

Ang II より誘導される PAI-1 mRNA 発現への ADP の影響を検討した。Ang II 1nM の添加により、control に比べ 3.8 倍の PAI-1 mRNA 発現亢進が認められたが、1~100  $\mu$ M 濃度の ADP 添加にて PAI-1 mRNA 発現亢進は濃度依存性に抑制された。ADP- $\beta$ -S、adenosine においても濃度依存性に抑制された。

#### D. 考 察

血管内皮細胞において、ADP 添加にて線溶亢進作用を有する TPA の mRNA 発現を濃度依存性に認め、PAI-1 mRNA 発現は不変であった。ADP は血管内皮細胞表面上に存在する ecto-ATPDase や 5'-nucleotidase により AMP や adenosine に分解されるため、比較的分解されにくい P2Y 受容体アゴニストである ADP- $\beta$ -S を用いて検討したが、ADP と同様に TPA の mRNA 発現を濃度依存性に亢進した。また ADP

の分解産物である Adenosine においても TPA の mRNA 発現の亢進を認めた。ADP 添加刺激による TPA の mRNA 発現の亢進は、ADP の直接作用と分解された Adenosine による作用が考えられた。ADP の血管内皮細胞における NO 産生亢進作用や血管拡張作用が報告されており、今回の結果も血栓形成を抑制する方向へ誘導している可能性があると推測された。Ang II 刺激による PAI-1 mRNA 発現亢進の抑制は、ADP- $\beta$ -S、adenosine で認められた。これらの作用は、血管内皮細胞上に存在する細胞外ヌクレオチドの受容体である G 蛋白共役型の P2Y 受容体を介した作用機序が考えられた。

#### E. 結 論

ADP は、TPA 発現を亢進させ、また Ang II による PAI-1 発現亢進を抑制し、血管内皮細胞を抗血栓方向に誘導すると考えられた。

厚生科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業)  
総括研究報告書

ヘリコバクターピロリー感染症と免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)

分担研究者 藤村 欣吾

広島大学大学院医学系研究科病態薬物治療学講座

研究要旨

数年前からヘリコバクター感染 (HP) ITP 症例に対する除菌療法が血小板増加反応をもたらす報告が散見されている。今回我々の施設で加療され完全寛解の得られていない症例に対し、ITP における HP 感染率、除菌療法の有効性、HP 菌体成分に対する末梢血リンパ球の反応性を検討した。感染率は 72%、そのうち治療抵抗性群における陽性率は 69% で非 ITP 症例における HP 菌陽性率と差は無かった。除菌療法の了解の得られた 5 例中 1 例は完全寛解に 2 例は部分寛解、2 例は血小板数の増加が 2 万以下であった。HP 菌体成分に対する反応性は HP 陽性例が陰性例に比し高い傾向は得られていない。HP 菌陽性 ITP 症例に対して除菌療法を組入れるためには今後除菌療法が血小板増加にどの程度有効なのか、有効であるならばその機序は、有効性の持続性、薬剤耐性、除菌後の消化管症状、経済的問題など解決しなければならない点を含んでいる。これらを解決するために今後プロスペクティブな研究が必要である。

A. 研究目的

ヘリコバクターピロリー菌感染、以下 HP 感染によって引き起こされる疾患は、この菌が見出された経緯からも胃、十二指腸疾患に特化している事は良く知られている。潰瘍性病変、胃がん、リンパ腫、萎縮性胃炎などの原因菌として基礎的、臨床的研究が進んでいる。この一方で最近、例えば冠動脈疾患、糖尿病、等各種全身性疾患や ITP 等の発症原因との関連が指摘され始めた。中でも ITP に関しては臨床的に関連性を示唆する報告が増加している。発端は 1998 年ガスバリニによって報告され、昨年 2 月にはエミリアらによってさらに除菌による血小板増加への有効性が示されている。本邦では昨年日本臨床血液学会において 4 施設から除菌の有用性が報告された。この他にも HP 除菌の有効性を示した症例報告が少なからず見うけられる。これらの報告ではどの施設においても ITP における HP 陽性率は 40~80%、ITP に対する除菌の有効性は 50~90% と考えられる。今後 HP 陽性 ITP に対して除菌療法が血小板増加、或いは ITP 治癒への治療選択とすべきか検討するために自験例について HP と ITP との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は寛解状態にない難治例をはじめ種々の臨床状態を示す ITP 症例に対し HP 菌検索に付いての説明を行い IC が得られた 39 例である。HP の診断は消化器内科の協力により内視鏡所見、生検可能例に付いては生検材料による所見 (検鏡、培養)、尿素呼気試験、抗体測定、を行い本邦における HP 診断基準を用いて診断した。除菌療法は本人の申し出があった 5 症例について標準的除菌療法を行った。HP 菌体成分に対する反応性を解析するために、培養 HP 菌抽出粗分画を抗原として末梢血単核細胞に加え 1 週間培養した後 <sup>3</sup>H-thymidine を添加し、コントロールとの比較において stimulation index (S.I.) を算出した。

C. 研究結果

検索対象全体では HP 陽性例は 28 例、72% で年齢が高くなるに従い陽性率は増す傾向にあった。対象症例の内いわゆる難治性の症例は 16 例で、この中の 11 例 69% が HP 陽性であった。IC が得られた後除菌を行った 5 例について血小板増加効果を検討した。5 例とも 4 週後の再検査では除菌

が成功していることが確認できた。除菌後6ヶ月経過した時点での血小板増加効果は1例が完全寛解、2例が部分寛解となり60%の症例に有効と考えられた。残り2例は血小板数の増加は2万以下に留まったが除菌前より血小板数が若干増加している。血小板増加のパターンは徐々に増加する例が3例、除菌後しばらくして急上昇する症例が1例で、全体として血小板増加は除菌療法後1ヶ月頃から少しづつ増加する傾向にあった。HP菌体成分に対する末梢血単核細胞の反応性について検討した。用いたHP菌抗原は培養HP菌の粗抽出分画で多くの蛋白抗原を含んでいる。この抗原に対する末梢血単核球の反応は(stimulation index, S I) HP陽性群、陰性群のいずれにおいてもばらつきが大きく、少なくともHP陽性例が陰性例に比しS Iが高い傾向は認められなかった。

#### D. 考案

HP菌陽性ITP症例においてHP除菌療法が血小板数の回復に有用であればこのような対象症例には除菌療法が血小板減少に対し有用な手段となり得る。この点については最近血小板増加効果は当初発表された程ではなく、血小板増加反応は除菌23例中3例に(13%)見られたに過ぎないと報告された。従ってITP症例について標準的初期検査の中にHP菌の検索をわざわざ取り入れる事もないと述べている。これらの点から現在HP菌感染を伴うITP症例に対する血小板減少発症機序や除菌効果の意義については不明確の点が多い。わが国はHP菌感染者が多く加齢に伴って感染頻度が増加する傾向があり、40才以上では70%以上と報告されている。このような観点からわが国のITP症例におけるHP感染がITPの病態に及ぼす影響を明らかにすることはITPの治療上重要な課題と考えられる。今回の限られた検索からはITPにおけるHP菌陽性率は一般のヒトの陽性率と大差なくまた加齢に伴って陽性率が増すことも通常の集団(非ITP集団)と同じ傾向である。さらに難治性ITP症例におけるHP菌陽性率は特に高い傾向は得られず、少なくともHP菌感染がITPの

難治化に積極的にかかわっている印象は認められなかった。除菌療法に関しては了解の得られた一部の症例、積極的に除菌を望まれた症例について行った。図に示す様に良好な反応が得られステロイドをはじめITPに関する治療が中止できた症例は1例に過ぎない。しかし他の4症例とも除菌は成功しているにもかかわらず血小板数は一時的な増加反応に留まる症例、徐々に増加しある一定の時点で増加反応が見られなくなるか減少に転じる例など血小板増加のパターンや程度はまちまちである。従来報告では再発や血小板数増加維持効果については経過観察期間が短いこともあり言及されていないが今後除菌後の血小板数増加効果の維持については検討する必要がある。除菌がITP治療へ導くのか否かはITP治療を考える上で重要な課題である。自験例では血小板数の増加傾向は除菌後1ヶ月位からみとめられる。この点については除菌により抗原刺激が無くなった事が血小板増加に結びつくのであればHP菌に対する免疫反応が血小板減少に影響を及ぼしていることになりITPの成因にからみ大切である。今回ITP陽性症例、陰性症例間における末梢血単核細胞のHP菌体抗原に対する反応性を検討したが差を認めなかった。これはHP菌に多くの症例は何らかのかたちで暴露された経緯があるためにこのような検討では差が出なかった可能性がある。HP菌感染とITPの発症については血小板抗原とHP菌抗原との間の分子相同性、分子模造仮説が推測されている。このような感染症由来抗原と自己抗原との間の分子模造の例としてリュウマチ性関節炎、多発性硬化症、リュウマチ熱、Type I糖尿病、などが知られている。例えば抗酸菌のHsp65と関節のHsp60の交叉反応、パピローマウイルスL2抗原と脳のエリリン塩基性蛋白との交叉反応性、連鎖球菌のM蛋白bと心筋のミオシンの交叉反応性等が知られている。しかし多くの例でこれらの実験モデル動物の作成に成功しているわけではない。自己免疫疾患の引き金として感染症が関係しているとする立場からは、ITPとHP菌の関係を明らかにすることはこれらの関連を示す良いモデルとなり得ると考えている。HP菌の病原因子として多くの

菌体成分やサイトカイン分泌誘導因子がすでに知られている。多くは胃粘膜局所の障害の説明はつきやすいが他の器官、臓器、細胞に対する説明は困難である。しかし中にはHP菌の抗原性の代表であるCag AはIL-8産生の誘導に関係し、LPSの一部はLewis X類似抗原を有しており、各種細胞抗原との交叉反応も考えられる。この他Hspは液性、細胞性免疫を刺激するといわれ、さらに各種サイトカインの分泌誘導能があることなどが今後ITP発症に関係したHP菌側の要因として検討する必要があると考えている。一方HP菌感染にもITPを発症するヒトとそうでないヒトがいる訳で当然個体の免疫反応の遺伝子的差異に関して検討する必要がある、今後はHP菌抗原と血小板膜抗原との交叉模造性の解析とともに重要である。ITP症例に対する除菌療法に関して、除菌療法の適応疾患に関する保健適応の問題、抗生物質耐性菌の保有頻度の増加、除菌後の消化管障害等問題がある。これらの問題点を解決するためには、ITP発症とHP菌感染との関連についての臨床疫学的データが少なく臨床的により大きな集団での除菌療法のITPに対する有用性を検証する必要がある、今後本研究班

で取り組むべき課題である。

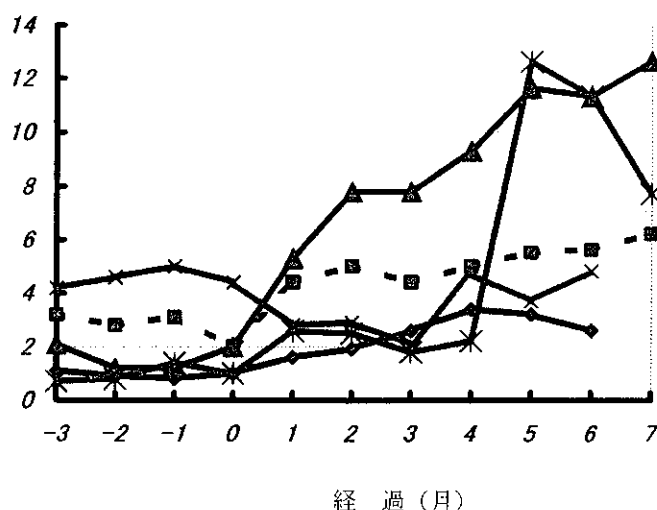
#### E. 結 論

ITP症例におけるHP菌陽性率は非ITP症例と差は無く、難治性ITPにHP菌陽性率が高い傾向も認められなかった。HP菌感染がITPの難治化の要因とは考えにくい。除菌療法により血液学的に完全寛解となる症例もあるがその頻度は既報ほど高くないと考えられた。但し除菌療法により血小板数は増加する症例が多い。血小板増加反応には少なくとも1ヶ月は必要であり、効果は長期観察により増す傾向があり長期の経過観察が必要である。除菌療法による血小板増加反応機序については不明であり、より多くの例で除菌療法の有効性を検証し今後のITP治療に組み入れる必要性について検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

現時点では危険とは言えないが将来的にはHP菌陽性者に対する除菌療法が血小板増加を期待するのみならず胃がんの発症率の減少との関連で必要になる可能性がある。

血小板数(X 10<sup>4</sup>)



フォンビルブランド 因子特異的プロテアーゼの欠損による血栓性疾患の病態解析

分担研究者 藤 村 吉 博

奈良県立医科大学輸血部

研究要旨

私は昨年までに von Willebrand 因子(VWF)特異的プロテアーゼ (VWF-cleaving protease: VWF-CPase) の活性を種々の血栓性疾患において検討し報告してきた。昨年遂に、VWF-CPase が精製され、N 末端アミノ酸配列が報告された。その後、cDNA クローニングが行われ、この酵素は ADAMTS (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondine type I motif)ファミリーに属するメタロプロテアーゼであることが判明し、ADAMTS 13 と名付けられた。本年度私は、VWF-CPase を精製し、本酵素の検討を行った。まず、尿素と Ba<sup>2+</sup> 存在下に精製 vWF と本酵素を混じ、37°C、24 時間酵素反応後マルチマー解析を行うと、本酵素の終濃度が 1mg/ml で正常血漿と同様に精製 VWF を高分子から低分子まで完全に切断した。次に、本酵素の先天性欠損症である Upshaw-Schulman 症候群 (USS) 患者血漿を用いて高ずり応力惹起血小板凝集 (H-SIPA) を検討した。USS 患者血漿に精製した VWF-CPase を加え、108 dynes/cm<sup>2</sup> のずり応力を 6 分間加えるという前処置によって亢進した H-SIPA が正常化することを確認した。この時のマルチマー像は、超高分子量のマルチマーのみを選択的に切断した。また、全国から検査依頼を受けた後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 70 症例の VWF-CPase 活性およびそのインヒビターを検索した。酵素活性は、急性期の 64 症例では、5%未満 37 例 (57.8%)、5-25%18 例 (28.1%)、26-50%8 例 (12.5%)、50%以上 1 例 (1.6%) であった。インヒビターは、急性期に血漿を用いて検索した 64 例中 52 例 (81.3%) に認めた。血漿から Protein G カラムを用いて IgG を精製し、検索すると 51 例中 48 例 (94.1%) にインヒビターを認めた。

A. 研究目的

私は昨年までに、先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群: USS) や造血幹細胞移植後の VOD などの血栓性疾患において、VWF 特異的プロテアーゼ (VWF-CPase) 活性との関連について報告してきた。昨年遂に、Fujikawa らや Gerritsen らの 2 つのグループによって VWF-CPase が精製され、N 末端アミノ酸配列が報告された。その後、Zheng らによって cDNA クローニングが行われ、この酵素は ADAMTS ファミリーに属するメタロプロテアーゼであることが判明し、ADAMTS 13 と名付けられた。本年度私は、USS 患者血漿を用いて高ずり応力惹起血小板凝集 (H-SIPA) を検討し、亢進した H-SIPA が精製した VWF-CPase を加えることによって正常化することを確認した。また、全国から検査依頼を受けた後天性 TTP 70 症例の

VWF-CPase 活性およびそのインヒビターを検索した。

B. 研究方法

VWF-CPase の精製方法として、Fujikawa らの方法 (Blood 98:1662-1666, 2001) を用いて行った。すなわち、クリオプレチピテートを TBS にて溶解し、塩化カルシウムを加えて凝固させ、それを破碎して上清を回収した (フィブリン除去)。その上清に 40% 硫酸アンモニウム (AS) を加えて遠心し沈殿させ、TBS で溶解後、butyl sepharose カラム添加し、グラジュエント法にて溶出した。その活性分画を 40% AS で沈殿させ、濃縮後、superdex 200 カラムにて分離した。その活性分画を Hitrap-Heparin に添加し、NaCl を 0 から 1.0 M のグラジュエント法で溶出し、再度 superdex 200 カラムで分離した。ずり応力惹起

血小板凝集計は、コーンプレート型を用い、H-SIPA は 108 dyne/cm<sup>2</sup>、6 分間行った。また、ホルマリン固定血小板を用いた。後天性 TTP としては、全国から奈良医大輸血部に検査依頼のあった 70 症例（男性 31 例、女性 39 例）、年齢は 9 ヶ月から 83 才のべ 213 検体であった。内訳は、特発性 46 例、慢性再発性 8 例、2 次性 16 例（造血幹細胞移植後 6 例、分娩後 4 例、チクロピジン 3 例等）であった。

VWF-CPase 活性の測定方法として Furlan ら (Blood 87:4223-4234, 1996) の方法を一部改変して行った。すなわち、1.5M 尿素と 10 mM Ba<sup>2+</sup> 存在下に、精製 VWF と被検または希釈正常血漿を混じ、37°C、24 時間酵素反応後、SDS アガロースゲル電気泳動解析にて測定した。インヒビターの測定は、被検血漿を 56°C、30 分で非動化し、正常血漿と等量混合して 37°C、2 時間後、前記の方法で酵素活性を測定した。酵素活性の 50% 阻害を 1 Bethesda 単位とした。

(倫理面への配慮)

本検査は、主治医より十分な説明を行い、同意を得て施行した。

### C. 研究結果

精製した VWF-CPase は、還元前 150kDa、還元後 190kDa であった。精製した VWF-CPase を上記の尿素と Ba<sup>2+</sup> 存在下で活性を測定すると、終濃度 1 mg/ml で正常血漿と同等の活性が認められた。これは、マルチマー像では、高分子量から低分子量まですべてを切断するものであった。次に、精製した VWF-CPase と USS 患者血漿を混合し、108 dyne/cm<sup>2</sup> のずり応力 6 分の前処置を行った後、H-SIPA を検討した。その結果、元来亢進していた H-SIPA は、本酵素を加えた前処置を行うことで正常化した。この前処置後の USS 患者血漿をマルチマー解析してみると、超高分子量 VWF マルチマーのみが選択的に破壊されていた。これらのことは、USS 患者に FFP を投与したときに認められる in vivo の結果と同様であった。後天性 TTP70 例の症例検討では、急性期 64 例中 55 例 (85.9%) で VWF-CPase 活性が 25% 以下に低下し、37 例 (57.8%) では 5% 以下

に著減していた。この酵素に対するインヒビターは、血漿を用いると 64 例中 52 例 (81.3%) で陽性で、血漿から プロテイン G カラムを用いて IgG を精製し検討すると、51 例中 48 例 (94.1%) が陽性であった。

### D. 考 察

精製した VWF-CPase を用いた検討より、この酵素は高ずり応力下では超高分子量 VWF マルチマーを特異的に破壊することが明らかとなった。このことは、USS 患者に FFP を投与した in vivo における結果と同様であった。また、それより低分子量のマルチマーを切断するものとして、他の酵素の関与が予想された。後天性 TTP の検討より、本邦においても Furlan ら (N Engl J Med 339:1578-1584, 1998) の報告と同様に 85.9% の症例で VWF-CPase 活性が 25% 以下に低下していた。また、インヒビターは血漿を用いると 81.3% であるが、IgG を用いると 94.1% にインヒビターが存在し、ほとんどの症例が IgG 型のインヒビターによって酵素活性が低下していることが明らかとなった。

### E. 結 論

本年度ついに VWF-CPase が精製されたが、この酵素に機能に関しては不明な点が多く、今後検討を進める必要がある。また、本邦における TTP においても、既報と同様に、ほとんどの症例で IgG 型のインヒビターの存在により酵素活性が低下していることが判明した。今後、TTP の迅速診断のために、本酵素の迅速な活性測定法の開発が望まれる。

### F. 研究発表

#### 1) 論文発表

1. M. Ito, et al. Complete amino acid sequence of kaouthiagin, a novel cobra venom metalloprotease with two disintegrin-like sequences. *Biochemistry USA* 40: 4503- 4511, 2001.
2. Y. Sugio, et al. Ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with

- an IgG-type inhibitor to von Willebrand factor-cleaving protease. *International Journal of hematology* 74:347-351, 2001.
3. H. Yagi, et al. Plasma of patients with Upshaw-Schulman syndrome, a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease activity, enhances the aggregation of normal platelets under high shear stress. *British J Haematology* 115: 991-997, 2001.
  4. Y. Sakurai, et al. Inhibition of human platelet aggregation by L-amino acid oxidase purified from *Naja kaouthia* venom. *Toxicon* 39:1827-1833, 2001.
  5. Y. Fujimura, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *International Journal of hematology* 75: 25-34, 2002.
  6. T. Hayashi, et al. Low-dosage intravenous immunoglobulin in the management of a patient with acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Pathophysiol Haemos Thromb* (in press)
  7. Y. Mori, et al. von Willebrand factor-cleaving protease activity predicts response to plasma exchange in patients with TTP. *Transfusion* (in press)
  8. Y-D Park, et al. Impaired activity of plasma von Willebrand factor-cleaving protease may predict the occurrence of hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (In press)
  3. 織茂智之、他. Ticlopidine による出血性血小板減少性紫斑病 (TTP) -von Willebrand 因子特異的切断酵素に対する抗体の存在-. 日本内科学会関東地方会、東京、2001.5.12
  4. 芦田明、他. von Willebrand 因子切断酵素に対する高力価インヒビターが発生した TTP の一乳児例. 第 104 回 日本小児科学会学術集会. 仙台、2001.5.18
  5. 森美貴、他. TTP 症例の治療・予後と vWF 特異的切断酵素活性. 第 49 回 日本輸血学会総会、東京、2001.5.31
  6. 松本雅則、他. von Willebrand 因子特異的切断酵素に対する高力価インヒビターが発生した TTP の 1 乳児例. 第 49 回 日本輸血学会総会、東京、2001.5.31
  7. 芦田明、他. vWF-cleaving protease に対して高いインヒビターを示した乳児 TTP 症例. 第 36 回 小児腎臓病学会、東京、2001.6.14
  8. 藤井康彦、他. Upshaw-Schulman 症候群に対する FFP 輸注療法. 第 43 回 日本臨床血液学会総会、神戸、2001.11.13
  9. 安澤佐織、他. 血漿交換療法に二重膜濾過による IgG 除去療法併用が奏功した難治性 TTP の一例. 第 24 回 日本血栓止血学会学術集会、京都、2001.11.21
  10. 磯山恵一、他. シクロスポリンが奏功した難治性 TTP: vWF 切断酵素活性とそのインヒビターの解析. 第 24 回 日本血栓止血学会学術集会、京都、2001.11.21
  11. 八木秀男、他. 古典的 TTP 患者血漿が高ずり応力惹起正常ヒト血小板凝集に及ぼす影響. 第 24 回 日本血栓止血学会学術集会、京都、2001.11.21
  12. H. Yagi, et al. Purified vWF-cleaving protease normalized the heightened high shear stress induced platelet aggregation using plasmas with Upshaw-Schulman syndrome. The 43 th annual meeting of the American Society of Hematology, Florida, USA, 2001.12.8.
- 2) 学会発表
1. 加藤みのり、他. vWF 特異的切断酵素 (vWF-CPase) に対する自己抗体が証明された産褥期血栓性血小板減少性紫斑病の一例. 第 63 回 日本血液学会総会、名古屋、2001.4.21
  2. 八木秀男、他. 造血肝細胞移植後の TMA と VOD における vWF プロテアーゼ活性とそのインヒビター. 第 63 回 日本血液学会総会、名古屋、2001.4.21

G. 知的所有権の取得状況  
なし



厚生科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業)  
総括研究報告書

血液凝固異常症に関する研究  
分担研究者 宮田 敏行  
国立循環器病センター研究所

#### 研究要旨

日本人においてプロテイン C (PC)、アンチトロンビン (AT) およびプラスミノゲン (PLG) の各欠乏症が静脈血栓症発症にどの程度関与するかは不明である。本研究では深部静脈血栓症(DVT)患者 108 名における PC, AT, PLG の各欠乏症の頻度を求め、前回までの研究で得られた日本人一般住民 4,505 人を対象にした結果と比較し、各欠乏症と DVT との関連を検討した。DVT 患者における各欠乏症の頻度は 6.48%, 5.56%, 2.78% であり、Odds 比は 34.6, 33.1 および 0.65 となった。以上の結果から、日本人において PC と AT の両欠乏症は DVT 発症の危険因子となることが結論された。しかし、PLG 欠乏症の DVT への関与は低かった。さらに日本人一般住民 2,690 人のプロテイン S (PS) 活性を測定し、PS 欠乏症の頻度を求めた。その結果、PS 欠乏症は AT, PC 欠乏症の 2～3 倍の頻度で存在する可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

これまでの研究により、我々は PC, AT, PLG の各欠乏症の日本人一般住民における頻度を明らかにした。今回の研究では DVT 患者におけるそれぞれの欠乏症の頻度を求め、DVT 患者における各欠乏症の関与の大きさを明らかにすることを目的とした。さらに、日本人一般住民を対象に PS 活性を測定し、PS 欠乏症の頻度を求めた。本研究で静脈血栓症発症のリスクとなる血栓性素因を明らかにすることにより、それら保因者の静脈血栓症発症の一次及び二次予防が可能になり、今後の厚生行政に大きく寄与すると考えられる。

#### B. 研究方法

1994 年から 1998 年までの 5 年間に国立循環器病センターを受診し、DVT と診断された患者 108 名 (男性 54 名、女性 54 名) を対象に PC, AT, PLG を含む血栓検査を実施し、欠乏症の判定を行った。欠乏症の判定は前回の研究と同様の基準を採用した。PS 欠乏症の研究は、前回の研究で集めた 4,505 検体中、2,690 検体の PS 活性を測定した。PS 活性には性差があり、また男性で加齢変化が見られることから、判定基準の作成にあたっては男女別に平均値が 100% になるように PS

活性を補正し、同様に補正した AT 活性との比 (PS/AT 比) を求めた。  
(倫理面への配慮)

参加者には当センター集団検診部にて研究の趣旨を説明し、インフォームドコンセントを得た。

#### C. 研究結果

DVT 患者における PC, AT, PLG の各欠乏症の頻度は、6.48%, 5.56%, 2.78% であり、Odds 比はそれぞれ 34.6, 33.1, 0.65 であった。PS 欠乏症の頻度は男性 0.48%、女性 0.63%、平均 0.56% であった。

#### D. 考 察

欧米人に高頻度で見られる血栓性素因である凝固第 V 因子の異常症 (Factor V Leiden) は日本人では報告されていない。このことから、日本人の血栓性素因として PC および AT 欠乏症の重要性が指摘されてきた。今回の研究で求めた Odds 比から両欠乏症が DVT 発症の重要な危険因子となることが判明した。一方、PLG 欠乏症は静脈血栓症との関連性が弱いことが示唆された。昨年、PS 欠乏症の頻度が英国スコットランドの一般住民の PS 抗原量を測定することにより 0.03% から 0.13% であると報告された。しかし、抗

原量では全ての PS 異常を同定できないため、今回の研究では PS 活性を測定した。今後、動脈血栓症と PC 及び AT 欠乏症の関連性を検討するとともに、動静脈血栓症と PS 欠乏症との関連について研究を進める予定である。

#### E. 結論

PC 欠乏症と AT 欠乏症は DVT の素因となることが判明した。PLG 欠乏症と DVT の関連は認められなかった。PS 欠乏症は PC 欠乏症および AT 欠乏症の 2~3 倍の頻度で存在すると予想され、日本人における PS 欠乏症が血栓症の重要な危険因子となり得ることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

凝固制御因子である PC および AT の欠乏症は DVT に対する強い危険因子である。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

K. Kario, T. Sakata, M. Higashikawa, Y. Katayama, S. Hoshide, K. Shimada, T. Miyata: Silent cerebral infarcts in basal ganglia are advanced in congenital protein C-deficient heterozygotes with hypertension. *Am J Hypertens.* 14:81822. 2001

##### 2) 学会発表

1. T. Miyata, K. Kato: Genetic background of thrombosis in Japanese: Insight into protein C, antithrombin, and plasminogen.

US-Japan Symposium on Genetic Epidemiology, Jan. 8-10, 2001, Honolulu, Hawaii.

2. T. Sakata, A. Okamoto, Y. Katayama, T. Mannami, S. Baba, J. Ogata, H. Matsuo, H. Kato, T. Miyata: Prevalence of protein C, antithrombin, and plasminogen deficiencies in the general population (Suita Study) and relevance to venous thrombosis in Japanese. XVIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Paris, July 6-12, 2001.
3. 宮田敏行、加藤久雄：血液凝固因子欠乏症と血栓症 第 74 回日本生化学会大会、京都、2001 年 10 月 25-28 日；生化学 73、625, 2001.
4. T. Sakata, A. Okamoto, T. Mannami, Y. Katayama, J. Ogata, H. Kato, T. Miyata: Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population; The Suita Study. The Second Asian- Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis, April 18-20, 2002, Seoul, Korea.

#### H. 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

国際血栓止血学会(ISTH)の overt-DIC 診断基準と厚生労働省 DIC 診断基準の有用性の比較

分担研究者 和田 英夫

三重大学医学部臨床検査医学

研究要旨

国際血栓止血学会 (ISTH) の overt-DIC 診断基準と厚生労働省の DIC 診断基準の比較検討を、レトロスペクティブに 1184 例の DIC 疑い症例で行った。厚生労働省の診断基準による DIC と ISTH の診断基準による overt-DIC の一致は、全例中の 512 例 (67.4%) に認められ、非造血器腫瘍群(69.2%)の方が造血器腫瘍群(64.8%)に比べて、若干一致率が高った。一方、厚生労働省診断基準で Non-DIC であり、ISTH の診断基準で overt-DIC でない症例は 297 例(98.0%)であった。種々の基礎疾患別での検討では、両診断基準の一致率の高いものは敗血症や前骨髄球性白血病であり、低いものは膠原病、大動脈瘤、非ホジキン氏病性リンパ腫ならびに急性リンパ性白血病であった。DIC ならびに overt-DIC 例における血小板数、FDP、PT、fibrinogen 値の異常値 (スコアで 1 点以上) の出現頻度は、fibrinogen 値が極めて低く、血小板数ならびに FDP 値が高値であった。逆に、厚生労働省基準による Non-DIC ならびに ISTH 診断基準による非 overt-DIC 例における血小板数、FDP、PT、fibrinogen 値の異常値の出現頻度は、fibrinogen 値と PT が極めて低く、血小板数と FDP 値が高値であった。以上、DIC 診断基準検査項目は一部修正する必要があるとあり、ISTH の overt-DIC 診断基準は non-overt-DIC 診断基準完成まで、臨床使用を待った方が良いと考えられた。

A. 研究目的

以前より検討されていた国際血栓止血学会 (ISTH) の overt-DIC 診断基準が、2001 年に科学的標準化委員会で発表された。この診断基準は厚生省 DIC 診断基準を基に作成されたものであるが、有用性などの評価はなされていない。このため、DIC 疑い症例においてレトロスペクティブに ISTH の overt-DIC 診断基準と厚生省の DIC 診断基準を比較し、ISTH の overt-DIC 診断基準の有用性ならびに適用可能な基礎疾患を検討する。

また、両診断基準に用いられている global coagulation tests の有用性も検討し、実際的なカットオフ値を設定することも目的とする。さらに両者を比較することにより、敗血症などの臓器症状を中心とした DIC に対する、新しい診断基準を作成して、敗血症などの死亡率を減少させ、医療費の削減にもつなげることを目的とする。

B. 研究方法

日本 DIC 研究会所属施設ならびに三重大学医学部関連病院から、DIC の疑い症例の臨床検査成績を集めた。症例の内訳は、造血器腫瘍 540 例 (急性リンパ性白血病 80 例、急性骨髄芽球性白血病 116 例、急性骨髄単球性白血病/急性単球性白血病 28 例、急性前骨髄球性白血病 130 例、慢性骨髄性白血病急性転化 29 例、骨髄異形成症候群 15 例、非ホジキンリンパ腫 101 例、その他 42 例) ならびに、非造血器腫瘍 743 例 (感染症 296 例 (敗血症 121 例、肺炎 68 例、胆道系感染症 68 例、その他 30 例)、固形癌 258 例 (胃癌 77 例、肺癌 63 例、肝癌 20 例、前立腺癌 19 例、膵癌 16 例、その他 60 例) その他の疾患 189 例 (多臓器不全 49 例、外傷 17 例、大動脈瘤 18 例、その他 145 例) であった。

上記疾患についての検討項目は、基礎疾患、出血症状、臓器症状、血小板数、フィブリンならびにフィブリノゲン分解産物 (FDP)、D-dimer、

soluble fibrin (SF)、prothrombin time (PT)、fibrinogen 値、厚生労働省 DIC 診断基準スコア、ISTH overt-DIC 診断基準スコアとした。DIC ならびに overt-DIC の診断は、それぞれ厚生労働省の DIC 診断基準ならびに ISTH の overt-DIC 診断基準に従った。なお、DIC の発症 1 週間前を Pre-DIC と定義した。

(倫理面への配慮)

特殊検査に関しては患者に同意を得て行った。また、プライバシー保護には充分留意し、ケースカードには患者の名前を使わず ID で記載した。

### C. 研究結果

厚生労働省の診断基準による DIC は造血器腫瘍 321 例、非造血器腫瘍 439 例であり、ISTH の診断基準による overt-DIC は造血器腫瘍 217 例、非造血器腫瘍 315 例であった。厚生労働省の診断基準による DIC と ISTH の診断基準による overt-DIC の一致は、全例中の 512 例 (67.4%) に認められ、非造血器腫瘍群(69.2%)の方が造血器腫瘍群(64.8%)に比べて、若干一致率が高値であった。

一方、厚生労働省診断基準で Non-DIC であり、ISTH の診断基準で overt-DIC でない症例は 297 (98.0%)であった。また、Pre-DIC 例の殆どは ISTH の診断基準で overt-DIC でなかった。種々の基礎疾患別での検討では、両診断基準の一致率の高いものは敗血症や前骨髄球性白血病であり、低いものは膠原病、大動脈瘤、非ホジキン氏病性リンパ腫ならびに急性リンパ性白血病であった。厚生労働省診断基準による DIC ならびに ISTH 診断基準による overt-DIC 例における血小板数、FDP、PT、fibrinogen 値の異常値 (スコアで 1 点以上) の出現頻度は、fibrinogen 値が極めて低く、血小板数ならびに FDP 値が高値であった。逆に、厚生労働省基準による Non-DIC ならびに ISTH 診断基準による非 overt-DIC 例における血小板数、FDP、PT、fibrinogen 値の異常値の出現頻度は、fibrinogen 値と PT が極めて低く、血小板数と FDP 値が高値であった。

### D. 考 察

昨年度パリで提案された overt-DIC 診断基準は、厚生労働省の診断基準で DIC と診断される症例の 60-70%を overt-DIC と診断し、逆に厚生労働省の診断基準による Non-DIC 症例の 95%以上を overt-DIC と診断しなかった。すなわち、ISTH の overt-DIC 診断基準は、厚生省の DIC 診断基準に対し sensitivity はそれ程良くないが、specificity は極めて良いという結果であり、典型的な DIC を診断する基準と考えられた。ISTH の overt-DIC 診断基準を DIC 診断に用いることにより、DIC でない症例を overt-DIC と診断する為陽性の確立は極めて少ないが、DIC である症例を overt-DIC でないとする為陰性の確率は 30-40%であり、現在のところは厚生労働省の DIC 診断基準を用いることが望ましい。現在、ISTH では non-overt-DIC 診断基準の検討を行っており、non-overt-DIC 診断基準が確立されることにより、ISTH の診断基準が完全に機能することが期待される。基礎疾患別の検討では、敗血症や外傷で両診断基準の一致率が高く、膠原病やリンパ性造血器腫瘍で一致率が低かった。この成績からも、ISTH の overt-DIC 診断基準は当初の目的どおり、敗血症や外傷の DIC 診断に有用であることが示唆された。

両診断基準に用いられる global coagulation test の検討では、fibrinogen 値は specificity が高いが、sensitivity は低く、DIC 診断基準から除外すべき項目と考えられた。また、FDP と血小板数は sensitivity は極めて良いが、specificity は悪く、カットオフ値を変更すべきであると考えられた。PT は sensitivity ならびに specificity ともある程度満足できる成績であったが、施設間較差が強いため、標準化などの問題が残る。以上、ISTH の DIC 診断基準の検討に伴い、厚生労働省の DIC 診断基準も一部修正される必要があることが示唆された。

表 厚生労働省の DIC 診断基準と ISTH overt-DIC 診断基準の一致率

ISTH の診断基準 (a)	厚生労働省の診断基準 (b)	造血器腫瘍 (a / b)	非造血器腫瘍 (a / b)	全 体 (a / b)
Overt-DIC (+)	DIC	208 (64.8%)	304 (69.2%)	512 (67.4%)
Overt-DIC (-)	DIC	113 (35.2%)	135 (30.8%)	248 (23.6%)
Overt-DIC (+)	Non-DIC	5 ( 4.4%)	1 ( 0.5%)	6 ( 2.0%)
Overt-DIC (-)	Non-DIC	113 (95.6%)	184 (99.5%)	297 (98.0%)
Overt-DIC (+)	Pre-DIC	4 ( 4.0%)	10 ( 8.4%)	14 (6.4 %)
Overt-DIC (-)	Pre-DIC	97 (96.0%)	109 (91.6%)	206 (93.6%)

### E. 結 論

ISTH の overt-DIC 診断基準は、厚生省の DIC 診断基準に対し sensitivity はそれ程良くないが、specificity は極めて良いという結果であり、典型的な DIC を診断する基準と考えられた。ISTH の overt-DIC 診断基準の臨床使用は、non-overt-DIC 診断基準完成まで待った方が良いと考えられた。

### F. 健康危険情報

敗血症や外傷は急性で一過性の病態であるが、高頻度に DIC を合併し、DIC の合併が生命予後を一層悪化させる。ISTH の overt-DIC 診断基準は為陽性は極めて少ないが、為陰性は 30-40% あり、non-overt-DIC 診断基準作成による DIC の早期診断が望まれる。

### G. 研究発表

#### 1) 論文発表

1. Watanabe R, Wada H, Miura Y, Murata Y, Watanabe Y, Sakakura M, Okugawa Y, Nakasaki T, Mori Y, Nishikawa M, gabazza EC, Shiku H, Nobori T: Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor -I and tissue plasminogen activator/inhibitor complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura. Clin Appl Thromb Haemost, 7:229-233, 2001
2. Watanabe R, Wada H, Watanabe Y, Sakakura M, Okugawa Y, Nakasaki T,

Mori Y, Nishikawa M, Gabazza EC, Nobori T, Hiroshi Shiku: Plasma levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura, Thromb Res, 104: 1-6, 2001

3. Taylor Jr FB, Haddad PA, Hack E, Chang AC, Peer GT, Morrissey JH, Li A, Allen RC, Wada H, Kinasewitz GT: Two stage response to endotoxin infusion into normal human subjects: Correlation of blood phagocyte luminescence with clinical and laboratory markers of the inflammatory, hemostatic response. Crit Care Med, 29: 326-334, 2001
4. Taylor Jr FB, Toh CH, Hoots K, Wada H, Levi M: Towards a definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost, 86: 1327-1330, 2001
5. Wada H, Yamamuro M, Inoue A, Shiku H, Sakuragawa N, Redl H, Peer G, Tayler Jr FB: Comparison of the responses of global tests of coagulation with molecular markers of neutrophil, endothelial, and hemostatic system perturbation in the baboon model of E. coli sepsis - Toward a distinct between uncompensated overt DIC and compensated non-overt DIC. Thromb Haemost, 86: 1489-1494, 2001

2) 学会発表

1. Wada Hideo: Diagnosis and treatment of preclinical (non-overt DIC). Symposium VI Acquired coagulopathy includeing liver disease and DIC. The Second Asian-Pacific congerss on Thrombosis and Hemostasis. April 18, 2002 (Seoul)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Hidehiko Kawano, Hajime Tsuji, Hiromi Nishimura, Shinzo Kimura, Shingo Yano, Naoki Ukimura, Yasufumi Kunieda, Masami Yoshizumi, Tatsuya Sugano, Katsumi Nakagawa, Haruchika Masuda, Shohei Sawada, Masao Nakagawa	Serotonin induces the expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in cultured rat aortic endothelial cells.	Blood	97	1697-1702	2001
T. Sugano, H. Tsuji, H. Masuda, H. Nishimura, M. Yoshizumi, H. Kawano, S. Kimura, N. Ukimura, S. Yano, Y. Kunieda, K. Nakagawa, M. Nakagawa	Adrenomedullin inhibits angiotensin II-induced expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in cultured rat aortic endothelial cells.	Arterioscler Throm Vasc Biol	21	1078-1083	2001
Naoaki Akamatsu, Shohei Sawada, Sumio Komatsu, Toshiyuki Tamagaki, Osamu Hiranuma, Takeshi Kawahara, Yutaka Tsuda, Yoshihito Kono, Tadashi Higaki, Yusuke Tada, Seiki Yamasaki, Hitoshi Imamura, Toshiyuki Sato, Hajime Tsuji, Masao Nakagawa	Effect of cicletanine on the nitric oxide pathway in human umbilical vein endothelial cells.	J Cardiovasc Pharmacol	38(2)	174-182	2001
Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato N, Saito M, Morishita E, Yamazaki M, Suga Y, Miyamoto K, Takami A, Nakao S	Elevated levels of free tissue factor pathway-inhibitor antigen in cases of disseminated intravascular coagulation caused by various underlying diseases.	Blood Coagul Fibrinolysis	12	1-8	2001
Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato N, Saito M, Kumabashiri I, Morishita E, Yamazaki M, Aoshima K, Nakao S	An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation.	Crit Care Med	29	1164-1168	2001
Asakura H, Aoshima K, Ichino T, Suga Y, Saito M, Morishita E, Yamazaki M, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Miyamoto K, Nakao S	All-trans retinoic acid is partially effective against lipopolysaccharide-induced but not against tissue-factor-induced DIC in rat models.	Blood Coagul Fibrinolysis	12	301-306	2001

Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Ito T, Saito M, Morishita E, Yamazaki M, Suga Y, Miyamoto K, Nakao S	Depressed plasma activity of plasminogen or a 2 plasmin inhibitor is not due to consumption coagulopathy in septic patients with DIC.	Blood Coagul Fibrinolysis	12	275-281	2001
Asakura H, Myou S, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Saito M, Morishita E, Yamazaki M, Nakao S	Vitamin K administration to elderly patients with osteoporosis induces no hemostatic activation, even in those with suspected vitamin K deficiency.	Osteoporos Int	12	996-1000	2001
Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Ito T, Saito M, Morishita E, Yamazaki M, Aoshima K, Takami A, Yoshida T, Suga Y, Miyamoto K, Nakao S	Decreased Plasma Activity of Antithrombin or Protein C is not Due to Consumption Coagulopathy in Septic Patients with DIC.	Eur J Haematol	67	170-175	2001
Morishita E, Asakura H, Saito M, Yamazaki M, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Matsuda T, Nakao S	Elevated plasma levels of free-form of TFPI antigen in hypercholesterolemic patients.	Atherosclerosis	54	203-212	2001
Kinuya K, Kakuda K, Matano S, Sato S, Sugimoto T, Asakura H, Kinuya S, Michigishi T, Tonami N	Prevalence of deep vein thrombosis in the lower limbs and the pelvis and pulmonary embolism in patients with positive antiphospholipid antibodies.	Annals of Nuclear Med	15	495-497	2001
Asakura H, Suga Y, Aoshima K, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Saito M, Morishita E, Yamazaki N, Takami A, Miyamoto KI, Nakao S	Marked difference in pathophysiology between tissue factor- and lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation models in rats.	Crit Care Med	30	161-164	2002
Takami A, Asakura H, Nakao S	Menatetrenone, a vitamin K 2 analog, ameliorates cytopenia in patients with refractory anemia of myelodysplastic syndrome.	Ann Hematol	81	16-19	2002



Asakura H, Ichino T, Yoshida T, Suga Y, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Ito T, Yamazaki M, Aoshima K, Morishita E, Saito M, Miyamoto KI, Nakao S	Beneficial Effect of JTV-803, a new synthetic inhibitor of Factor Xa, against both LPS- and Tissue-Factor Induced DIC in Rat Models.	Blood Coagul Fibrinolysis		in press.	
奥平真理子、朝倉英策、佐野陽子、菅幸生、山崎雅英、青島敬二、森下英理子、斉藤正典、御館靖雄、水谷朋恵、加藤みのり、伊藤貴子、宮本謙一、中尾眞二	LPS または組織因子誘発ラット DIC モデルにおける血管作動性物質の動態の比較	日本血栓止血学会誌	12	273-279	2001
奥平真理子、朝倉英策、佐野陽子、菅幸生、山崎雅英、青島敬二、森下英理子、斉藤正典、御館靖雄、水谷朋恵、加藤みのり、伊藤貴子、宮本謙一、中尾眞二	生理的状態のラットにおける一酸化窒素の抗血栓性の役割	日本血栓止血学会誌	12	288-293	2001
山崎雅英、伊藤貴子、吉田知孝、加藤みのり、御館靖雄、水谷朋恵、斉藤正典、森下英理子、朝倉英策、塚正彦、中尾眞二	網膜中心静脈血栓症を併発した抗リン脂質抗体陽性重症再生不良性貧血の1例.	日本血栓止血学会誌	12	487-492	2001
御館靖雄、朝倉英策、水谷朋恵、加藤みのり、伊藤貴子、山崎雅英、森下英理子、斉藤正典、青島恵二、南真司、中尾眞司	ループスアンチコアグラントの検出について?冠攣縮性狭心症から心筋梗塞をきたした一例を通じて	日本血栓止血学会誌	12	493-499	2001
御館靖雄、朝倉英策、水谷朋恵、加藤みのり、伊藤貴子、山崎雅英、森下英理子、斉藤正典、青島敬二、南真司、中尾眞二	摘脾後に肺梗塞を発症した抗リン脂質抗体症候群合併ITP の一例	日本血栓止血学会誌	13	47-54	2002
菅幸生、朝倉英策、吉田知孝、奥平真理子、森下英理子、山崎雅英、青島敬二、御館靖雄、水谷朋恵、加藤みのり、伊藤貴子、宮本謙一、中尾眞二	組織因子または LPS 誘発ラット DIC モデルの経時的病態比較	日本血栓止血学会誌	13	41-46	2002
菅幸生、朝倉英策、吉田知孝、森下英理子、山崎雅英、青島敬二、御館靖雄、水谷朋恵、加藤みのり、伊藤貴子、宮本謙一、中尾眞二	LPS 誘発ラット DIC モデルにおけるエンドセリンの役割	日本血栓止血学会誌		印刷中	
吉田知孝、朝倉英策、表美香、御館靖雄、水谷朋恵、加藤みのり、伊藤貴子、山崎雅英、森下英理子、中尾眞司	ループスアンチコアグラント検査におけるカオリン凝固時間混合試験のコントロール血漿の重要性について	日本血栓止血学会誌		印刷中	
水谷朋恵、朝倉英策	血液凝固と脂質	血栓と循環	19	18-23	2001

朝倉英策、御館靖雄、水谷朋恵	DIC の診断法	医薬の門	41	18-22	2001
神野正敏、朝倉英策、中村忍	本邦臨床統計集--播種性血管内凝固症候群--	日本臨床	59	477-483	2001
朝倉英策、中尾眞二	DIC 合併症としての対策と治療悪性腫瘍 (固形癌)	医学と薬学		印刷中	
Yagi H, Narita N, Matsumoto M, Sakurai Y, Ikari H, Yoshioka A, Kita E, Ikeda Y, Titani K, Fujimura Y	Enhanced low shear stress induced platelet aggregation by shiga-like toxin 1 purified from escherichia coli O 157.	Am J Hematol	66	105-115	2001
Nishiyama T, Tachibana M, Horiguchi Y, Nakamura K, Ikeda Y, Takesako K, Murai M	Immunotherapy of bladder cancer using autologous dendritic cells pulsed with human lymphocyte antigen-A 24-specific MAGE-3 peptide.	Clin Cancer Res	7	23-31	2001
Sonoda A, Murata M, Ikeda Y, Fukuuchi Y, Watanabe K	Stroke and platelet glycoprotein Ib $\alpha$ polymorphisms.	Thromb Haemost	85	573-574	2001
Matsuoka S, Ebihara Y, Xu Mj, Ishii T, Sugiyama D, Yoshino H, Ueda T, Manabe A, Tanaka R, Ikeda Y, Nakahata T, Tsuji K	CD 34 expression on long-term repopulating hematopoietic stem cells changes during developmental stages.	Blood	97	419-425	2001
Fukuchi Y, Kizaki M, Yamato K, Kawamura C, Umezawa A, Hata J, Nishihara T, Ikeda Y	Mcl-1, an early-induction molecule, modulates activin A-induced apoptosis and differentiation of CML cells.	Oncogene	20	704-713	2001
Eto K, Ochiai M, Isshiki T, Takeshita S, Terakura M, Sato T, Ikeda Y, Handa S, Goto S	Platelet aggregability under shear is enhanced in patients with unstable angina pectoris who developed acute myocardial infarction.	Jpn circulation J	65	279-282	2001
Wakui M, Yamaguchi A, Sakurai D, Ogasawara K, Yokochi T, Tsuchiya N, Ikeda Y, Tokunaga K	Genes highly expressed in the early phase of murine graft-versus-host reaction.	Biochem Biophys Res Commun	282	200-206	2001

Takayama N, Kizaki M, Hida T, Kinjo K, Ikeda Y	Novel mutation in the PML / RAR $\alpha$ chimeric gene exhibits dramatically decreased ligand-binding activity and confers acquired resistance to retinoic acid in acute promyelocytic leukemia.	Exp Hematol	29	864-872	2001
Muto A, Kizaki M, Kawamura C, Matsushita H, Fukuchi Y, Umezawa A, Yamada T, Hata J, Hozumi N, Yamato K, Ito M, Ueyama Y, Ikeda Y	A novel differentiation-inducing therapy for acute promyelocytic leukemia with a combination of arsenic trioxide and GM-CSF.	Leukemia	15	1176-1184	2001
Yamato K, Hashimoto S, Imamura T, Uchida H, Okahashi N, Koseki T, Ishisaki A, Kizaki M, Miyazono K, Ikeda Y, Nishihara T	Activation of the p21 CIP1/WAF1 promoter by bone morphogenetic protein-2 in mouse B lineage cells.	Oncogene	20	4383-4392	2001
Arai T, Yoshida K, Kaburaki J, Inoko H, Ikeda Y, Kawakami Y, Kuwana M	Autoreactive CD4+ T-cell clones to $\beta$ 2-glycoprotein 1 in patients with antiphospholipid syndrome: preferential recognition of the major phospholipid-binding site.	Blood	98	1889-1896	2001
Kawashima T, Murata K, Akira S, Tonozuka Y, Minoshima Y, Feng S, Kumagai H, Tsuruga H, Ikeda Y, Asano S, Nosaka T, Kitamura T	STAT5 induces macrophage differentiation of M1 leukemia cells through activation of IL-6 production mediated by NF- $\kappa$ B p65.	J Immunol	167	3652-3660	2001
Kuwana M, Kaburaki J, Wright TM, Kawakami Y, Ikeda Y	Induction of antigen-specific human CD4+ T cell anergy by peripheral blood DC2 precursors.	Eur J Immunol	31	2547-2557	2001
Kitai T, Nishikawa M, Tanigawa T, Okinaka T, Wada H, Shiku H, Ikeda Y, Ito M, Isaka N, Nakano T	Inhibition by combined therapy with ticlopidine and aspirin of enhanced platelet aggregation during physical exercise in patients with coronary artery disease.	Am Heart J	142	E-1	2001
池田康夫	本態性血小板血症をどう治療すべきか	臨床血液	42	447-451	2001

桑名正隆, 河上 裕, 池田康夫	特発性血小板減少性紫斑病	臨床病理	49	992-995	2001
横山健次, 池田康夫	アスピリンの抗血小板療法 作用機序と臨床研究のレ ビュー	医学のあゆみ	196	189-192	2001
池田康夫	人工血液研究の進歩 人工 血液開発研究の現状と今後 の展望	血液・免疫・ 腫瘍	6	10-11	2001
横山健次, 池田康夫	血小板受容体のノックアウト マウス	日本医師会雑 誌	125	125-128	2001
池田康夫	血管壁と血小板相互作用	血管医学	2	110-113	2001
池田康夫	インスリンと血小板・凝固	日本医師会雑 誌	125	45-48	2001
岡嶋研二	凝固線溶異常のモニタリン グ	医薬の門	41	65-69	2001
岡嶋研二	胃潰瘍治療の新しい考え方	臨床と研究	78	141-148	2001
岡嶋研二	プロスタグランدينと臓 器保護-1	SCOPE	40	36141	2001
岡嶋研二	活性化白血球とプロテアー ゼ/プロテアーゼインヒビ ター	医学のあゆみ	198	51-56	2001
岡嶋研二	活性化プロテインC	日本病院薬剤 師会雑誌	37	65-68	2001
内場光浩, 岡嶋研二	凝固線溶系モニタリング	救急医学	25	823-828	2001
岡嶋研二	血管内皮細胞障害を伴う DIC に対するフサンの効果	医薬の門	41 (Suppl. 5)	23-28	2001
岡嶋研二	プロテインC	救急・集中治 療	13 (増)	e124-e 127	2001
岡嶋研二	敗血症ーその病態形成機序 と新しい治療戦略ー	化学療法の領 域	18	42-50	2002