

長寿医療研究開発費 平成 29 年度 研究報告書

(平成 28 年度～平成 29 年度総合報告及び平成 29 年度報告)

長寿医療研究開発費 平成 29 年度 総括研究報告 (総合報告及び年度報告)

高齢者における静脈血栓塞栓症の疫学的調査 (28-43)

主任研究者 勝見 章 国立長寿医療研究センター 血液内科部 (部長)

研究要旨

2 年間全体について

静脈血栓塞栓症 (VTE) は下肢、骨盤内、上肢等で形成された血栓が静脈還流を阻害してうっ血などの症状を来す深部静脈血栓症 (DVT) と静脈血栓が遊離して肺動脈の血流を阻害する肺血栓塞栓症 (PTE) の総称である。古典的 Virchow の 3 徴として知られる VTE の危険因子は血流停滞、血管内皮障害、血液凝固能亢進である。VTE は多因子疾患であり、さまざまな環境因子と遺伝的因子が相互作用して発症する。具体的な環境因子として重要なものが手術、肥満、安静臥床、悪性腫瘍、外傷、骨折、中心静脈カテーテル留置、うっ血性心不全、慢性肺疾患、脳血管障害、抗リン脂質抗体症候群、薬剤、長距離旅行等である。近年地震等の災害後の VTE による死亡が問題視されており、無症候性 VTE を発見することが「防ぎ得た死」を防止するために不可欠である。高齢は VTE のリスクと考えられているが、報告によりその重要性は異なる。高齢者においては健康と思われる場合でも軽度の凝固活性化状態にあると考えられているが、加齢に伴いどの程度 VTE の罹患率が上昇するのか、本邦における VTE の発症頻度は一般に言われているように欧米より低いのかといった未解決の疑問は多い。本研究は①高齢者における無症候性 VTE の発症頻度の推計、②高齢発症 VTE 患者に占める血栓素因の影響の検討、③臨床研究 DB システム D★D を利用した VTE(DVT、PTE)の罹患率推計を目的とする。本研究で高齢者における VTE の実態を明らかにすることは今後これらの疾患の新たな治療戦略を考える上で重要である。

平成 29 年度について

主任研究者らは引き続き症例集積を行うとともに、無症候性 DVT の発症頻度の推計を行った。D-ダイマーカットオフ値以上の手術後患者の 7.7%が DVT と診断された。また VTE 発症症例につき引き続き凝固系スクリーニング、プロテイン S 比活性検査後、適応症例に

は遺伝的血栓素因の同定を行った。臨床研究 DB システム D★D を利用してデータ分析、処理を行い、DVT, PE の罹患率を推計した。当センターにおける VTE の 1,000 人あたり罹患率は 1.84（男性 2.23、女性 1.48）であり諸外国の報告と大きく異なっていなかった。

主任研究者

勝見 章 国立長寿医療研究センター・血液内科部長

分担研究者

藤城 健 国立長寿医療研究センター・血管外科部長

保田知生 がん研究会有明病院・医療安全管理部副部長

小嶋 哲人 名古屋大学大学院医学系研究科・教授（平成 29 年度のみ）

研究期間 平成 28 年 7 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日

A. 研究目的

VTE は外科手術後の患者だけでなく、入院中のほぼすべての診療科の患者で起こりうる合併症である。その最も重篤な転帰は広範型肺塞栓症による突然死である。VTE は日本ではこれまでまれな疾患と考えられてきた。しかし、高齢社会の到来、食生活の欧米化、診断率の向上といった様々な要因により、我が国においても VTE は増加傾向にあることが報告されている。VTE の先天性危険因子として、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症、アンチトロンビン欠乏症、高ホモシステイン血症などが挙げられる。特にプロテイン S Lys196Glu は日本人の 55 人に 1 人がこの変異のヘテロ接合体であることが報告されている。後天性危険因子としては、手術、肥満、安静臥床、悪性腫瘍、外傷、骨折、中心静脈カテーテル留置、うっ血性心不全、慢性肺疾患、脳血管障害、抗リン脂質抗体症候群、薬剤（エストロゲン、経口避妊薬、ステロイドなど）、長距離旅行などが挙げられる。しかしながら日本においては VTE の記述疫学的報告は殆どなされていない。本研究では①高齢者における無症候性 VTE 発症頻度、②高齢発症 VTE 患者に占める血栓素因の影響、③臨床研究 DB システム D★D を用いた当センターにおける DVT, PE 罹患率把握を目的とする。本研究で高齢者における VTE の実態を明らかにすることは今後これらの疾患の新たな治療戦略を考える上で重要である。

B. 研究方法

2 年間全体について（図 1 流れ図参照）

①高齢者における無症候性 VTE についての研究：

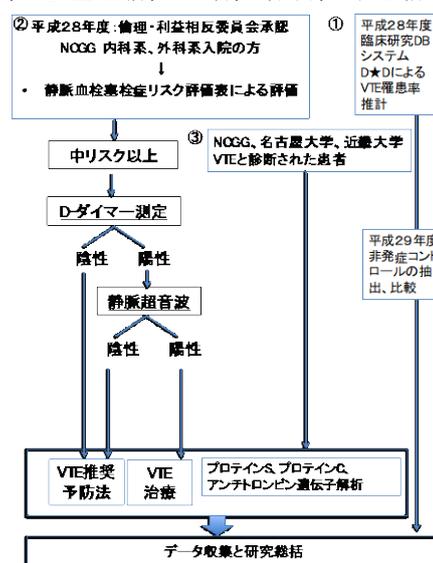


図 1 流れ図

静脈血栓塞栓症リスク評価表

ファイル(E) 編集(E) 挿入(I)

非手術症例	手術例・外傷例	転帰(退院時記入)
①48時間以上の安静臥床(入院前も含む)の患者を対象に予防を行う場合に限り、下記リスク因子からリスクレベルを評価。		
基本リスク <input type="checkbox"/> 肥満(BMI>25を日妥) <input type="checkbox"/> 喫煙歴 <input type="checkbox"/> 下肢静脈瘤 <input type="checkbox"/> 脱水 <input type="checkbox"/> ホルモン補充療法 <input type="checkbox"/> 経口避妊薬服用 <input type="checkbox"/> 向精神薬服用 <input type="checkbox"/> 70歳以上 <input type="checkbox"/> 中心静脈カテーテル留置中(含大腿静脈) <input type="checkbox"/> 妊娠 <input type="checkbox"/> ネフローゼ症候群 <input type="checkbox"/> 炎症性腸疾患 <input type="checkbox"/> 骨髄増殖性疾患 <input type="checkbox"/> 進行癌 <input type="checkbox"/> 身体拘束 <input type="checkbox"/> 下肢麻痺、麻痺性脳卒中 <input type="checkbox"/> 静脈血栓塞栓症の既往 <input type="checkbox"/> 血栓素因子	急性リスク <input type="checkbox"/> COPDの急性増悪 <input type="checkbox"/> 感染症 <input type="checkbox"/> 敗血症 <input type="checkbox"/> 人工呼吸器を要するCOPD <input type="checkbox"/> うっ血性心不全(NYHA分類Ⅲ、Ⅳ度) <input type="checkbox"/> 昏迷・意識障害	スコア (各1点) (各2点) (各3点) (各7点)
合計 <input type="text" value="0"/> 点 0点 リスクなし 1点 低リスク 2~4点 中リスク 5~6点 高リスク 7点以上 最高リスク		
②各リスクレベル毎に①で評価したリスクレベルから、次の推奨方法を参考に予防方法を選択 <input type="radio"/> リスクなし (48時間以上の安静を必要としない非手術症例を含む) <input type="radio"/> 低リスク 早期離床および積極的な運動 <input type="radio"/> 中リスク 間欠的空気圧迫法または弾性ストッキング(これらの理学的予防法は併用可) <input type="radio"/> 高リスク 抗凝固法あるいは間欠的空気圧迫法(弾性ストッキングとの併用可) <input type="radio"/> 最高リスク 抗凝固法および間欠的空気圧迫法の併用(弾性ストッキングとの併用可)		
決定予防法(複数選択可) <input type="checkbox"/> 早期離床、積極的な運動 <input type="checkbox"/> 弾性ストッキング <input type="checkbox"/> 弾性包帯 <input type="checkbox"/> 間欠的空気圧迫法 <input type="checkbox"/> ヘパリン 皮下注 1回使用量 <input type="text"/> 単位× <input type="text"/> 回/日 <input type="checkbox"/> ワルファリン <input type="text"/> mg/日 持続静注 1回使用量 <input type="text"/> 単位/日 INR <input type="text"/>		
		<input type="button" value="転帰(退院時記入)"/>
評価日 ▼ 2016/10/17	主治医 ▼	<input type="button" value="確定"/> <input type="button" value="閉じる"/>

必須 chk非手術_肥満

本 図2 静脈血栓塞栓症リスク評価表 非手術例 研究

研究は横断型観察研究であり、介入研究を伴わない。対象は当施設における65歳以上の入院患者である。全例に文書による同意を得た後以下の臨床情報を得る：入院時診断名、治療薬、身長、体重、BMI、生活歴、既往歴、血栓症の家族歴。全例の静脈血栓塞栓症リスク評価(図2、図3)を行い、中リスク以上であればD-ダイマーを測定する。D-ダイマーがカットオフ値以上であれば静脈エコー検査を施行し、DVTの有無を診断する。フランスの報告では内科系入院患者における無症候性DVTの頻度は5.5%である(Oger E et al, Thromb Haemost 2002;88:592-7)。本研究でも同等の罹患率と仮定し、誤差±5%、信頼度95%、母比率50%の精度で求めるために必要な症例数は385例である。上記研究においてDVTと診断された患者さんに文書による同意を得た後、バイオバンクを利用し末梢血5mlを採取、血漿とゲノムDNAを精製しプロテインS比活性(活性/抗原比)測定を行う。比活性が低い症例に対しては以下の遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンス法で検討する：プロテインS Lys196Glu、プロテインC Lys193del、プロテインC Val339Met(勝見、藤城)。

②高齢発症VTE患者に占める血栓素因の影響についての研究：
 当院および近畿大学医学部付属病院、名古屋大学医学部付属病院(平成29年度のみ)における新規VTE(DVT, PE)発症患者の臨床情報を取得後患者さんに文書による同意を得た

後、凝固系採血スクリーニング、プロテイン S 比活性測定の後、適応症例についてはプロテイン S Lys196Glu、プロテイン C Lys193del、プロテイン C Val339Met 遺伝子異常の有無をダイレクトシーケンス法で同定する（勝見、保田、小嶋）。

③臨床研究 DB システム D★D を用いた VTE(DVT,PE) の罹患率推計: 2010 年 8 月から 2016 年 10 月までの当院受診患者を対象に臨床研究 DB システム D★D を使用して「深部静脈血栓症」「肺塞栓症」「慢性肺血栓塞栓症」の確定病名があり、抗凝固剤による治療を受けた患者を抽出した（勝見）。

図 3 静脈血栓塞栓症リスク評価表 手術例・外傷例

平成 29 年度

- 1) 主任研究者らは引き続き症例集積を行うとともに、無症候性 DVT の発症頻度の推計を行った。

- 2) VTE 発症症例につき引き続き凝固系スクリーニング、プロテイン S 比活性検査後、適応症例には遺伝的血栓素因の同定を行った。
- 3) 臨床研究 DB システム D★D を利用してデータ分析、処理を行い、DVT, PE の罹患率を推計した。

(倫理面への配慮)

2年間全体について

被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から臨床研究に携わるすべての関係者が「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」並びに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。研究者は本研究を実施するに当たっては、厚生労働省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に規定する手続によって、本人又は家族より文書によるインフォームド・コンセントを取得の後研究を行う。

I.研究等の対象とする個人の人権擁護

患者さんのプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果から得られるいかなる情報も研究の目的以外に使用されることはない。

研究結果は専門の学会あるいは科学雑誌に発表される場合があるが、その結果も被験者のプライバシーは守秘する。

II.研究等の対象となる者(本人又は家族)の理解と同意

研究の意義、目的を十分に説明し、書面による同意を得る。

III.研究等によって生じる個人への不利益並びに危険性

結果は研究以外の目的で用いられることはなく、連結可能匿名化され、個人が特定されるような情報が公開されることはない。また、研究参加に伴う被験者への身体的負担は十分に考慮される。本研究のために約 5ml の血液を通常の血液検査の際に余分に採取するが、それによる患者さんの不利益は殆どないものと予想される。発生した有害事象の治療は原則として通常の保険診療行うものとする。全ての臨床研究は国立研究開発法人国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会へ申請し、承認を受けてから実施する。

C. 研究結果

2年間全体について

①高齢者における VTE 罹患率の推計 (図 1 の①) : 2010 年 8 月から 2016 年 10 月までの当院受診患者を対象に臨床研究 DB システム D★D を使用して「深部静脈血栓症」「肺塞栓症」「慢性肺血栓塞栓症」の確定病名があり、抗凝固剤による治療を受けた患者を抽出した。男性 55,954 人、女性 62,139 人、合計 118,093 人のうち DVT または PTE と診断された症例は男性 125 人、女性 92 人、合計 217 人であった。平均発症年齢は男性 74.4 歳、女性 76.8 歳であり、加齢に伴い増加する傾向が認められ発症のピークは男性 70-79 歳、女性は 80-89 歳であった (図 4)。当センターにおける VTE の 1,000 人あたり罹患率は 1.84 (男性 2.23、女性 1.48) であり諸外国の報告と大きく異なっていなかった (表 1)。VTE 発症患者の危険因子保有率を図 5 に示す。

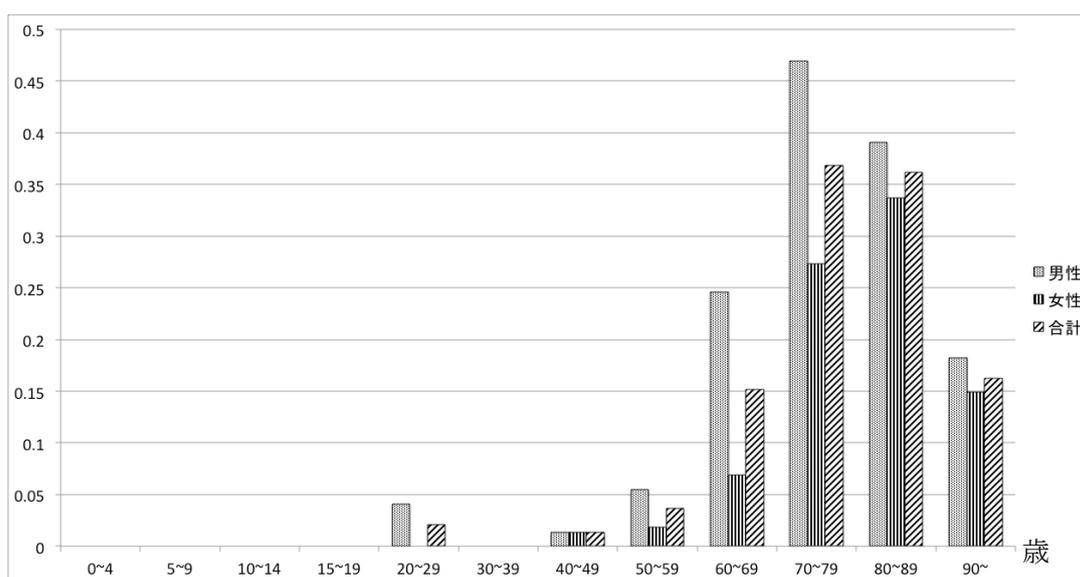


図 4 VTE の性別・年代別 1,000 人あたり罹患率

	男性	女性	合計
母集団	55,954	62,139	118,093
VTE発症	125	92	217
1,000人あたり罹患率	2.23	1.48	1.84

表 1 NCGG における VTE 罹患率

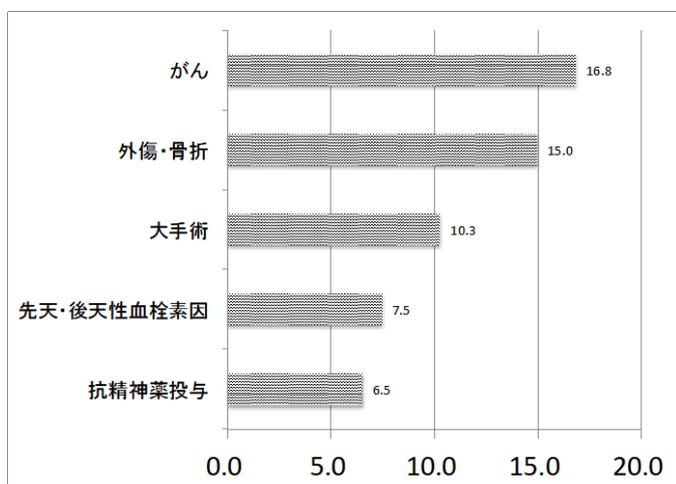


図 5 VTE 患者の危険因子保有率 (%)

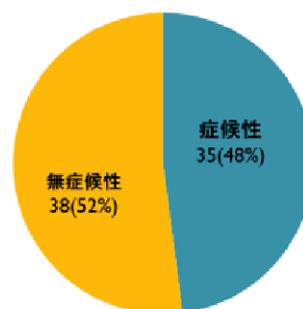
②高齢発症 VTE 患者に占める血栓素因の影響についての研究 (図 1 の③)

分担研究者の保田の 2016 年 6 月までの所属先である近畿大学医学部付属病院において 2013 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日の期間に下肢超音波検査を症例 5,530 例のうち DVT を認め、以後の検査で PTE を確認した症例は 73 例(1.3%)であった。その内訳は男性 34 例、女性 39 例であった。平均発症年齢は 65±14.8 歳であり、75 歳以上が 23 例 (31%)、75 歳未満が 50 例 (69%) であった。診断された DVT、PTE のうち症候性が 48%、無症候性が 52%とほぼ同程度であった。科別頻度としては内科系 41 例 (56.2%)、外科系 32 例 (43.8%) と内科系の方が多く傾向にあった (図 6)。基礎疾患としては悪性腫瘍が 41% と最も多く、内科管理下での DVT、PTE が半数を超えることから VTE 発症を防止するためにリスクを持つ患者の内科系外来での注意深い観察が必要と考えられる (表 2)。

表 2 VTE 発症者のリスク因子

図 6 症候性 DVT, PTE の割合 (n=73)

リスク因子	JAVA study (n=338)	近畿大学 (n=73)
肥満 (BMI ≥ 30)	6.8%	8.2%
術後 3ヶ月以内	16.6%	9.6%
がん	23.1%	41.1%
呼吸器疾患	5.6%	11.1%
外傷	4.1%	4.1%
感染症	2.4%	2.7%
VTE の既往	6.2%	9.6%
化学療法		13.7%



平成 29 年度について

①高齢者における無症候性深部静脈血栓症に関する研究 (図 1 の②)

2017 年 4 月から 2018 年 6 月までの間に国立長寿医療研究センターに受診した非手術症例に静脈血栓塞栓症リスク評価 (図 2、図 3) を行い、中リスク以上であれば D-ダイマーを測定した。D-ダイマーがカットオフ値 1.2µg/ml 以上の症例 64 人に対して静脈エコー検査を施行した。64 人の内訳は男性 18 人、女性 46 人、平均年齢は男性 81.2 歳、女性 82.2 歳であった。このうち DVT 発症者は 22 人であり、D-ダイマーカットオフ値以上の患者の 34.4% (男性 16.6%、女性 41.3%) であった。

2017 年 3 月から 2017 年 11 月に国立長寿医療研究センター外科に入院し全身麻酔または脊椎麻酔手術を予定された患者は 116 例であった。平均年齢は 74.6 歳で 65 歳以上が 102 例 (87.9%)、75 歳以上が 63 例 (54.3%) であった。性別では男性が 68 例 (58.6%)、女性が 48 例 (41.4%) であった。手術の対象となった疾患は悪性腫瘍が 65 例 (56.0%) でその内訳は大腸癌 40 例、胃癌 11 例、乳癌 9 例、甲状腺癌 3 例、胆嚢癌、膵癌、転移性肝癌、小腸平滑筋肉腫各 1 例であった。このうち 2 例は重複癌であった。悪性腫瘍患者のうち 8 例は化学療法の既往があった。胆石症が 22 例 (19.0%) でこのうち胆嚢炎を合併する

ものが6例(5.2%)であった。そけいヘルニアが19例(16.2%)、良性腫瘍が3例、閉塞性動脈硬化症2例、静脈瘤、腹壁癒痕ヘルニア、食道裂孔ヘルニア、内痔核、胃瘻造設各1例であった。麻酔は全身麻酔が95例(81.9%)、脊椎麻酔が21例(18.1%)であった。また腹腔鏡手術は48例(41.4%)であった。全例に術前検査としてD-ダイマーを測定した。D-ダイマー値の平均は2.18 μ g/mlであり、52例(44.8%)が1.2以上であった。この52例に対し全例に全下肢超音波検査を行った。その結果、大腿静脈から膝窩静脈にかけての中枢側深部静脈に血栓を認める中枢側DVTと診断されたのは1例(0.9%)であり、他の3例に下腿筋内静脈(ひらめ筋静脈、腓腹筋静脈)に局限した血栓を認めた(末梢側DVT)。計4例(3.4%)に深部静脈血栓症を認めた。D-ダイマーが1.2以上の症例のDVT罹患率は7.7%(4/52)であった。悪性腫瘍患者65例に限って分析するとD-ダイマー平均値が2.43であり、1.2以上が28例(43.1%)であった。2例(3.1%)にDVTを認めた。75歳未満の患者のDVT罹患率は1例1.9%であり、75歳以上では3例4.8%であった。

②VTE発症者のうち先天血栓素因が疑われた患者の遺伝子解析(図1の③)

共同研究者の小嶋により、血栓素因の疑われた186人の遺伝子解析を行い、アンチトロンビン(AT)、プロテインC(PC)、プロテインS(PS)遺伝子異常が103人に発見された。そのうち直近の11例の遺伝子解析結果を表3に示す。2例に未報告のプロテインS遺伝子変異が発見された。103人のうち65歳以上の患者は11人であり、そのうち変異が同定されたのは9

人であった。AT, PC, PS低下による血栓素因の疑われたVTE症例の中にも一定の割合で高齢発症があることが示唆された。また、AT, PC, PS低下

患者番号	年齢	性別	診断名	Protein C 活性(%)	Protein S 活性(%)	変異
1	34	F	DVT	-	34	PS Tokushima (p.Lys196Glu)
2	35	F	DVT	-	46	PS Tokushima (p.Lys196Glu)
3	42	M	VTE	-	36	novel
4	56	M	DVT	-	14	novel
5	56	M	VTE	-	11	PS p.Leu446Pro
6	41	F	DVT	-	55	not detected
7	34	F	DVT	-	36	PS Tokushima (p.Lys196Glu)
8	38	M	DVT	-	26	PS Tokushima (p.Lys196Glu)
9	33	F	DVT	51	-	PC Tochigi (p.Arg211Trp)
10	40	F	DVT	18	-	PC p.Val339Met
11	46	M	VTE	-	-	FV Leiden (p.Arg534Gln)

による血栓素因の疑われた高齢VTE発症者では高率に遺伝子変異が認められた。

表3 遺伝子解析結果

D. 考察と結論

2年間全体について

当センターにおけるVTEの1,000人あたり罹患率は1.84(男性2.23、女性1.48)であり諸外国の報告と大きく異なっていなかった(表1)。また罹患率は加齢に伴い増加する傾向を認めた(図4)。VTE発症患者の危険因子保有率を図5に示す。現在コントロール群との比

較検討中であるが、危険因子としてはがんが最多であった。

高齢の外科手術目的入院患者の DVT 罹患率は 3.4%であり、このうち中枢側 DVT 罹患率は 0.9%であった。従来のフランスの報告では内科系入院患者における無症候性 DVT の頻度は 5.5%とされており(Oger E et al, Thromb Haemost 2002)、米国の腫瘍手術患者の術前超音波検査による無症候性 DVT の罹患率は 10.1%とされている(Gainsbury ML et al, Ann Surg Oncol.2018)。本邦における股関節手術前の超音波検査による DVT の罹患率は 5.8%と報告されている (Imai N et al, Plos One. 2017)。我々の結果は上記と大きく異なるものではなかった。

近畿大学医学部附属病院で診断された DVT、PTE のうち症候性が 48%、無症候性が 52%とほぼ同程度であった。内科系が 56.2%、外科系 43.8%と内科系の方が多い傾向にあった。基礎疾患としては悪性腫瘍が 41%と最も多く、内科管理下での DVT、PTE が半数を超えることから VTE 発症を防止するためにリスクを持つ患者の内科系外来での注意深い観察が必要と考えられた。

加齢とともに発症頻度が増大する静脈血栓塞栓症の遺伝的背景の調査研究において、日本人の静脈血栓症発症患者のうちその原因遺伝子変異を同定できる割合はおよそ 3 割とされる。血栓素因の疑われた 186 人のうちアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) 遺伝子異常が 103 人に発見された。65 歳以上の患者は 11 人であり、そのうち変異が同定されたのは 9 人であった。AT、PC、PS 低下による血栓素因の疑われた VTE 症例の中にも一定の割合で高齢発症があることが示唆された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 28 年度

- 1) 西田徹也、今橋真弓、今橋伸彦、大橋春彦、勝見章、寺倉精太郎、村田誠、清井仁、直江知樹 後天性慢性赤芽球癆に対する ABO 血液型一致同胞間骨髄移植後も赤血球造血のみ遅延した一例 日本輸血細胞治療学会誌 日本輸血細胞治療学会誌 63(4):614-618.
- 2) 2015 年 世界血栓症デー開催レポート 保田知生 Thrombosis medicine 6(1), 88-90, 2016.
- 3) 産婦人科医が気づかなかった血栓症 - 深部静脈血栓症 (DVT) 以外 -椎名昌美、保田知生など 心臓 48(7): 874-876, 2016
- 4) VTE 予防のために何をしたら Q&A 弾性ストッキングの効果的な使用法は? 保田知生, 孟 真, 日本静脈学会弾性ストッキング・コンダクター養成委員会 治療 (0022-5207)98 巻 11 号 Page1836-1839(2016.11)

平成 29 年度

- 1) Abe A, Yamamoto Y, Katsumi A, Okamoto A, Tokuda M, Inaguma Y, Yamamoto K, Yanada M,

Kanie T, Tomita A, Akatsuka Y, Okamoto M, Kameyama T, Mayeda A, Emi N. Rearrangement of VPS13B, a causative gene of Cohen syndrome, in a case of RUNX1-RUNX1T1 leukemia with t(8;12;21). Int J Hematol. 2017 Dec 20. doi: 10.1007/s12185-017-2387-x

2) Tamura S, Murata-Kawakami M, Takagi Y, Suzuki S, Katsumi A, Takagi A, Kojima T. In vitro exploration of latent prothrombin mutants conveying antithrombin resistance. Thromb Res. 2017 Sep 20;159:33-38.

3) Suzuki S, Nakamura Y, Suzuki N, Yamazaki T, Takagi Y, Tamura S, Takagi A, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T: Combined deficiency of factors V and VIII by chance coinheritance of parahaemophilia and haemophilia A, but not by mutations of either *LMAN1* or *MCFD2*, in a Japanese family. Haemophilia. 24(1): e13-e16, 2018 Jan

4) Yamashita A, Nagae C, Mori M, Ashikaga T, Kojima T, Taki M.: First case report of hemophilia B Leyden in Japan. Int J Hematol. 106(1):135-137, 2017 Jul.

5) Miljic P, Gvozdenov M, Takagi Y, Takagi A, Pruner I, Dragojevic M, Tomic B, Bodrozic J, Kojima T, Radojkovic D, Djordjevic V: Clinical and biochemical characterization of the Prothrombin Belgrade mutation in a large Serbian pedigree: new insights into antithrombin resistance mechanism. J Thromb Haemost. 15(4):670-677, 2017 Apr.

6) Moriyasu F, Furuichi Y, Tanaka A, Takikawa H, Yoshida H, Sakaida I, Obara K, Hashizume M, Kage M, Ohfuji S, Kitano S, Kawasaki S, Kokubu S, Matsutani S, Eguchi S, Shiomi S, Kojima T, Maehara Y, Kuniyoshi Y: Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics. Hepatol Res. 47(5): 373-386, 2017 Apr.

7) 小嶋哲人: 血栓止血学のトピックス Cardio-Coagulation 4(2), 53-58, 2017. July.31.

8) 高木夕希, 小嶋哲人: アンチトロンビンレジスタンス Coagulation & Inflammation 3(1): 27-31, 2017 June.

9) 田村彰吾, 井上克枝, 小嶋哲人: 巨核球造血の微小環境 特集・巨核球造血と血小板産生の新知見 血液フロンティア Vol. 27(6), 811-820, 2017. 6.

10) 動脈・静脈疾患の疫学 血管疾患の発症要因 静脈血栓(塞栓)症の危険因子 悪性腫瘍 保田知生 日本臨床 (0047-1852)75 巻増刊 4 動脈・静脈の疾患(上) Page124-128(2017.05)

11) 肺塞栓症と深部静脈血栓症および静脈血栓塞栓症における患者実態のアンケート調査報告 保田知生, 山田 典一, 椎名 昌美, 武田 亮二, 春田 祥治, 小林 隆夫, 中野 赳 心臓 (0586-4488)49 巻 7 号 Page774-776(2017.07)

2. 学会発表

平成28年度

- 1) 保田知生など 着圧測定器の改良と丸編みと横編み製品の伸び硬度について 第36回日本静脈学会総会 2016年6月24日ホテルナクアシティ弘前

2) 保田知生 リンパ浮腫治療の保険適応の現状と複合的治療 第36回日本静脈学会総会 2016年6月24日ホテルナクアシティ弘前

平成29年度

1) Moe Murata, Akira Katsumi, Katsuhiko Kato, Asami Matsuda, Tomoki Nishioka, Mutsuki Amano, Tadashi Matsushita, Hitoshi Kiyoi, Mitsuo Maruyama, Tetsuhito Kojima, Kozo Kaibuchi Arachidonate 12-lipoxygenase binds to active RhoA through Daam1 第39回日本血栓止血学会学術集会 (名古屋 2017/6/10)

2) 宮澤 憲治、小林理穂、溝神文博、熊谷隆治、磯貝善蔵、勝見 章、高橋 朗
皮疹によるボルテゾミブ中止後、カルフィルゾミブで Infusion reaction を発症した多発性骨髄腫の一例 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会 (神戸 2017/7/27)

3) 橋本恵梨華、高木夕希、鈴木幸子、坂根寛人、田村彰吾、高木明、金子誠、勝見 章、松下正、小嶋哲人 新規大欠失症例を含む先天性アンチトロンビン欠乏症の SERPINC1 解析 第18回日本検査血液学会学術集会 (札幌 2017/7/22-23)

4) Moe Murata, Akira Katsumi, Katsuhiko Kato, Asami Matsuda, Tomoki Nishioka, Mutsuki Amano, Tadashi Matsushita, Hitoshi Kiyoi, Mitsuo Maruyama, Tetsuhito Kojima, Kozo Kaibuchi Arachidonate 12-lipoxygenase binds to active RhoA through Daam1 第79回日本血液学会学術集会 (東京 2017/10/20-22)

5) 小嶋哲人 アンチトロンビンレジスタンス：新しい遺伝性血栓性素因、第40回シスメックス学術セミナー、2017/6/3、東京、国内

6) 高木夕希、鈴木幸子、河村奈美、榎山愛弓、坂根寛人、橋本恵梨華、藤岡亮也、田村彰吾、高木明、小嶋哲人：アンチトロンビン抵抗性はトロンビン生成試験(TGA)により検出可能か 第39回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、2017/6/9

7) 藤岡亮也、中田悠紀子、坂根寛人、橋本恵梨華、河村奈美、榎山愛弓、鈴木幸子、高木夕希、田村彰吾、高木明、小嶋哲人：アンチトロンビン抵抗性凝固第Xa因子検出法の開発) 第39回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、2017/6/9

8) 鈴木幸子、兼松毅、岸本磨由子、高木夕希、河村奈美、榎山愛弓、橋本恵梨華、坂根寛人、藤岡亮也、田村彰吾、高木明、小川実加、津田弘之、小谷友美、鈴木伸明、小嶋哲人、松下正：活性化プロテインC抵抗性(Activated Protein C Resistance: APCR)と産科関連静脈血栓症 第39回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、2017/6/10

9) Yuki Takagi, Sachiko Suzuki, Nami Kawamura, Ayumi Makiyama, Hiroto Sakane, Erika Hashimoto, Akiya Fujioka, Shogo Tamura, Akira Takagi, Valentina Djordjevic, Tetsuhito Kojima: Thrombin generation assay CANNOT identify antithrombin resistance during anticoagulant therapy (PB 2123) XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany, 2017/7/12

10) Yuna Hattori, Misaki Kakihara, Hiroto Sakane, Akiya Fujioka, Erika Hashimoto, Ayumi Makiyama, Sachiko Suzuki, Takagi Yuki, Shogo Tamura, Akira Takagi, Tsuyoshi Kanemetsu,

Nobuaki Suzuki, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima: Recent decade data of *PROS1* abnormality analysis in Nagoya University (PS-2-34-4) 第 79 回日本血液学会学術集会、東京、2017/10/21、国内

- 1 1) 小嶋哲人、静脈血栓塞栓症-発生機序と分子病態-、第 5 回 JSTH 教育セミナー、船橋、2017/10/29
- 1 2) 保田知生 血栓性疾患の診断とその解釈 静脈血栓塞栓症 VTE の病態と診断 第 18 回日本検査血液学会学術集会 (札幌 2017/7/22-23)
- 1 3) 布施卓美, 川上和宜, 保田知生, 長田理 がん治療に伴うインスリン投与に関連したインシデントアクシデントの背景要因 第 3 回日本医療安全学会学術総会 (東京 2017/3/18-19)
- 1 4) 保田知生 癌と血栓症の関連性 疫学と凝固線溶基礎知識 第 106 回日本病理学会総会 (東京 2017/4/27-29)

G. 知的財産権の出願・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