

遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究 特発性血栓症レジストリー構築に関する研究

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
研究協力者：松木 絵里 慶應義塾大学
橋本 典諭 東海大学

研究要旨

遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究

アンケートを各施設に送付してPC, PS, AT の測定法、遺伝性血栓性素因の診断、血栓症の経過などの情報を収集、解析した。

特発性血栓症レジストリー構築

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予定である。

A. 研究目的

1. 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究

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。

2. 特発性血栓症レジストリー構築

本邦における遺伝性血栓性素因を有する特発性血栓症の診断の誘因となったイベントや家族歴、遺伝性素因の確定にあたっての遺伝子検査の実施、診断後の治療内容の詳細を明らかにする

B. 研究方法

1. 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人に一次調査を送付、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くと回答のあった54施設に二次調査を送付した。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。

2. 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。情報収集に用いるEDCの構築、サーバー維持をクリンクラウド株式会社に委託する。

(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

1. 最終的に24施設から回答を得た。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)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。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。

2. クリクラウド株式会社とのミーティングを行なって表1に示す内容を登録するレジストリーを構築した。レジストリー構築・運用は東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得た(22R210)。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。

D. 考察

1. 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。

2. AT、PCまたはPSが欠乏することにより若年性に重篤な血栓症を発症することがある。新生児・乳児期には脳出血・梗塞や電撃性紫斑病などを引き起こし、小児期・成人では時に致死性となる静脈血栓塞栓症(VTE)の発症や繰り返す再発の原因となる。VTEでは主に深部静脈血栓症(DVT)および肺血栓塞栓症(PTE)を発症するが、稀な部位における血栓症を発症することもある。また、PC欠乏症では、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈塞栓症をより若年で発症する可能性も近年

示唆されており、早期に遺伝性素因を明らかとし、慎重な管理を行うことは生命予後にも影響を与える重要な課題である。本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り、本邦における遺伝性特発性血栓症の実態を明らかにすることが期待される。

E. 結論

1. 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。
2. 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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 横山 健次. ITP の治療. 臨床血液 2021; 62(8): 1229-1235.
2. Horiuchi H, Morishita E, Urano T, Yokoyama K; Questionnaire-survey Joint Team on The COVID-19-related thrombosis.

COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020. J Atheroscler Thromb. 2021 Apr 1;28(4):406-416.

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.

2. 学会発表

1. Yokoyama K. 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
 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
 3. 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 シンポジウム
 4. Yokoyama K. The ratio of von Willebrand factor activity to antigen in newly diagnosed essential thrombocythemia. ISTH 2022 Congress
- ### 3. 一般向け講演会

森下英理子, 横山健次, 根木玲子, 大賀正一. 特発性血栓症の臨床. 12月, 2021年, WEB開催

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