市立大学

鈴木 伸明 名古屋大学

田村 彰吾 北海道大学

辻 明宏 国立循環器病研究センター

津田 博子 中村学園大学

橋本 典諭 東海大学医学部附属八王子病院

家子 正裕 岩手県立中部病院

長屋 聡美 金沢大学

松木 絵里 慶應義塾大学

鈴木 敦夫 名古屋大学

研究要旨

- ・厚生労働省の診断基準に従って「特発性血栓症」と診断された患者を前向きに登録するレジストリーを作成した。
- ・特発性血栓症患者を対象に血栓性素因の検索を行い先天性の素因が疑われるものを対象に遺伝子解析を実施して、プロテインC欠乏症1例、プロテインS欠乏症3例、FVLeiden 1例の同定を行った。
- ・マウス静脈血栓症モデルを用いてアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン（ATR-FII）ノックインマウスの効果的な抗血栓両方について検討した。
- ・新生児から成人までに発症する血栓症のうち、遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症（EOT：early-onset thrombosis/thrombophilia）と捉えて、「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」を作成した。

- ・血栓症合併妊婦に対する未分画ヘパリン(UFH)による治療量抗凝固療法のプロトコールを独自に作成し、ヘパリンの正確なモニタリング方法である抗 Xa 活性（ヘパリン血中濃度）を測定して、プロトコールの検証をした。
- ・「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を学会、セミナー等を通して周知を図った。

A. 研究目的

特発性血栓症の誘因となる先天性血栓性素因の病態解析と診断法の開発、小児期から成人期発症患者全てを対象とする包括的診療ガイドラインの作成することにより、先天性血栓性素因による特発性血栓症の予防、重症型遺伝性血栓性素因患者の予後改善を図ることを目的とする。

B. 研究方法

1. 特発性血栓症レジストリー構築に関する研究（横山、松木、橋本、森下）

2020年1月1日以降に特発性血栓症と診断された患者を登録、登録後2年までの経過を観察するレジストリーを構築する。

2. 先天性血栓性素因の分子病態解析（松下、田村、鈴木、鈴木）

特発性血栓症患者を対象に血栓性素因の検索を行い先天性の素因が疑われるものを対象に遺伝子解析を実施する。静脈血栓を誘発するマウスモデルを用いて抗血栓薬の評価を実施する。

3. 妊娠中の抗凝固療法の管理の検討（根木）

未分画ヘパリン(UFH)による治療量抗凝固療法のプロトコールを独自に作成し、ヘパリンの正確なモニタリング方法である抗 Xa 活性（ヘパリン血中濃度）で検証する。

4. 「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」の作成（大賀、落合、石村、市山） 診療ガイドを作成する。

5. 「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の啓蒙（根木、小林、杉浦、尾島） 学会、セミナー等を通して周知を図る。

（倫理面への配慮）

各施設の倫理委員会に研究の申請、承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 情報収集に用いる EDC の構築、サーバー維持をクラウド株式会社に委託することとして、レジストリーを構築した。

2. 10例の遺伝子解析を施行、PC欠乏症1例、PS欠乏症3例、FVLeiden1例の

同定を行った。アンチトロンビン抵抗性プロトロンビン (ATR-FII) マウスモデルではフォンダパリヌクスの効果が弱く、未分画ヘパリンの抗血栓効果が高かった。

3. UFH 投与中の妊婦の抗 Xa 活性を測定した。

4. 新生児から成人までに発症する血栓症のうち、遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症 (EOT : early-onset thrombosis/thrombophilia) と捉えて、「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」を作成した。

5. 全国学会やセミナー等で講演するとともに総説等も執筆した。

D. 考案

1. 研究で構築したレジストリーへの患者登録が進めることにより、本邦における遺伝性素因に基づく特発性血栓症の発症における疫学情報、血栓症の発症パターンおよびその診断状況および診断後の治療の実施状況についての情報を収集することが可能になる。

2. ATR-FII の抗血栓薬に関してはトロンビンに対する直接作用を持つ薬剤が効果的と考えられる。

4. 今後診療ガイドについて意見を求めていく。

E. 結論

1. 特発性血栓症レジストリーを構築した。今後各機関で必要な手続きを行なった後に症例の登録を開始する。

2. ATR-FII に関しては低分子ヘパリンの結果待ちであるが、直接トロンビン作用を持つ薬剤の有効性が示唆された。

4. 診療ガイドを作成、今後発行を目指す。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishihori M, Araki Y, Suzuki N, Tamura S, Hattori M, Izumi T, Goto S, Yokoyama K, Uda K, Matsushita T, Saito R. Medical Management of a Mural Thrombus Inducing Repeated Ischemic Strokes in a Patient with Congenital Afibrinogenemia.

J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022

Jul;31(7):106526. doi:

10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022

.106526. Epub 2022 Apr 27. PMID:

35489183.

2. 【血液疾患のすべて】出血・血栓性疾患 von Willebrand 病

Author : 松下 正(名古屋大学医学部附属病院 輸血部)

Source : 日本医師会雑誌(0021-

4493)151 巻特別 1 Page S314-

S316(2022. 06)

論文種類 : 解説/特集

3. Urano T, Yasumoto A, Yokoyama K, Horiuchi H, Morishita E, Suzuki Y. COVID-19 and Thrombosis: Clinical Aspects. *Curr Drug Targets*. 2022;23(17):1567-1572.
4. Kobayashi T, Sugiura K*, Ojima T, Hirai K, Morishita E. Peripartum management of hereditary thrombophilia: results of primary surveillance in Japan. *Int J Hematol* 2022; 116(3): 364-371. doi: 10.1007/s12185-022-03354-4. (*:co-first author)
5. 小林隆夫：ガイドライン ここがポイント！ 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A. *Thromb Med* 2022; 12(1): 65-68
6. 小林隆夫：遺伝性血栓性素因保有妊婦の診療ガイドランス. *臨床血液* 2022; 63(9): 1223-1232
7. 小林隆夫：遺伝性血栓性素因に対する妊娠管理. 金倉讓監修, *EBM 血液疾患の治療* 2023-2024. 中外医学社, 東京, 2022; pp500-502
8. 小林隆夫：遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 2023; 32(2): 13-20

9. Tsuji A, Miyata T, Sekine A, Neki R, Kokame K, Tomita T, et al. Three Cases of Unprovoked Venous Thromboembolism with Prothrombin p.Arg596Gln Variant and a Literature Review of Antithrombin Resistance. *Intern Med*. 62(6):885-8, 2023.

10. 根木玲子「妊娠と静脈血栓症および治療量抗凝固療法に関する研究」*日本血栓止血学会誌*, 33(4): 448-56, 2022.

2. 学会発表

1. 先天性アンチトロンビン欠乏症に同定した新規 SERPINC1 変異(AT-I218F)の分子病態解析 第44回日本血栓止血学会学術集会
2. 異常フィブリノゲン血症の臨床症状と分子遺伝学的特徴の関連 第70回日本輸血・細胞治療学会学術集会
3. 小林隆夫：遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A. 第32回日本産婦人科・新生児血液学会解説講演, 東京, 2022.06.03
4. 小林隆夫：遺伝性血栓性素因保有妊婦の診療ガイドランス. 第84回日本血液学会教育講演, 福岡, 2022.10.15
5. 杉浦和子, 小林隆夫, 森下英理子, 尾島俊之. 指定難病である特発性血栓

症を有する妊婦の妊娠分娩管理に向けた全国調査～予防的抗凝固療法に関する検討～. 第33回日本疫学会総会, 浜松, 2023.02.03

6. 根木玲子「Pregnancy and venous thrombosis」第44回日本血栓止血学会学術集会 岡本賞受賞講演「Utako Award」 6.23-25/'22 仙台

7. 根木玲子、光黒真菜、岡本章、中島康太、伊田和史、塩野入規、中西篤史、神谷千津子、宮田敏行、吉松淳「機械弁置換術後妊婦に対する治療量抗凝固療法の自施設プロトコールの検証」第44回日本血栓止血学会学術集会 6.23-25/'22 仙台

8. 根木玲子、塩野入規、中西篤史、神谷千津子、吉松淳「機械弁置換術後患者における妊娠中の治療量未分画ヘパリンによる抗凝固療法のプロトコールの検討」第74回日本産科婦人科学会学術講演会 8.5-7/'22 福岡

3. 一般向け講演会

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし