

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10328

研究課題名（和文）精神科における血栓塞栓症の解明：人工流路による画像解析

研究課題名（英文）Mechanisms of Thromboembolism in Psychiatry: Image Analysis Using Artificial Micro-scale Flow Devices

研究代表者

杉田 尚子 (Sugita, Naoko)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：20750532

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：当初の研究計画では医工連携で人工流路での静脈血栓生成の可視化と画像解析を行うことを目指しており、実際に研究の前半ではその目的をある程度達成できた。しかし実際に向精神薬を服用中の患者さんの血液を採取しての実験も行う予定であったが、COVID-19パンデミックにより感染対策のための職員行動指針により院外での研究活動が長期間禁止されたためその後の共同研究が殆ど行えないまま期間終了を迎えるをえなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺塞栓症は下肢の静脈などにできた血栓が血流中を移動して肺動脈を閉塞させて生じる。かつては欧米に比べ日本での発症は少ないと言われていたが、ライフスタイルや食生活の変化により戦後50年で日本人の肺塞栓による死亡率は10倍近く増加し、欧米並みとなった。本邦では、2004年に肺血栓塞栓症予防管理料が新設され、全国的に予防策に取り組み始めたが効果は限定的である。精神科は肺塞栓症の多い診療科であり、特有のリスクが血栓塞栓を促進することが疫学的に検証されているしかし、なぜ血栓塞栓を生じやすくなるかという基礎的なメカニズムを解明した先行研究はない。精神科身体合併症の中では研究が望まれるテーマである。

研究成果の概要（英文）：The original research plan called for visualization and image analysis of venous thrombus formation in artificial flow paths through medical-engineering collaboration, and we actually achieved that goal to some extent in the first half of the study. However, the plan was to conduct experiments using blood samples from patients actually taking psychotropic drugs, but due to the COVID-19 pandemic, research activities outside the hospital were prohibited for a long period of time in accordance with the staff action guidelines for infection control, and the period had to end with little collaborative research afterwards.

研究分野：精神科における身体合併症

キーワード：深部静脈血栓症 人工流路

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

肺塞栓症は下肢の静脈などにできた血栓が血流中を移動して肺動脈を閉塞させて生じる。かつては欧米に比べ日本での発症は少ないと言われていたが、ライフスタイルや食生活の変化により戦後 50 年で日本人の肺塞栓による死亡率は 10 倍近く増加し、欧米並みとなった (Sakuma M. Circ J, 2002)。血栓塞栓症は一旦生じると治療が困難なため対費用効果から予防策が優先と考えられている。本邦では、2004 年に肺血栓塞栓症予防管理料が新設され、全国的に予防策に取り組みられたが効果は限定的である。

従来「白色血栓、赤色血栓」などと呼ばれ、動脈血栓と静脈血栓は色調の違いなどから成分が異なることが知られていたが、そのメカニズムはよく知られていない。医工学分野で動脈血栓に関する研究はかなり進んできたのに対し、静脈についてはあまり知られていない。PubMed の MeSH Terms を用いて、最近で rheology と arteries のキーワードでヒットした論文はおよそ 450 件あったが、rheology と veins のキーワードでは 100 件程度に過ぎなかった。静脈のほうが流速や圧などの変化が大きく、関わる因子が多いため、モデル化するには複雑すぎるということが背景にある。しかし、深部静脈肺塞栓症に至るのは主に静脈血栓である。

精神科は肺塞栓症の発症数が特に多い診療科であり、国内でも海外でも大規模な法医学研究で、剖検で見つかった肺塞栓死の 3 分の 1 が精神科患者で、全診療科中で最多であったことが報告されている。(Lucena J. J Forensic Leg Med, 2009) (阿部俊太郎, 慈恵医大誌, 2006)

いくつかの精神科特有のリスクが血栓塞栓を促進することが疫学的に検証されている。例えば、近年統合失調症の治療の主流になっている非定型抗精神病薬を内服している患者さんは深部静脈血栓 / 肺塞栓症のリスクが高いことがわかっている (Parker C. BMJ 2010; 341: c4245, 2010) (Masopust J. Psychiatry Clin. Neurosci., 2012)。しかし、なぜ血栓塞栓を生じやすくなるかという基礎的なメカニズムを解明した先行研究はない。

また、うつ病の患者さんでは血栓性傾向が亢進し、うつ病の重症度と血清 D ダイマー値に相関があること、および、重症うつ病で修正型電気けいれん療法 (mECT) になった患者さんに無症候性の肺塞栓例が少なからずあることを申請者らは見出し、報告している。(工藤 耕太郎、杉田 尚子、「精神科病院における深部静脈血栓・肺塞栓」: 臨床医のための静脈血栓塞栓症 診断・治療マニュアル. 医薬ジャーナル社 (2015 年 11 月))

本邦では、血栓塞栓症の管理は精神科とは関係の薄い他科領域の問題と認識されがちであるが、このように精神科身体合併症の中では最もメジャーで今後の研究が望まれるテーマである。

## 2. 研究の目的

肺塞栓症は代表的な突然死の原因であり、特に精神科では発症数が多く深刻な問題である。本邦でもこの 10 年余り熱心に予防対策に取り組まれているが発症数は減らない。これは、静脈における血栓生成の基礎的なメカニズムがまだ未解明で、初期診断が難しいためである。本研究では、

- 1) 人工流路での静脈血栓生成の可視化と画像解析、
- 2) 臨床現象の再現、
- 3) 実際の患者さんの評価により、血栓塞栓形成の基礎的なメカニズムを科学的に解明することを目的とする。精神科は深部静脈血栓 / 肺塞栓症の発症数が特に多い診療科であるため、本研究が当該科の診療の質の向上につながるだけでなく、広く他の多くの場面でも有効に応用され、先

制医療に発展につながることを期待される。

### 3．研究の方法

人工流路での観察・解析技術開発を進める。

健常者血を用い、血栓塞栓のリスクとして知られている状況下での血栓生成過程を可視化する。

実際のハイリスクの患者さんの血液で解析を行い、血液・画像検査、活動量と合わせて評価する。

### 4．研究成果

上記方法での（人工流路の開発）と（健常者血液を用いての可視化）については一定の状況まで進めることができたが、COVID19 パンデミックの影響により、特に 2020 年度から 2022 年度にかけて病院職員に厳しい行動制限があり、病院外の施設での研究活動や他学部の研究者との接触、患者さんとの接触、学会出張が全面的に禁止となっていたため、予定通りの研究計画を進めることができなかった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1 . 発表者名 Naoko Sugita, Kyo Inoue, Hideo Hirakata
2 . 発表標題 Visualization of thrombin formation on activated platelets and fibrin formation in venous flow condition
3 . 学会等名 The XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis 65th anual Scientific and Standardization committee (SSC) meeting (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Naoko Sugita, Kyo Inoue, Hideo Hirakata, Kaoru Koike
2 . 発表標題 Propofol Has Suppressing Effects on Human Platelet Functions
3 . 学会等名 The XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis 65th anual Scientific and Standardization committee (SSC) meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Naoko Sugita, Hideo Hirakata Toshiya Murai
2 . 発表標題 SSRI Suppresses Platelet Activation via Collagen Receptor
3 . 学会等名 10th Congress of the Asia-Pacific Society on Thrombosis and Haemastasis (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Naoko Sugita, Hideo Hirakata, Toshiya Murai
2 . 発表標題 Antidepressant Suppresses Platelet Activation via Collagen Receptor
3 . 学会等名 64th Annual Scientific and Standardization Committee Meeting of the International Society on Thrombosis and Haemastasis (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Sugita, H. Hirakata, K. Inoue, K. Tatsumi, S. Ii, H. Niioka, S. Wada, K. Koike
2. 発表標題 The blood components strongly affect thrombus structure formed in a novel microfluidic device
3. 学会等名 the XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 63rd Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	平方 秀男 (Hirakata Hideo) (70271509)	京都大学・医学研究科・客員研究員  (14301)	
研究分担者	巽 和也 (Tatumi Kazuya) (90372854)	京都大学・工学研究科・准教授  (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------