

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

研究分担者：横山健次 東海大学医学部附属八王子病院
大賀正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学
松下 正 名古屋大学医学部附属病院
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

研究協力者：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
橋本 典諭 東海大学医学部附属八王子病院
宮田 敏行 国立循環器病研究センター
家子 正裕 岩手県立中部病院
松木 絵里 慶應義塾大学
榛沢 和彦 新潟大学
野上 恵嗣 奈良県立医科大学

研究要旨

- ・全国医療機関からの症例の遺伝子解析、遺伝子変異部位のデータ集積を継続、情報の格納先を移転し(J-THReC. jp)、更新、公開している。
- ・特発性血栓症レジストリ参加施設を 11 施設に拡大した。
- ・プロテイン S (PS) 活性の標準化、基準値を設定した。
- ・遺伝性血栓性素因妊婦の診療ガイド改正を目的とする WG を結成して、改正点の検討をした。
- ・特発性血栓症診断基準改正のための WG を結成して改正作業を始める準備をした。
- ・「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」の書籍を発行した。
- ・地震被災地避難所生活者の下肢静脈エコー検査を行った。
- ・遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究—二次調査結果を報告した。

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. 遺伝性血栓性素因症例ならびに遺伝子変異部位のデータ集積 (松下、田村、鈴木、大賀)

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、データを集積する。

2. 特発性血栓症のレジストリ運用 (横山、森下、松木、橋本、疫学・統計解析：島田)

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への登録を進める。

3. 抗凝固阻止因子活性測定値の標準化と健常人の基準値設定 (松下、森下、家子)

全国のWGの研究協力者とともに、健常人と欠乏症患者血漿を集めて解析を行う。

4. 遺伝性血栓性素因妊婦の診療の手引きの改正 (横山、大賀、根木、小林)

改正版の作成に向けてWGを結成、CQを設定し、情報を収集、最終的に改正版を作成する。

5. 特発性血栓症診断基準の改正 (横山、大賀、松下、根木、森下)

抗凝固阻止因子活性測定値の標準化を踏まえて診断基準の改正をすすめる。

6. 包括的診療ガイドの作成準備 (横山、大賀、松下、根木、森下)

診療ガイド作成に必要な情報を集める。

7. 災害時における血栓症予防の啓発 (横山、森下、榛沢)

地震災害後の被災地におけるVTE発症状況について、これまでに集積したデータを解析し公表する。

8. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究 (小林、杉浦、尾島、森下)

二次調査では遺伝性血栓性素因合併症例ありの施設に対し個票調査を行った。

(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. 2023年のJ-THReC参加施設は、共同研究機関が14施設、協力研究機関が1施設の、計15施設であった。J-THReC発足後1年間(2023年1月から2023年12月)の先天性血栓性素因の遺伝子解析数は7件であり、その解析症例の内訳はプロテインS欠乏症が2例、プロテインC欠乏症が3例、アンチトロンビン欠乏症が1例、原因不明の静脈血栓症が1例であった。また九州大学では検査部に依頼を受けた検査と診療支援、ならびにかずさDNA研究所の*PROC*、*PROS1*、ならびに*SER-PIN1*遺伝子の解析支援を継続している。

2. レジストリ参加施設を 11 施設まで拡大した。
3. プロテイン S (PS) 活性の標準化、基準値を設定した。
4. 遺伝性血栓性素因妊婦の診療ガイド改正を目的とする WG を結成して、全国アンケート二次調査結果、海外のガイドラインも参考にして現時点での問題点を抽出、ガイドライン改訂版に向けての項目を整理して改訂作業に着手した。
5. 新たな遺伝性血栓性素因（アンチトロンビンレジスタンスなど）を診断基準に含めるかの検討を開始した。
6. 「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」の書籍を発行した。
7. 地震被災地避難所生活者の下肢静脈エコー検査を行うとともに、過去のデータの見直しをして解析法を検討した。
8. PS 欠乏症 317 例（総分娩数 725, 405 に対し 0.044%）、次いで AT 欠乏症 80 例（同 0.011%）、PC 欠乏症 50 例（同 0.007%）であった。これは回答率 58.5%の 5 年間のデータなので、もし回答率を 100%と仮定すれば、毎年の妊娠分娩数は AT 欠乏症 27 例、PC 欠乏症 17 例、PS 欠乏症 108 例、合計約 150 例程度と推定された。また妊娠中の予防的抗凝固療法は未分画ヘパリン投与（10,000 単位/日）が最多で、予防的抗凝固療法施行例は妊娠中も分娩後も非施行例より有意に血栓症発症を抑制していた（ $p < 0.0001$ ）。

D. 考案

1. 指定難病 327（特発性血栓症）の申請では遺伝子関連検査の果たす役割が

大きく、検査を希望する医療機関や患者のニーズ（特に遠方施設からの要望）に十分応えられない状況が続いてきた。今回、J-THReC を組織したことにより、患者に名古屋大学医学部附属病院を受診していただくことなく解析を実施することが可能となった。

2. 参加施設は拡大したが、レジストリへの登録はまだ進んでいない。各施設に働きかけを続ける必要がある。
3. 抗凝固因子活性測定の標準化、基準値設定は特発性血栓症の診断基準改訂のためにも重要である。
4. 遺伝性血栓性素因のガイドラインの改定に当たっては、国内外の最新の情報を盛り込むことも重要ではあるが、国内の実臨床の状況も鑑みて策定すること、また政策的には、保険適用外の薬剤や検査項目もガイドラインに記載することで、公知申請に必要な条件を満たすという側面がある点に注意を払い策定する必要があると考えられる。
5. 標準化された抗凝固因子活性値を診断基準に適用していく。
6. 今後診療ガイドの周知を図り、啓蒙活動を進める。
7. 豊富なデータが蓄積されており、適切に解析することが重要である。
8. 二次調査結果は今後の診療指針作成の参考になると思われた。

E. 結論

3 年後の到達目標に向けて、最初の 1 年間で必要な研究を進めることができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kenet G, Nolan B, Zulfikar OB, Antmen B, Kampmann P, Matsushita T, You CW, Vilchevska K, Bagot CN, Sharif A, Peyvandi F, Young G, Negrier CG, Chi J, Kittner B, Sussebach C, Shammass F, Mei B, Andersson SR, Kavakli K. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis (ATLAS-PPX). *Blood*. 2024 Mar 7;blood.2023021864. Epub ahead of print.
2. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. Variability in combinations of APTT reagent and substrate plasma for a one-stage clotting assay to measure factor VIII products. *Int J Lab Hematol*. 2024 Mar 1.
3. Notoh H, Yamasaki S, Suzuki N, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T, Tamura S. Basement membrane extract potentiates the endochondral ossification phenotype of bone marrow-derived mesenchymal stem cell-based cartilage organoids. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024 Mar 15;701:149583.
4. Reding MT, Álvarez-Román MT, Castaman G, Janbain M, Matsushita T, Meijer K, Schmidt K, Oldenburg J. Interim analyses of the multinational real-world prospective cohort HEM-POWR study evaluating the effectiveness and safety of daoctocog alfa pegol in patients with hemophilia A. *Eur J Haematol*. 2024 Feb;112(2):286-295.
5. Kenet G, Young G, Chuansumrit A, Matsushita T, Yadav V, Zak M, Male C. The immunogenicity, safety, and efficacy of N8-GP in previously untreated patients with severe hemophilia A: pathfinder6 end-of-trial results. *J Thromb Haemost*. 2023 Nov;21(11):3109-3116.
6. Nagao A, Chikasawa Y, Sawada A, Kanematsu T, Yamasaki N, Takedani H, Nojima M, Fujii T, Suzuki N, Matsushita T, Higasa S, Amano K; ADVANCE Japan Working Group. Hemophilia and cardiovascular disease in Japan: Low incidence rates from ADVANCE Japan baseline data. *Haemophilia*. 2023 Nov;29(6):1519-1528.
7. Oldenburg J, Benson G, Chowdary P, Halimeh S, Matsushita T, Nørland A, Wahid MN, Nemes L. Cases of less-than-expected FVIII activity in previously treated patients during post-marketing surveillance of N8-GP. *Haemophilia*. 2023 Nov;29(6):1475-1482.
8. Matsuda N, Imai N, Yokoyama S, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda

- T, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Ishigami M, Kawashima H. Clinical course and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and haemophilia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct 1;35(10):1211-1215.
9. Phua CW, Matino D, Kühnöl CD, Hegemann I, Matsushita T. Use of nonacog beta pegol during surgery in persons with hemophilia B: a case series. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Sep 21;7(7):102208.
 10. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, d'Oiron R, Frei-Jones M, Goh AS, Haaning J, Hald Jacobsen S, Mahlangu J, Mathias M, Nogami K, Skovgaard Rasmussen J, Stasyshyn O, Tran H, Vilchevska K, Villarreal Martinez L, Windyga J, You CW, Zozulya N, Zulfikar B, Jiménez-Yuste V; explorer7 Investigators. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2023 Aug 31;389(9):783-794.
 11. 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):885-888, 2023.
 12. Fukuda I, Hirayama A, Kawasugi K, Kobayashi T, Maeda H, Nakamura M, Nakanishi N, Yamada N, Tajima T, Tachiiri M, Okayama Y, Sunaya T, Hirano K, Hayasaki T. Safety Profile and Effectiveness of rivaroxaban for patients with venous thromboembolism in Japan -Results from Post-Marketing Surveillance (XASSENT) -. *Circ J* 2023; 87(9): 1175 - 1184. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0104
 13. Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T, Serizawa M, Hirai K, Morishita E. Thrombosis-related characteristics of pregnant women with antithrombin deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency in Japan. *Thromb J*. 2024; 22:18. <https://doi.org/10.1186/s12959-024-00581-z>
 14. 小林隆夫：肺血栓塞栓症の予防と治療指針。土井研人編著，救急・集中治療最新ガイドライン 2024-' 25，総合医学社，東京，pp297-304，2024
 15. Shirozu H, Ichiyama M, Ishimura M, Kuraoka A, Egami N, Dongchon K, Ohga S, Nakano T, Sagawa K: Thrombosed pulmonary artery and ductus arteriosus aneurysm in a heritable protein S-deficient newborn. *AJP Rep*. 2023;13(3):e44-e48. doi: 10.1055/a-2101-7738.
 16. Tanaka A, Sakaguchi Y, Inoue H, Egami N, Sonoda Y, Sonoda M, Ishimura M, Ochiai M, Hotta T, Uchiumi T, Sakai Y, Ohga S: Stroke in a

- protein C-deficient infant after stem cell transplant for CHARGE syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Apr;70(4):e30047.
17. 江上直樹, 落合正行, 市山正子, 井上普介, 園田素史, 石村匡崇, 堀田多恵子, 内海健, 康東天, 大賀正一: 血栓性素因スクリーニングの臨床的意義 新生児血栓症の全国調査からの洞察. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 32 巻 2 号 Page51-58, 2023
 18. 落合正行、大賀正一: 新生児溶血性貧血. *日本臨牀 血液症候群* (第 3 版) I 2023;26:372-375
 19. 江上直樹、落合正行、石村匡崇、大賀正一: 【匠から学ぶ 血栓止血検査ガイド】(5 章) 疾患まとめ 小児領域の DIC. *検査と技術* 2023;51(9):1101-1105
- 2. 学会発表**
1. Tadashi Matsushita , Nobuaki Suzuki , Chiai Nagae , Azusa Nagao , Masahiko Ando , Yachiyo Kuwatsuka , Daisuke Nosaka , Yui Kyogoku , Tomomi Shimura , Keiji Nogami AKATSUKI 48-Week Interim Analysis: Emicizumab and Immune Tolerance Induction in People with Hemophilia A and Factor VIII Inhibitors ASH2023 (USA) 2023/12/10
 2. 松下 正 血栓止血分野における基礎研究の臨床応用 第 85 回血液学会 学術集会 シンポジウム 6 2023/10/14
 3. 松下 正 血液製剤の製造と輸血療法における品質改善 第 47 回日本血液事業学会総会 2023/10/3
 4. 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 毅, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 松下 正 Clauss-CWA 法による異常フィブリノゲン血症スクリーニング 1 年間の単施設前向き観察研究 第 24 回日本検査血液学会学術集会 2023/7/29
 5. 岡本 修一, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 兼松 毅, 鈴木 敦夫, 鈴木 奈瑠子, 川口 裕佳, 清井 仁, 小嶋 哲人, 松下 正, 早川 文彦 患者由来 endothelial colony forming cell (ECFC) を用いた VWF 欠損状態における血管新生能の評価 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
 6. 兼松 毅, 鈴木 伸明, 川口 裕佳, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 早川 文彦, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 血友病患者における抗血小板療法の現状 当施設での経験 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
 7. 松下 正, Reding Mark T., Alvarez Roman Maria Teresa, Sanabria Martin, Castaman Giancarlo, Janbain Maissaa, Meijer Karina, Schmidt Kathrin, Oldenburg Johannes ダモクトコグアルファペゴルの実臨床下での有効性と安全性を評価する HEM-POWR 研究中間解析結果 第

- 45 回日本血栓止血学会学術集会
2023/6/15-17
8. 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠子, 小林 亮太, 水野 成美, 尾崎 凌斗, 清井 仁, 松下 正, 嶋 緑倫 エミシズマブ出血予防投与を開始した難治性後天性血友病 A の一例 AGEHA 試験コホート 2 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
 9. 徳丸 星奈, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 鈴木 敦夫, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠子, 川口 裕佳, 小嶋 哲人, 早川 文彦, 松下 正 マウス下大静脈結紮モデルを用いたアンチトロンビンレジスタンスに対する抗血栓療法の検討 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17
 10. 鈴木 奈瑠子, 鈴木 伸明, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 川口 裕佳, 岡本 修一, 兼松 毅, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 フィブリノゲン製剤の定期補充療法が有効であった先天性無フィブリノゲン血症の 1 例 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17
 11. 田村 彰吾, 桂木 裕実, 鈴木 伸明, 岡本 修一, 藤井 渉, 鈴木 敦夫, 兼松 毅, 鈴木 奈瑠子, 能藤 日向子, 山崎 智司, 小嶋 哲人, 松下 正, 早川 文彦 先天性無フィブリノゲン血症 2 症例に同定した FGA exon 4 のホモ接合体欠失 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17
 12. 山崎 尚也, 近澤 悠志, 兼松 毅, 野島 正寛, 竹谷 英之, 鈴木 伸明, 澤田 暁宏, 藤井 輝久, 天野 景裕, 日笠 聡, 松下 正, 長尾 梓 成人血友病患者の合併症に関する多施設共同前向きコホート研究 (ADVANCE Japan) ベースライン報告 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/16
 13. 松下 正, Kenet Gili, Nolan Beatrice, Zulfikar Bulent, Antmen Bulent, Kampmann Peter, You Chur-Woo, Vilchevska Kateryna, Bagor Catherine N., Sharif Azizan, Peyvandi Flora, Young Guy, Negrier Claude, Quan Ting, Poloskey Stacey, Sussebach Christian, Shammass Fadi, Andersson Shauna, Mei Baisong, Kavakli Kaan 予防治療から切り替えた血友病 A/B を対象とした fitusiran の有効性/安全性を評価する第 3 相試験結果 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15
 14. 松下 正, ヒメネスジュステ・ビクター, アングチャイスクシリ・パンテプ, カスタマン・ジャンカルロ, セボ・カタリナ, ハニング・ジェスパー, ハルドヤコブセン・ソニヤ, マーラング・ジョニー, 野上 恵嗣, シャピロ・エイミー インヒビターを保有する血友病 A/B 患者におけるコンシズマブ第 3 相 explorer7 試験の主要解析結果 第 45 回日本血栓止血学会学術集会

- 2023/6/15
15. 松下 正, Kenet Gili, Chuansumrit Ampaiwan, Young Guy, Yadav Vandana, Zak Marek, Male Christoph 治療歴のない重症血友病 A 患者に対する N8-GP の免疫原性・安全性・有効性(pathfinder6 最終結果) 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15
 16. 川口 裕佳, 鈴木 伸明, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 兼松 毅, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 牛田 貴文, 今井 健史, 小谷 友美, 清井 仁, 松下 正 Dダイマーモニタリングによる血栓ハイリスク妊婦に対する抗血栓療法 当院における 35 症例 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15
 17. 根木玲子, 澤田雅美, 中西篤史, 柿ヶ野藍子, 神谷 津子, 岩永直子, 金川武司, 吉松淳「機械弁置換術後患者における妊娠中の治療量抗凝固療法についての検討」第 75 回日本産科婦人科学会学術講演会 5/12-14/2023 東京都
 18. 2. 根木玲子, 光黒真菜, 岡本章, 中島康太, 森優花, 伊田和史, 宮田敏行, 吉松 淳「機械弁置換術後妊婦に対する自施設の治療量抗凝固療法プロトコールについての検討」第 45 回日本血栓止血学会学術集会 6/15-17/2023 福岡県
 19. 根木玲子「妊娠治療量ヘパリンのモニタリングとして APTT は適切だろうか？」第 28 回近畿血栓症研究会 11/25/2023 大阪府
 20. Reiko Neki, Mana Mitsuguro, Akira Okamoto, Kota Nakajima, Yuka Mori, Kazufumi Ida, Toshiyuki Miyata, Jun Yoshimatsu
「Anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant women with mechanical prosthetic heart valves」ISTH 2023 Congress, June 24-28, Montréal
 21. 横山 健次. 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症レジストリ. 第 18 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム. 2024 年 2 月
 22. 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
 23. 小林隆夫: 院内における肺塞栓症予防対策. 自治医科大学附属さいたま医療センター医療安全研修, 大宮, 2023. 0526
 24. 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策. 半田市立半田病院共催 VTE 医療安全セミナー, 半田, 2023. 0529
 25. 小林隆夫: 周産期の静脈血栓塞栓症—遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理を中心に—. 第 28 回近畿血栓症研究会, 2023. 1125
 26. 小林隆夫: トップダウンで取り組む VTE 予防対策. 病院経営における VTE (静脈血栓塞栓症) 予防対策, 2023. 1222

27. Egami N, Ishimura M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S : The genotype and phenotype association of early-onset thrombophilia in Japan. The 13th JSH INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2023 in TSUKUBA 2023. 7. 21-22 筑波
28. 江上直樹：早発型遺伝性血栓症の遺伝学的・臨床学的特徴. 第65回日本小児血液・がん学会学術集会. シンポジウム「小児血栓止血診療の課題がどこまで解明され、どのように今後展開されていくのか」2023. 9. 29-10. 1 札幌
29. Egami N, Ishimura M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S : Early-onset thrombophilia; Nationwide registry and literature review in Japan. The 18th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR). Best abstract award. 2023. 11. 11 online
30. 宮内雄太、園田素史、石村匡崇、江口祥美、江口克秀、原田頌隆、澤野徹、井上普介、落合正行、大賀正一：電撃性紫斑病を契機に診断された新生児先天性プロテインC欠乏症の女兒例～眼合併症の課題～(最優秀演題賞・真木賞). 第33回日本産婦人科・新生児血液学会 2023. 6. 9 埼玉

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし