

- プラザホテル, 2003年11月28日)
18. 内田敏弘、和田英夫、岩下実穂、石原宏朗、芝野俊郎、鈴木美佐子、松原由美子、藤村吉博、池田康夫、村田満. 先天性尿毒症症候群 (HUS) 症例より見出された新規 *ADAMTS13* 変異. 第26回日本血栓止血学会学術総会. (於 東京・京王プラザホテル, 2003年11月28日)
 19. 畠山金太、丸塚浩助、佐藤勇一郎、山下篤、盛口清香、古小路英二、松本雅則、八木秀男、藤村吉博、浅田祐士郎. 冠動脈硬化巣における *CD39/ecto-ATPase* 発現の検討. 第26回日本血栓止血学会学術総会. (於 東京・京王プラザホテル, 2003年11月28日)
 20. 藤村吉博. V WVF 切断酵素 (*ADAMTS-13*) の動態解析による TTP/HUS 診断法の進歩. 第31回内科学の展望 (招待講演) 血液疾患および腎臓疾患の診断と治療の進歩 (於 大阪国際会議場, 2003年11月9日)
 21. 藤村吉博. TTP vs *ADAMTS-13* 異常-見出された血小板減少症の新機構. 第50回日本臨床検査医学会総会 (招待講演) 臨床血液専門部会講演会: 後天性止血異常症の現状 (於 広島国際会議場, 2003年10月30日)
 22. 藤村吉博、松本雅則、小亀浩市、宮田敏行. Upshaw-Schulman 症候群7家系の *ADAMTS13* 遺伝子変異とモデリングによる立体構造解析. 第45回日本小児血液学会総会 (招待講演) 於 石川県立音楽堂 2003年10月17日)
 23. 藤村吉博. VWF 特異的切断酵素/*ADAMTS-13* による TTP の治療. 第10回日本輸血学会秋季シンポジウム (招待講演) (於 弘前文化センター, 2003年10月4日)
 24. 藤村吉博. TTP: VWF vs *ADAMTS13*. 第65回日本血液学会総会/第45回日本臨床血液学会総会 (教育講演) (於 大阪国際会議場 2003年8月29日)
 25. 松本雅則、八木秀男、石指宏通、藤村吉博、磯山恵一、山本修平、池田裕一、三森謙一、副島見事. サイクロスポリンが奏功した難治性 TTP 患者の抗 VWF-CP/*ADAMTS13* 抗体のエピトープ解析. 第65回日本血液学会総会/第45回日本臨床血液学会総会 (於: 大阪国際会議場 2003年8月29日)
 26. 森美貴、和田英夫、南信行、珠玖、登勉、松本雅則、八木秀男、石指宏通、藤村吉博. vWF 特異的切断酵素活性が著明低下しない TTP/HUS 例の検討. 第65回日本血液学会総会/第45回日本臨床血液学会総会 (於 大阪国際会議場, 2003年8月29日)

27. 神野正敏、団野大介、中村忍、南野治彦、川原誠、上野聡、松本雅則、藤村吉博. 血漿 vWF-cleaving protease 活性低値で血栓性血小板減少性紫斑病類似の病態を呈した intravascular lymphoma. 第 65 回日本血液学会総会/第 45 回日本臨床血液学会総会(於 大阪国際会議場, 2003 年 8 月 29 日)
28. 藤村吉博. TTP、TMA、HUS の検査. 第 4 回日本検査血液学会(教育講演)(於 京都大学総合人間学部キャンパス 2003 年 7 月 6 日)
29. 藤村吉博. TTP/HUS の解釈. 第 4 9 回中部日本糸球体腎炎談話会(特別講演)(於 名古屋観光ホテル, 2003 年 6 月 28 日)
30. 藤村吉博. ADAMTS-13 から見た TTP/HUS の解釈. 第 7 回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム(特別講演)(於 : 奈良県文化会館, 2003 年 6 月 27 日)
31. 藤村吉博. ADAMTS-13 と血小板血栓. 第 6 回山形県血小板と血管研究会(特別講演)(於 山形国際ホテル, 2003 年 5 月 31 日)
32. 藤村吉博. TT/HUS での血漿交換療法の適応と血小板輸血の禁忌 : von Willebrand 因子切断酵素 (ADAMTS-13) の解析を基にした解釈. 第 2 7 回奈良県医師会透析部会(教育講演)(於 奈良県文化会館, 2003 年 2 月 2 日)
33. 藤村吉博. TTP と ADAMTS-13 変異 第 4 回中四国凝固線溶血小板研究会(特別講演)(於 ピュアリテイまきび, 2003 年 2 月 1 日)
34. Moriguchi S, Hatakeyama K, Marutsuka K, Matsumoto M, Yagi H, Sakurai Y, Fujimura Y, Asada Y. Localization and activity of ecto-ATP diphosphohydrolase/CD39 in human tissues. XIX Congress of the ISTH (於 Birmingham UK, 2003 年 7 月 14 日)
35. Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, Nakagaki T, Yagi H, Ishizashi H, Miyata T, Fujimura Y. Mutations of ADAMTH13 gene in four Japanese families with Upshaw-Schulman syndrome. XIX Congress of the ISTH (於 Birmingham UK. 2003 年 7 月 14 日)
36. Kokame K, Mstumoto M, Fujimura Y, Miyata T. D1596-R1668 of von Willebrand factor is a minimal region as a specific substrate for ADAMTS-13. XIX Congress of the ISTH. (於 Birmingham UK. 2003 年 7 月 14 日)
37. 松本雅則、八木秀男、石指宏通、前田美和、辻野秀夫、河本順雄、寺田暁美、西田幸世、藤村吉博、萱島

- 道徳、野口幸、池田直也、小山文一、血漿交換療法と血小板輸血についての再考：TTP をモデルとして。第 51 回日本輸血学会(於 北九州国際会議場, 2003 年 5 月 29 日)
38. 藤村吉博. VWF 切断酵素 (ADAMTS13) の動態解析による TTP/HUS 診断法の進歩(教育講演). 第 31 回内科学の展望-血液疾患および腎疾患の診断と治療の進歩(於 大阪国際会議場、2003 年 11 月 9 日).
39. 河敬世、松本雅則、朴永東、小川啓恭、原純一、竹原泰弘、小阪嘉之、原宏、甲斐俊朗、山本益嗣、金丸昭久、福原資郎、日野雅之、平岡諦、藤村吉博. FFP 投与による同種造血幹細胞移植後の VOD 発症予防に関する施設共同研究. 第 26 回日本造血細胞移植学会(Workshop)(於 パシフィコ横浜, 2003 年 12 月 19 日)
40. 植村正人、松本雅則、石指宏通、田村信宏、八木秀男、大浦元、藤本正男、今津博雄、桜井伸也、浪崎正、小島秀之、石井禎暢、豊原眞久、山崎正晴、吉治仁志、山尾純一、藤村吉博、福井博. 肝硬変における von Willebrand 因子特異的切断酵素活性と予後に関する検討. 第 35 回日本肝臓学会西部会(於 ホテルグランビリア岡山, 2003 年 11 月 28 日)
41. 西村滋子、秋山暢、黒澤彩子、中村紳、富山順治、藤田浩、合地研吾、松本雅則、石指宏通、八木秀男、藤村吉博. 妊娠中期に症状が顕性化し、診断された vWF-CP (ADAMTS-13) 活性欠損症：Upshaw-Schulman 症候群が疑われた姉妹例. 第 146 回日本臨床血液学会(於 シオノギ渋谷ビル, 2003 年 3 月 29 日)
42. Soejima K, Matsumoto M, Banno F, Kokame K, Miyata M, Wada H, Fujimura Y, Nozaki T, Nakagaki T. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) -Structural and functional relationship-. Xth Congress of International Society of Hematology (於 Nagoya, 2004 年 9 月 1 日)
43. Hatakeyama K, Marutsuka K, Yamashita A, Moriguchi A, Imamura T, Shibata Y, Fujimura Y, Asada Y. CD39 expression in human coronary atherosclerotic lesions. Xth Congress of International Society of Hematology (於 Nagoya, 2004 年 9 月 1 日)
44. 藤村吉博. VWF 切断酵素 (ADAMTS13) による血小板血栓の病態解析(特別講演). 第 17 回東京医科大学「脈管研究会」(於 東京医科大学講堂、2004 年 3 月 2 日).
45. 植村正人、松本雅則、石指宏通、

- 田村信宏、八木秀男、松山友美、藤本正男、今津博雄、小嶋秀之、櫻井伸也、石井禎暢、石川昌利、浪崎正、豊原眞久、山崎正晴、吉治仁志、山尾純一、藤村吉博、福井博. アルコール肝炎における von Willebrand 因子 (VWF) 特異的切断酵素 (ADAMTS13) の動態. 第 24 回アルコール医学生物学研究会. (於 奈良文化会館 2004 年 3 月 4 日)
46. 藤村吉博. TMA での VWF 切断酵素 (ADAMTS13) 解析 (特別講演). 第 2 回千葉造血器腫瘍研究会 (於 千葉京成ホテルミラマーレ、2004 年 5 月 28 日).
47. 植村正人、松本雅則、石指宏通、田村信宏、八木秀男、松山友美、藤本正男、今津博雄、小嶋秀之、櫻井伸也、石井禎暢、石川昌利、藤村吉博、福井博. アルコール肝炎における von Willebrand 因子 (VWF) 特異的切断酵素 (ADAMTS13) の動態. 第 12 回肝病態生理研究会. (於 浦安・ヒルトン東急ベイ 2004 年 6 月 5 日)
48. 松本雅則、藤村吉博、石指宏通、秋山暢. 血小板減少と貧血を認めた妊婦の 1 例. 第 47 回日本臨床検査医学会近畿支部総会 (プレナリーセッション) (於 奈良県立医科大学大講堂 2004 年 6 月 12 日).
49. 藤村吉博. ADAMTS13 から見た TTP/HUS (特別講演). 第 5 回腎とバイオロジー研究会 (於: 東京・東海大学校友会館 2004 年 7 月 17 日).
50. 松本雅則、八木秀男、石指宏通、神野正敏、和田英夫、相原守夫、西浦哲雄、井原彰裕、中村忍、藤村吉博. Intravascular lymphoma 5 症例における ADAMTS13 活性とそのインヒビター. 第 66 回日本血液学会総会/ 第 46 日本臨床血液学会総会 (ワークショップ) (於 国立京都国際会館 2004 年 9 月 17 日)
51. 奥田慎也、名取一彦、和泉春香、長瀬大輔、藤本吉紀、菅澤康幸、荒井ちあき、加藤元浩、梅田正法、石指宏通、松本雅則、藤村吉博、倉石安庸. 妊娠時の TTP 発症を契機に Upshaw-Schulman 症候群の診断に至った姉妹例. 第 66 回日本血液学会総会/ 第 46 日本臨床血液学会総会 (於 京都・国立京都国際会館 2004 年 9 月 17 日)
52. 長井一浩、大曲勝久、田口潤、宮崎泰司、河野茂、上平憲、藤村吉博、朝長万左男. 慢性に経過する血栓性血小板減少性紫斑病に原発性硬化性胆管炎を合併した 1 症例. 第 66 回日本血液学会総会/ 第 46 日本臨床血液学会総会 (於 国立京都国際会館 2004 年 9 月 17 日)
53. 杉尾康浩、長岡克弥、牧野茂義、

- 上田章、松本雅則、藤村吉博. 免疫抑制療法と長期の血漿交換療法にて救命しえた血栓性血小板減少性紫斑病の一例. 第 66 回日本血液学会総会/ 第 46 日本臨床血液学会総会 (於 国立京都国際会館 2004 年 9 月 17 日)
54. 藤村吉博. TTP/HUS の病態と治療. 第 34 回日本腎臓学会西部学術大会 (教育講演) (於 岡山コンベンションセンター 2004 年 10 月 2 日)
55. 藤村吉博. TTP と VWF (特別講演). 第 8 回岡山血液セミナー (特別講演) (於 ホテルグランピア岡山 2004 年 10 月 9 日).
56. 植村正人、松本雅則、石指宏通、松山友美、石川昌利、八木秀男、櫻井伸也、浪崎正、藤本正男、小嶋秀之、石井禎暢、藤村吉博、福井博. 急性肝疾患における von Willebrand 因子特異的切断酵素の動態. 第 46 回日本消化器病学会大会. (於 福岡国際会議場 2004 年 10 月 21 日)
57. 小亀浩市、宮田敏行、松本雅則、藤村吉博. フォンビルブランド因子切断酵素 ADAMTS13 の活性測定. 第 48 回日本輸血学会近畿支部総会 (シンポジウム) (於 京都大学医学部芝蘭会館, 2004 年 11 月 13 日)
58. 小亀浩市、松本雅則、藤村吉博、宮田敏行. 消光性蛍光基質を用いた血漿 ADAMTS13 活性の測定. 第 27 回日本血栓止血学会学術総会. (於 奈良県新公会堂, 2004 年 11 月 19 日)
59. 石西綾美、八木秀男、西村仁美、松本雅則、藤村吉博、石指宏通、岩本顕聰、森俊雄、副島見事、中垣智弘. I. 抗 ADAMTS13 マウスモノクローナル抗体の作成とその性状. 第 27 回日本血栓止血学会学術総会. (於 奈良県新公会堂, 2004 年 11 月 19 日)
60. 松本雅則、八木秀男、石西綾美、西村仁美、藤村吉博、石指宏通、岩本顕聰、森俊雄、副島見事、中垣智弘. II. TTP 患者における血漿 ADAMTS13 抗原解析. 第 27 回日本血栓止血学会学術総会. (於 奈良県新公会堂, 2004 年 11 月 19 日)
61. 古小路英二、松本雅則、山下篤、八木秀男、櫻井嘉彦、丸塚浩助、畠山金太、藤村吉博、浅田祐士郎. 胎盤由来 ecto-ATP Diphosphohydrolase I は傷害動脈壁における血栓形成を抑制する. 第 27 回日本血栓止血学会学術総会. (於 奈良県新公会堂, 2004 年 11 月 19 日)
62. 藤村吉博. 多彩な基礎疾患に合併する TMA の病態解析の進歩 第 27 回日本血栓止血学会学術総会 (ラ

ンションセミナー)。(於:奈良・奈良県新公会堂、2004年11月19日)

63. 藤村吉博. VWF 切断酵素 (ADAMTS13) と血栓症 第12回東海肝移植研究会(特別講演。(於 名古屋・栄ガスビル、2004年11月19日)

64. 藤村吉博. ADAMTS13 を中心とした血栓性微小血管障害症(TMA)の病態解析 第6回北陸血管病変研究会(特別講演)。(於 ホテル日航金沢、2005年2月24日)

8. 知的財産権の出願・登録(予定を含む)

1. 血栓形成傾向素因の検査方法

出願人: 国立循環器病センター総長
発明人: 宮田敏行、小亀浩市、松本雅則、藤村吉博、河野雄平
2002年4月12日国内出願

2. フォンビルブランド因子切断酵素の特異的基質および活性測定法

出願人: 国立循環器病センター総長が代表する日本国
発明人: 宮田敏行、小亀浩市
2002年10月18日国際出願

3. フォンビルブランド因子特異的切断酵素に対する抗体の認識領域か

らなる構成物

出願人: 財団法人化学及血清療法研究所

発明人: 副島見事、中垣智弘、松本雅則・藤村吉博、内野衿自
2003年3月17日国内出願

4. 抗ADAMTS13モノクローナル抗体

出願人: 株式会社日本臨床医学検査研究所、藤村吉博、松本雅則、森俊雄
発明人: 藤村吉博、松本雅則、森俊雄
2004年10月19日国内出願

5. ADAMTS13 活性検定抗体及び活性検定方法

出願人: 株式会社日本臨床医学検査研究所
発明人: 加藤誠司、日裏久英、松本雅則、藤村吉博
2005年2月14日国内出願

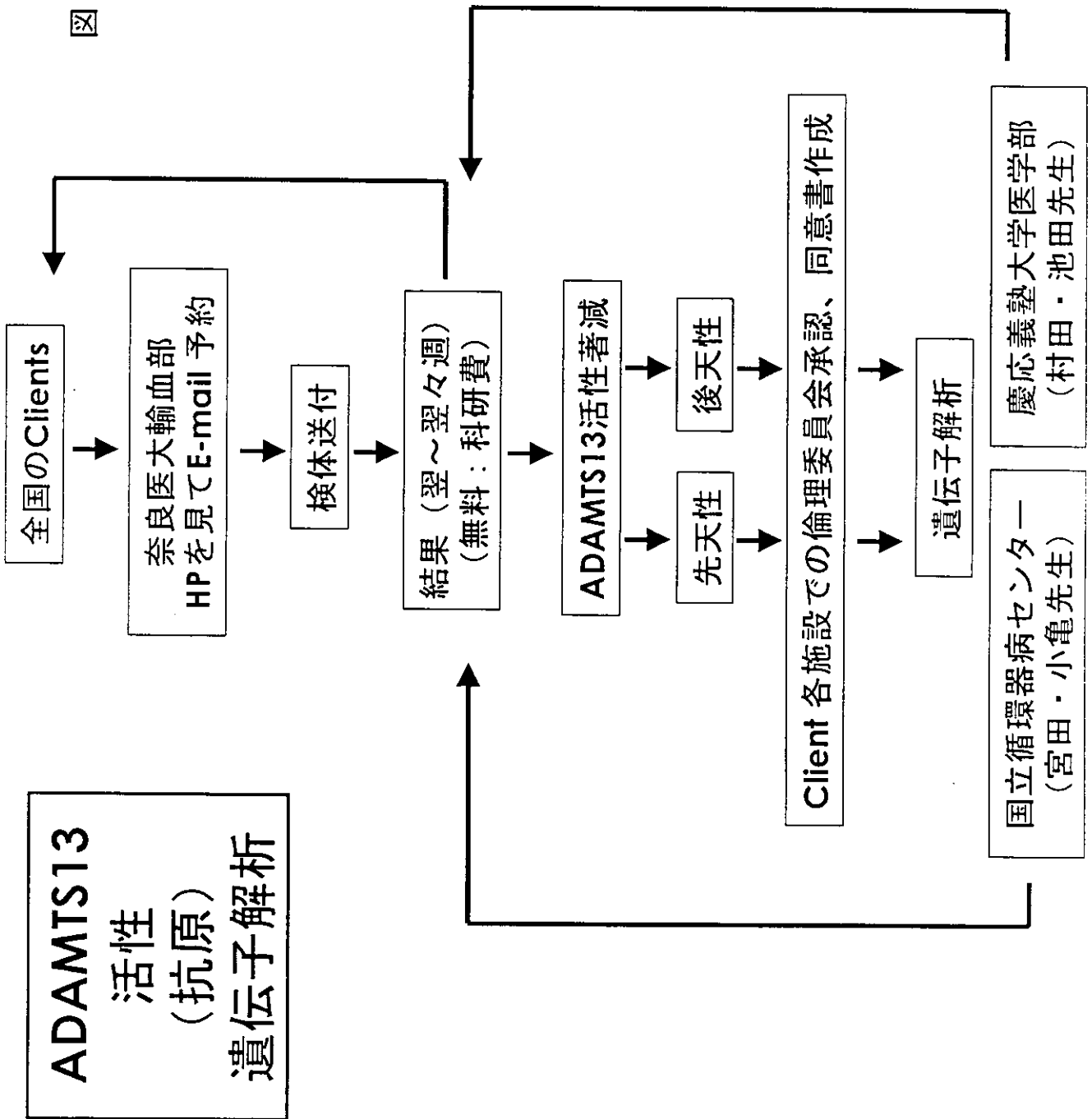
表 1. 過去 7 年間に奈良医大輸血部で集積した本邦TTP/HUS患者 493 例：
ADAMTS13とそのインヒビター活性（平成16年10月末）

	先天性 TTP/HUS (n=41)	後天性 TTP (n=381)						後天性 HUS (n=71)		
	Upshaw-Schulman 症候群 (n=26)	特発性 (n=166)	膠原病 (n=111)	悪性腫瘍 (n=36)	造血幹 細胞移植 (n=26)	妊娠 (n=12)	薬物 (n=12)	その他 (n=18)	特発性 (n=48)	Mitomycin (n=17)
ADAMTS13 活性(%)										
< 3	26	93	18	3	0	5	12	2	0	0
3-<25	0	67	46	12	12	4	0	9	6	2
25-<50	0	6	24	15	8	2	0	2	26	7
≥50	0	0	23	6	6	1	0	5	16	8
インヒビター Bethesda U/ml)										
< 0.5	25	19	33	11	8	2	0	2	35	10
0.5-<2	1	78	30	5	1	4	8	5	0	0
≥2	0	53	3	2	0	1	4	0	0	0
	(n=26*)	(n=150*)	(n=66*)	(n=18*)	(n=9*)	(n=7*)	(n=12*)	(n=7*)	(n=35*)	(n=10*)

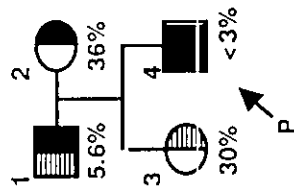
* TTP/HUS患者493名中、インヒビター活性の測定が終了しているのは359名である。

* ADAMTS13活性著減例は全体の約1/3：159/493 (32%)

図1.ITP研究のフローチャート



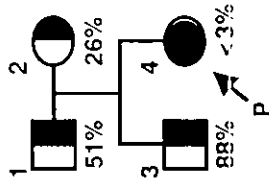
Family A



P475S

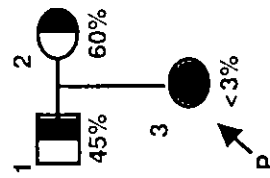
R268P	P475S	C508Y	Haplotype
A-1	R/P	C/C	PPC/RSC
A-2	R/R	C/Y	RPC/RPY
A-3	R/R	C/C	RPC/RSC
A-4	R/P	C/Y	PPC/RPY

Family D



	414+1G	Ile673	Haplotype
D-1	G/G	I/F	GI/GF
D-2	G/A	I/I	GI/AI
D-3	G/A	I/I	GI/AI
D-4	G/A	I/F	GI/AI

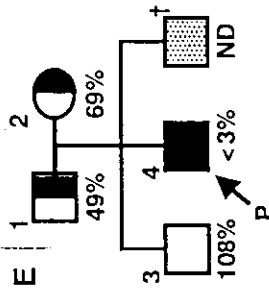
Family B



曾祖父母が東北の同村出身

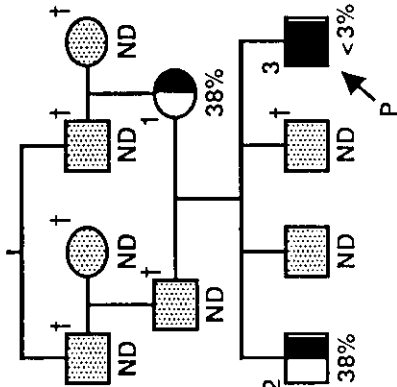
Q449X	
B-1	Q/X
B-2	Q/X
B-3	X/X

Family E



	Ile673	Cys908	Haplotype
E-1	I/F	C/C	IC/FC
E-2	I/I	C/Y	IC/IY
E-3	I/I	C/C	IC/IC
E-4	I/F	C/Y	IY/FC

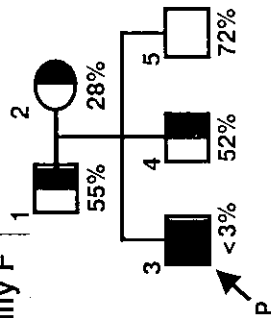
Family C



Intron 4

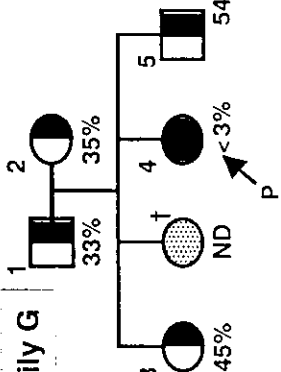
	414+1G	Haplotype
C-1	G/A	GR/GC
C-2	G/A	GR/AR
C-3	A/A	GC/AR

Family F



	Arg193	1244+2T	Haplotype
F-1	R/W	T/T	RT/WT
F-2	R/R	T/G	RT/RG
F-3	R/W	T/G	RG/WT
F-4	R/R	T/G	RT/RG
F-5	R/R	T/T	RT/RT

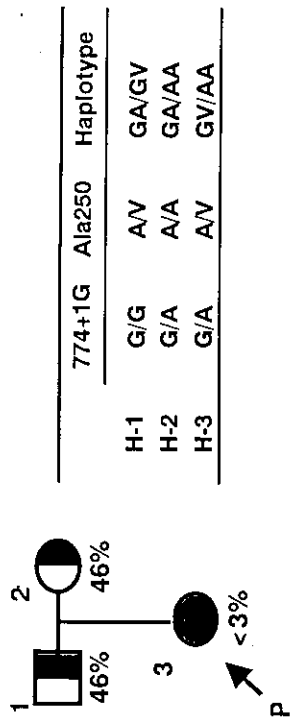
Family G



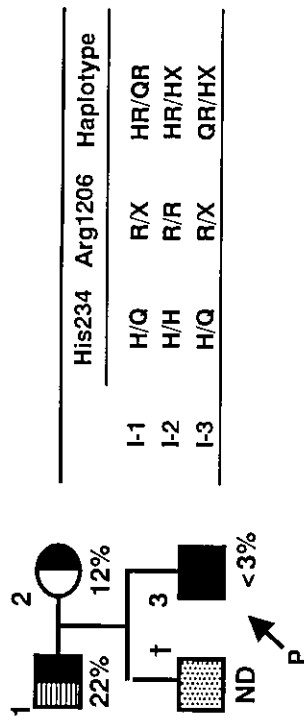
	686+1G	Arg1123	Haplotype
G-1	G/G	R/C	GR/GC
G-2	G/A	R/R	GR/AR
G-3	G/A	R/R	GR/AR
G-4	G/A	R/C	GC/AR
G-5	G/G	R/C	GR/GC

図2. USSのADAMTS13遺伝子解析

Family H



Family I



Family J

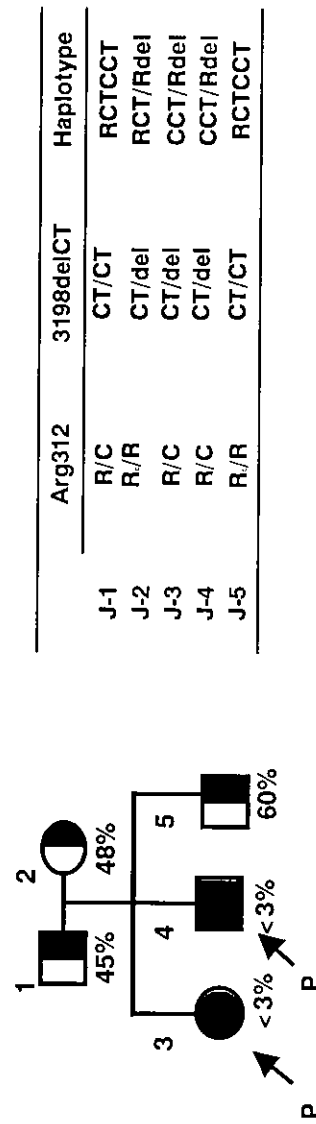


図 3. USSのADAMTS13遺伝子解析

ADAMTS13



842/843

VWF-N15: DREQAPNLVYMVTGN → 5 clones

VWF-N10: DREQAPNLVY → 24 clones

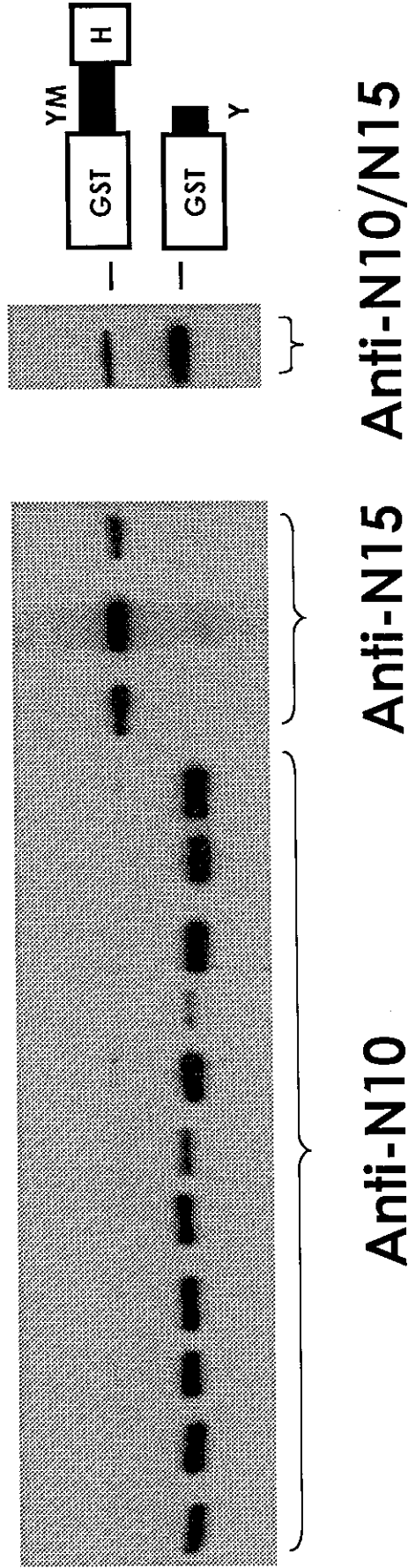


図4. VWF-A2ドメインの合成ペプチド（N15とN10）に対する新規モノクローナル抗体のWestern blot

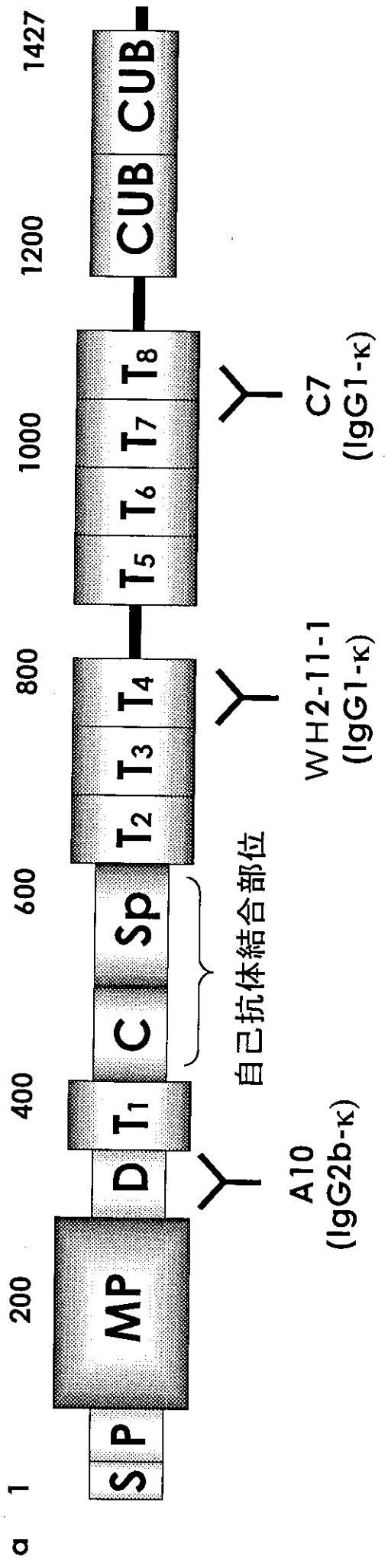
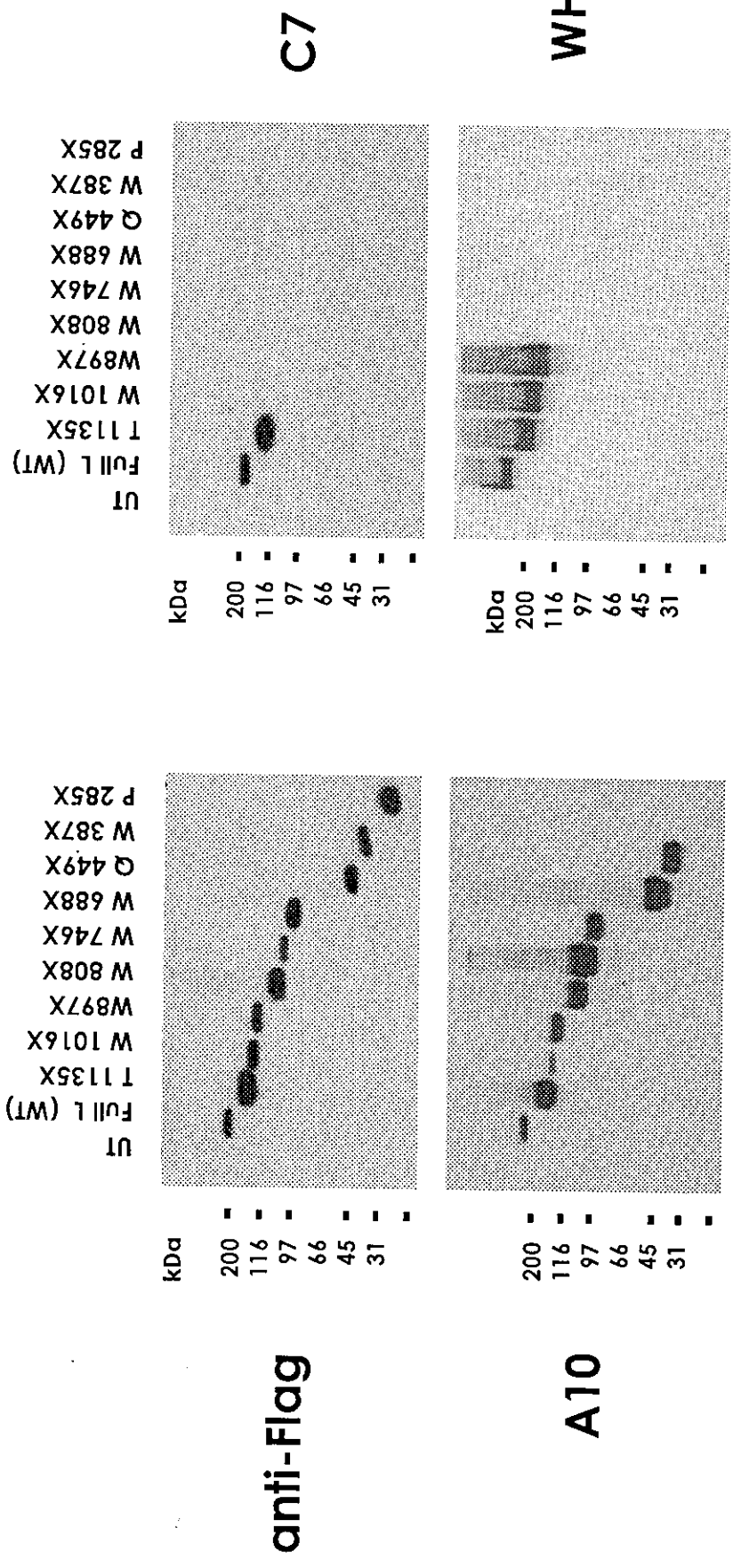


図 5. 抗ADAMTS13モノクローナル抗体のエピトープ

アンケート調査のお願い

拝啓 早春の候、先生方には益々御清祥のこととお慶び申し上げます。

前回の日本血栓止血学会学術専門委員会の「血小板/VWF 専門部会」と厚生労働省科学研究「血液凝固異常症に関する調査研究班（班長、慶応大学医学部教授 池田康夫先生）」の合同アンケート調査に御回答を賜りありがとうございました。

今回、厚生労働省科学研究「血液凝固異常症に関する調査研究班」の TTP 研究小班の活動として、先天性ならびに後天性 TTP/HUS に関する二次アンケート調査を行う事を決定致しました。

このアンケート調査の目的は、本邦における先天性ならびに後天性の TTP/HUS の病態ならびに現状把握（患者登録）と、診断および治療ガイドラインの設定であります。

前回御回答いただきました症例につき、同封の調査書に御記入いただきましたら幸甚です。また、新たな症例がございましたら、その症例も追加記入していただけると幸甚です。

尚、アンケートにて得られた情報は、上記目的以外に使用することはありません。

調査対象の先天性疾患（簡単な特徴を別紙に添付いたします）

1. 先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群)
2. 後天性 TTP
3. HUS (先天性、後天性)

尚、後天性 TTP/HUS 患者については過去 5 年間の症例を対象とさせていただきます。

敬具

平成 16 年 4 月吉日

厚生労働省科学研究「血液凝固異常症に関する調査研究班」の
TTP 研究小班、班長

藤村吉博

奈良県立医科大学 輸血部 教授
634-8522 奈良県橿原市四条町 840
E-mail:yfujimur@naramed-u.ac.jp
TEL:0744-22-3051、FAX:0744-29-0771

1. 先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群)

先天的に von Willebrand 因子 (VWF) 切断酵素の活性の欠損が、その本質である。

診断

- ・ 先天的に血小板減少、溶血性貧血などの TTP 様の症状を繰り返す疾患で、一見、常染色体劣性遺伝であるが、通常血族結婚は認めない。両親に TTP 様の症状は認めない。
- ・ 新生児期に重症黄疸を認め、交換輸血を実施されている例が多い。
- ・ 血小板減少や溶血性貧血などの症状は、少量の新鮮凍結血漿 (FFP) 投与によって劇的に改善することが特徴で、通常 2-3 週間毎に FFP 定期的投与を受けている。
- ・ FFP の定期輸注を受けていなくても、上気道炎などにより発作的に TTP 様の症状を呈し、FFP 投与で改善する軽症例と思われる症例も存在する。
- ・ 確定診断は、インヒビターが存在しないにもかかわらず、VWF 切断酵素活性が欠如していることを証明する。

2. 後天性 TTP

血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経障害の 5 徴候を特徴とする症候群である。

診断

- ・ 後天的に血小板減少、破碎赤血球を伴う溶血性貧血、動揺性神経症状を呈し、腎障害や高熱を伴うことが多い病態（これらの兆候は同時に全てがそろわなければならない。）
- ・ VWF 切断酵素に対するインヒビターが発生し、同酵素活性が低下する患者が多いが、インヒビターを有さない患者も存在する。
- ・ 基礎疾患は自己免疫疾患に多いが、基礎疾患なしに発症することもある。
- ・ 治療は血漿交換が最も効果的であるが、血漿交換のみでは救命できない症例も存在する。
- ・ 診断は VWF 切断酵素の欠乏あるいはインヒビターの証明であるが、インヒビターを有さない症例については、HUS との鑑別が重要である。

3. 溶血性尿毒症症候群 (HUS)

腎機能障害が著明で、溶血性貧血、血小板減少症の 3 主徴からなる症候群である。

診断

- ・ 後天的に血小板減少、破碎赤血球を伴う溶血性貧血、腎障害を呈し、まれに TTP 様の動揺性神経症状や高熱を伴うこともある。
- ・ 原因は、小児に多い病原性大腸菌 0157 感染によるペロ毒素によるものと、それ以外のものがある。
- ・ 治療は第一選択が透析であるが、血漿交換、血漿輸注、抗血小板剤が奏功するものもある。ペロ毒素による HUS には病原性大腸菌に対する治療が重要である。
- ・ 腎障害例での HUS の診断は、血小板減少、破碎赤血球を伴う溶血性貧血の証明であるが、TTP との鑑別が重要である。
- ・ 稀に家族性に発症する先天性要因と考えられるものも存在し、これらは補体の調節因子である Factor H の活性の低下・欠損によることが報告されている。

・ アンケート回答用紙

貴院で把握されている患者数をご記入下さい。

1. 血小板無力症 (名)
2. Bernard-Soulier 症候群 (名)
3. 先天性 von Willebrand 病 (先天性) (名)
4. 後天性 von Willebrand 病 (名)
5. 先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群) (名)
6. 後天性 TTP (名)
7. HUS (先天性、後天性) (先天性 名) (後天性 名)

上記の患者さんにつき、詳細なアンケート調査にご協力いただけますか？

(協力する・協力しない)

回答者

施設名 : _____

氏名 : _____

TEL: : _____

FAX : _____

E-mail : _____

先天性TTP/HUS	後天性TTP/HUS	Upshaw-Schulman症候群	調査票
------------	------------	--------------------	-----

記載日	平成 年 月 日	病院	先生	E-mail
症例番号				
性別	男・女			
生年月日	昭和・平成 年 月 日	歳		
身長(cm)				
体重(kg)				
発症日	昭和・平成 年 月 日			
基礎疾患	なし(特発性)・薬剤(薬名を記入)・ 妊 娠 ・ BMT ・ 感 染 ・ 膠 原 病 ・ 悪 性 腫 瘍 ・ その他()			
【既往歴】 新生児黄疸 交換輸血 光線療法 その他	有(軽症)・有(重症)・無 有・無 有・無 ()			
家族歴	有・無・不明 続柄() 病名()			
前駆症状	下痢・急性上気道炎			
【急性期症状】 精神症状	なし 錯乱・嗜眠・行動異常・中枢神経症状・痙攣・昏迷・昏睡 その他()			
腎機能障害	尿蛋白:有・無 潜血:有・無 BUN:() Cr:()			
血小板数	(/ μ L)			
溶血性貧血・破碎赤血球	有・無 [RBC:() Hb:() Ret:() T-Bil:() LDH:()]			
発熱(37℃以上)	有・無			
呼吸器症状(ARDS等)	有・無			
抗核抗体	有・無(倍)・未施行			

【検査結果】(検査していない場合は空欄)

VWF-CP活性	() % (平成 年 月 日)・未施行 複数回測定の場合 () % (平成 年 月 日) () % (平成 年 月 日) () % (平成 年 月 日) () % (平成 年 月 日)
VWF-CPインヒビター	陽性(U/mL)・陰性・未施行
ADAMTS13遺伝子検査	有()・未施行
Factor H	() 未施行
PA IgG	() 未施行
直接・間接クームス試験	陽性・陰性・未施行
ハプトグロビン低下	有・無()・未施行
抗カルジオリビン抗体	陽性・陰性・未施行
便O-157・ペロトキシン	陽性・陰性・未施行
凝固系検査異常	有・無・未施行 項目: Fib:() FDP:() D-dimer:() TAT:() AT:() TN:() その他:()
補体系検査	CH50:() C3:() C4:() ・未施行
骨髓検査	有・未施行 (NCC: Mega: 所見:)
生検・病理解剖	有・未施行 (所見:)
保存凍結血漿検体	有・無

【臨床診断】

貴院での初期臨床診断	後天性 TTP・後天性 HUS・TTP/HUS(識別不可)・その他()
診断根拠	()
診断に迷われた場合はその理由	()

【初期治療】

	治療 (有・無)	開始日 (年月日)	総回数	1回使用量	頻度	薬剤	反応性
1 血漿交換療法	有・無			FFP U	回/週		良・不良 一過性
2 FFP輸注	有・無			FFP U	回/週		良・不良 一過性
3 ステロイド療法	有・無			プレドニン: mg/day	日間		良・不良 一過性
----- パルス:	有・無						良・不良 一過性
4 免疫抑制剤	有・無			mg/day	日間	シクロスポリン・タクロリムル・ 7-ジアザピン・ その他()	良・不良 一過性
5 抗血小板剤	有・無			mg/day	日間	アスピリン・752 mg その他()	良・不良 一過性
6 摘脾	有・無						良・不良 一過性
7 透析療法	有・無				回/週		良・不良 一過性
8 ヘパリン・FV・フサ ン	有・無			mg/day	日間		良・不良 一過性
9 PC輸血	有・無			PC U	回/週		良・不良 一過性

【維持療法】

	治療 (有・無)	開始日 (年月日)	総回数	1回使用量	頻度	薬剤	反応性
1 血漿交換療法	有・無			FFP U	回/週		良・不良 一過性
2 FFP輸注	有・無			FFP U	回/週		良・不良 一過性
3 ステロイド療法	有・無			プレドニン: mg/day	日間		良・不良 一過性
----- パルス:	有・無						良・不良 一過性
4 免疫抑制剤	有・無			mg/day	日間	シクロスポリン・タクロリムル・ 7-ジアザピン・ その他()	良・不良 一過性
5 抗血小板剤	有・無			mg/day	日間	アスピリン・752 mg その他()	良・不良 一過性
6 摘脾	有・無						良・不良 一過性
7 透析療法	有・無				回/週		良・不良 一過性
8 ヘパリン・FV・フサ ン	有・無			mg/day	日間		良・不良 一過性
9 PC輸血	有・無			PC U	回/週		良・不良 一過性

【現在の状況】

現在の治療法	() 定期的(間隔)、発作期のみ、 なし
腎機能障害の程度	透析している・していない (クレアチニン増加: 有・無 (mg/dL))
C型肝炎の感染:	有・無
B型肝炎の感染:	有・無
その他の感染症:	()

【転帰】

寛解日	昭和・平成 年 月 日
死亡日	昭和・平成 年 月 日
死因	TTP/HUS 悪化・基礎疾患悪化・感染症・出血・梗塞・ その他()

血栓性血小板減少性紫斑病の分子病態解析

分担研究者： 藤村吉博 奈良県立医科大学輸血部 教授

要旨

奈良医大輸血部では過去 7 年間に全国の医療機関から依頼を受けた TTP/HUS 患者において ADAMTS13 活性とインヒビター測定を行い、平成 16 年末で 493 例の解析を終了した。これらの症例の中で、ADAMTS13 活性が著減する症例は TTP/HUS 症例全体の 1/3 に過ぎないことを明らかにした。さらに、先天性 TTP 12 例や後天性 TTP 4 例において *ADAMTS13* 遺伝子解析を行い、本邦患者における *ADAMTS13* 遺伝子異常の部位や遺伝様式を解明した。一方で、ADAMTS13 に対するモノクローナル抗体を作成し、血漿中 ADAMTS13 抗原の解析を可能にした。今後、ADAMTS13 では病因の説明できない症例における同抗原解析や factor H, CD46 などの他の因子についても解析を進めていく予定である。

1. 研究目的

奈良医大輸血部では 1998 年に ADAMTS13 活性測定法を確立し、全国の医療機関から同活性測定の依頼を受け付け、まず臨床診断にて TMA と判定され、且つ ADAMTS13 活性が解析された数は平成 16 年末で 493 例になった。このような背景のもと、私は前記 493 例の解析による TMA の病型分類と TTP の診断基準の作成、ADAMTS13 抗原/遺伝子解析、ADAMTS13 以外の原因も含めた TMA の系統的診断法の確立などについて研究を続けてきた。

2. 研究方法（倫理面への配慮）

1. ADAMTS13 活性と同インヒビターの測定：精製 VWF を基質に用い、SDS

アガロースゲル電気泳動で解析する VWF マルチマー法。

2. ADAMTS13 活性が著減する先天性 TTP の Upshaw-Schulman 症候群 (USS) や後天性 TTP のうち ADAMTS13 活性著減例に関して、*ADAMTS13* 遺伝子解析を行った。遺伝子解析は、奈良医大、検体提供施設、遺伝子解析施設（先天性は国立循環器病センター、後天性は慶応義塾大学）の倫理委員会許可後に行った。

3. ADAMTS13 抗原の解析：HeLa 細胞で発現した recombinant (r)ADAMTS13 を抗原とし、常法にてマウスモノクローナル抗体を作成し、これを用いた western blot 並びに酵素免疫測定法 (ELISA) による ADAMTS13 抗原の