

うっ血性心不全症例における深部静脈血栓症の発生頻度調査

分担研究者：県西部浜松医療センター 院長 小林 隆夫

研究協力者：三重大学大学院医学系研究科循環器内科学 山田 典一、中村 真潮

研究要旨

内科領域の入院患者における静脈血栓塞栓症の発生頻度を明らかにするため、まず代表的危険因子であるうっ血性心不全について調査した。三重大学附属病院に入院したうっ血性心不全症例に対して、下肢静脈超音波検査（圧迫法）にて鼠径部より下腿まで血栓の有無を検索したところ、全体では 11.2% に深部静脈血栓症を認め、NYHA 機能分類別の頻度では II 度 4.4%、III 度 4.8%、IV 度 25.5% (odds ratio 4.1; 95%CI 1.2-14.6) と重症になるほど発生頻度が高かった。また、多重ロジスティック回帰分析では、NYHA 機能分類 IV 度、呼吸性下大静脈虚脱率低下、抗凝固療法非施行例が独立危険因子であった。今後は、重症うっ血性心不全で呼吸性下大静脈虚脱率低下例に対しては積極的な薬物予防が必要と考えられた。

A. 研究目的

欧米ではうっ血性心不全は静脈血栓塞栓症の危険因子として認識されているが、日本人における発生頻度は明らかでない。本研究では日本人におけるうっ血性心不全症例の深部静脈血栓症発生頻度を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

三重大学にうっ血性心不全で入院した連続 161 例（男性 117 例、平均年齢 69.3 ± 10.8 歳、原因：虚血性心疾患 73 例 (45.3%)、弁膜症 29 例 (18%)、拡張型心筋症 25 例 (15.5%)、その他 34 例 (21.2%)）に対して、下肢静脈超音波検査（圧迫法）にて鼠径部より下腿まで血栓の有無を検索した。但し、静脈血栓塞栓症の既往、悪性疾患、下肢の麻痺、術後 3 ヶ月以内の症例は除外した。検討項

目は、血栓存在部位（左右差、存在静脈枝）、発生頻度（重症度別、抗凝固療法の有無、抗血小板療法の有無、三尖弁逆流速度より推定した肺動脈収縮期圧、呼吸性下大静脈虚脱率）である。

（倫理面への配慮）

本研究は三重大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

全体では 11.2% (18/161) に深部静脈血栓症を認めた。血栓は両側 4 例、左側 6 例、右側 8 例で、存在部位（重複あり）はヒラメ静脈が最も多く 16 例、腓骨静脈 7 例、膝窩静脈 3 例、後脛骨静脈 3 例であった。ワルファリンによる抗凝固療法は 32 例で施行されており、平均 PT-INR は 1.6 ± 0.6 と低かった。

心不全の重症度別の頻度はNYHA II度4.4%、III度4.8%、IV度25.5%と重症ほど発生頻度が高かった。多重ロジスティック回帰分析では、NYHA機能分類IV度(OR 3.74; 95%CI 1.72-8.16, $p < 0.01$)、呼吸性下大静脈虚脱率低下(OR 4.43; 95%CI 1.36-14.43, $p < 0.05$)、抗凝固療法非施行群(OR, 3.71; 95%CI, 1.13-12.18, $p < 0.05$)が深部静脈血栓症発生の独立危険因子であった。

D. 考察

日本人においても、うっ血性心不全症例、特にNYHA IV度の重症例では25.5%と欧米と同様の高頻度に深部静脈血栓症が発生していることが明らかになった。うっ血性心不全例の中でも、特に、超音波検査において呼吸性下大静脈虚脱率低下例では深部静脈血栓の発生頻度が高く、一次予防を重点的に行なう必要があると考えられる。ワルファリンの併用はたとえ低い治療域でも深部静脈血栓の発生頻度が低く、薬物予防の効果が期待される。

E. 結論

今後は、重症うっ血性心不全患者で特に呼吸性下大静脈虚脱率低下例では薬物による一次予防が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

- Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Hatada T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori

T: Elevated levels of soluble fibrin in patients with thrombosis or a prethrombotic state. *Vascular Disease Prevention*. 2008, 5: 227-233.

- Tsuji A, Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Ota S, Yamada N, Sugiyama T, Sudo A, Onishi K, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T: Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2008, 88: 448-453.
- Ota S, Wada H, Abe Y, Yamada E, Sakaguchi A, Nishioka J, Hatada T, Ishikura K, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Elevated levels of prothrombin fragment 1+2 indicate high risk of thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2008, 14: 279-285.
- Fujimoto N, Onishi K, Dohi K, Tanabe M, Kurita T, Takamura T, Yamada N, Nobori T, Ito M. Hemodynamic characteristics of patients with diastolic heart failure and hypertension. *Hypertens Res* 2008, 31: 1727-1735.
- Nomura H, Wada H, Mizuno T, Katayama N, Abe Y, Noda M, Nakatani K, Matsumoto T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T.: Negative predictive value of D: -dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Int J Hematol*. 2008, 87: 250-255.
- Kato S, Onishi K, Yamanaka T, Takamura T, Dohi K, Yamada N, Wada H, Nobori T, Ito M: Exaggerated Hypertensive Response to Exercise

in Patients with Diastolic Heart Failure. Hypertension Research 2008 31: 679-684.

- Dohi K, Onishi K, Gorcsan J, Lopez-Candales A, Takamura T, Ota S, Yamada N, Ito M: Role of radial strain and displacement imaging to quantify wall motion dyssynchrony in patients with left ventricular mechanical dyssynchrony and chronic right ventricular pressure overload. Am J Cardiol 2008, 101: 1206-121.
- Ota S, Yamada N, Tsuji A, Ishikura K, Nakamura M, Isaka N, Ito M: The Günther-Tulip retrievable IVC filter: clinical experience in 118 consecutive patients. Circ J 2008 Vol. 72, No. 2, 287-292.
- Iwasaki H, Okamoto R, Kato S, Konishi K, Mizutani H, Yamada N, Isaka N, Nakano T, Ito M. High glucose induces plasminogen activator inhibitor-1 expression through Rho/Rho-kinase-mediated NF-kB activation in bovine aortic endothelial cells. Atherosclerosis. 2008, 196, 22-28.

2) 学会発表

- 山田典一: 肺塞栓症治療のガイドライン. 第19回日本心臓病学会教育セミナー (2008. 2. 24. 大阪)
- Norikazu Yamada: Oral sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension. 第72回日本循環器学会総会ラウンドテーブルディスカッション (2008. 3. 29. 博多)
- 山田典一: 当院での深部静脈血栓症診療における下肢静脈超音波検査法の役割. 第81回日本超音波医学会学術集会パネルディスカッション (2008. 5. 24. 神戸)
- Norikazu Yamada: The Current Management for Acute Pulmonary Thromboembolism. The 2nd Oriental Congress of Cardiology (OCC 2008) (2008. 5. 30. 上海)
- 山田典一: 肺塞栓症治療のガイドライン. 第20回日本心臓病学会教育セミナー (2008. 6. 22. 東京)
- 山田典一: 静脈血栓塞栓症の治療戦略 (総論) 第14回日本血管内治療学会総会シンポジウム (2008. 7. 26. 東京)
- 山田典一: 深部静脈血栓症の診断-Dダイマー測定の意義- 第9回日本検査血液学会総会 (2008. 7. 27. 津)
- 山田典一: 静脈血栓塞栓症の予防の現状. 日本関節鏡学会 第26回関節鏡セミナー (2008. 8. 23. 鎌倉)
- 山田典一: 肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症の診断・治療ガイドラインと治療の実際. 第56回日本心臓病学会学術集会 JCC 教育プログラム (2008. 9. 7. 東京)
- Norikazu Yamada: Diagnosis of Deep Vein Thrombosis: Value of D-dimer Test. 5th Conference of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (APTSH) (2008. 9. 17. シンガポール)
- 山田典一: 下肢静脈エコーの臨床. 日本超音波検査学会 第94回医用超音波講義講習会 (2008. 9. 28. 神戸)
- 山田典一: 肺高血圧治療の最先端: 肺動脈性肺高血圧症に対するシルデナフィルの治療効果. 第49回日本脈管

学会総会 (2008. 10. 25. 東京)

- ・ 山田典一 : 卵円孔開存に対するアプローチ: 塞栓源としての DVT. 第 11 回日本栓子検出と治療学会 (エンボラス学会) シンポジウム (2008. 11. 1. 倉敷)
- ・ 山田典一 : がんと血栓症の最前線—基礎から臨床まで— 癌患者における静脈血栓塞栓症の治療と予防. 第 31 回日本血栓止血学会総会シンポジウム (2008. 11. 28. 大阪)
- ・ 山田典一 : 高感度 D ダイマー測定法を

用いた深部静脈血栓症の診断. 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会 (2008. 11. 27. 名古屋)

H. 知的財産権の出願・登録

- 1) 特許取得
なし
- 2) 実用新案登録
なし
- 3) その他
なし

新潟県中越地震における肺塞栓症 (PE) / 深部静脈血栓症 (DVT) の 追跡調査に関する研究 (中間報告)

分担研究者

県西部浜松医療センター 院長 小林 隆夫

新潟大学大学院呼吸循環外科 助教 榛沢 和彦

研究要旨

肺塞栓症 (PE) や深部静脈血栓症 (DVT) が地震直後に多発した新潟県中越地震被災地において、慢性期の DVT 頻度及び PE の発生について調査して原因を明らかにし、今後起きる震災後の DVT/PE の予防策を検討することを目的とした。その結果、新潟県中越地震被災地では震災 4 年後でも 9.8% に DVT を認め、これは新潟県と共同で調査した新潟県中越地震対照地一般住民検査における DVT 頻度 (1.8%) よりも高く、未だに影響が残っている可能性が示唆された。したがって、今後も検査を行っていく必要があり、その原因として DVT と関係がある疾患の発生頻度についても今後調査が必要である。

A. 研究目的

平成 16 年 10 月 23 日に発生した新潟県中越地震では度重なる大きな余震や避難所に避難できない被災者が大量に車中泊避難を行った。その結果、狭い車中に長時間座ったまま眠ったことなどにより航空機で発生するいわゆるエコノミークラス症候群 (DVT/PE) で死亡者が出た。震災直後では車中泊者の約 30% に DVT が認められ、1 年後でも被災者の約 8% に DVT が認められた。1 年後の検査では車中泊経験者のみならず避難所のみ経験した被災者でも多くの DVT が認められ、避難所でも DVT が発生したことが予想された。また 2 年後及び 3 年後の検査においても約 5-6% に DVT が残存していることが確認され、DVT が慢性化している可能性が示唆されたが原因は

未だ不明である。

今回の研究の目的は以下の 2 点である。1. 新潟県中越地震被災地での DVT 頻度推移を明らかにする。2. 被災地における D ダイマー、tPAI-1 などの凝血分子マーカーの変化を明らかにする。

B. 研究方法

新潟県中越地震被災者の DVT 検診を実施する。方法は検診実施日時を市の広報、葉書により小千谷市、十日町市の被災者に通知する。検診は下肢静脈エコーと血液検査 (D ダイマーなど) を行う。また検診当日には被災者にアンケート用紙を配り、病気や通院の有無、DVT のリスク因子、車中泊ならびに避難所での生活日数を記載してもらう。エコー検査は新潟県内の経験ある臨床

検査技師及び医師により行う。

地震4年目の検診は平成20年11月9日と16日に実施済みである。

(倫理面の配慮)

検診受診者には係が個別にインフォームドコンセントを行い、承諾書をいただいている。

C. 研究結果

平成20年11月9日に小千谷市の小千谷市民会館で行った検診では受診者数236人(男62人、女174人)で、初めて検査を受けた方は21人であった。検査を受けた方全体のうち20人(8.5%)にDVTを認め、初めて検査を受けた20人中4人(19.0%)に血栓を認めた。また平成20年11月16日に十日町市産業振興センター(クロステン)で行った検診では133人(男59人、女112人)が検査を受け、このうち初めて検査を受けた方は81人であった。検査を受けた全体の16人(12.0%)に血栓を認め、このうち初めて検査を受けた方の10人(12.3%)にDVTを認めた。詳しい分析は現在進行中であるが、被災地ではまだDVTの頻度が高い可能性がある。また小千谷市の被検者236人のDダイマー値平均は 553.2 ± 729.7 ng/ml、十日町市の被検者全体のDダイマー値は 510.4 ± 393.3 ng/mlであった。さらに中越地震被災地の小千谷市と十日町市の被災者のうち下肢静脈エコーと血液検査を受けた被災2年後の294人、3年後の144人のDダイマーとtPAI-1について検討した結果、中越地震被災2年後では血栓有り被災者(n=46)のtPAI-1値は 32.0 ± 21.8 μ g/mlで、血栓無し被災者(n=248)のtPAI-1値は 18.0 ± 7.7 μ g/ml、血栓有り

被災者でtPAI-1値は有意に大であった($p < 0.05$)。また中越地震3年後では血栓有り被災者(n=29)のPAI-1値は 16.7 ± 8.1 μ g/ml血栓無し被災者で 13.6 ± 13.5 μ g/mlであり血栓有り被災者で大であったが有意差は認めなかった。また被災2年後に比べてtPAI-1は被災3年後で有意に低下していた($p < 0.05$)。

D. 考察

新潟県中越地震被災地では震災4年後でも9.8%にDVTを認め、これは新潟県と共同で調査した新潟県中越地震対照地一般住民検査におけるDVT頻度(1.8%)よりも高く、未だに影響が残っている可能性が示唆された。一方、凝血分子マーカーであるPAI-1の検討で震災2年後に比較して震災3年後で血栓の有無に関わらず有意に低下していることから震災の直接的な影響は低くなっていることが示唆された。しかし今回初めて検査を受けた方でDVTが多かったこと、また全体では十日町市でDVTが多かったことについて今後検討が必要である。

E. 結論

新潟県中越地震被災地では現在でもDVT頻度が高く、今後も検査を行っていく必要がある、その原因としてDVTと関係がある疾患の発生頻度についても今後調査が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

・榛沢和彦: 深部静脈血栓症. 新潟県中

越地震における肺塞栓症と深部静脈血栓症－災害避難生活を考える. ASAHI medical 2008 4月号, 58-61

2) 学会発表

- ・榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、伊倉真衣子、林 純一、北島 勲、原田健右、中島 孝、品田恭子、木村圭一、大竹裕史、大場教子、山村 修：中越地震におけるDVT頻度と中越沖地震におけるDVT頻度の比較. 第13回日本集団災害医学会総会 2008. 2.10-11 (つくば国際会館)
- ・榛沢和彦：震災における静脈血栓塞栓症. 第35回集中治療学会シンポジウム「大災害時の心血管疾患」2008. 2.16 (京王プラザ)
- ・榛沢和彦：震災におけるDVTからの教訓；中越地震、能登半島地震、中越沖地震の下肢静脈エコー検査結果から. 第8回神奈川神経・血管超音波セミナー2008. 3.15 (横浜市立大学市民医療センター)
- ・榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、伊倉真衣子、林 純一、中島 孝、山村修：震災後のDVTと避難形式. JAN 第27回日本脳神経超音波学会 2008. 4.24-25

- ・Hanzawa K, Okamoto T, Sato K, Hayashi J. Japanese Evacuating Facilities after Earthquake may Relate with Calf DVT. The 28th Annual Meeting of Japanese Society of Phlebology. The 4th Asian Venous Forum. 2008. 6.13, Hakone
- ・Hanzawa K, Narita S, Okamoto T, Sato K, Hayashi J, Tsuchida K. Japanese evacuating facilities after earthquake may relate with calf DVT. 4th Asian Venous Forum, 2008. 6.13, Hakone
- ・Hanzawa K, Narita S, Tsuchida K. Deep Vein Thrombosis in Emergency Evacuating Facilities after Earthquake. 9th Asia Pacific Conference of Disaster Medicine, 2008. 11.1-4, Seoul

H. 知的財産権の出願・登録

- 1) 特許取得
なし
- 2) 実用新案登録
なし
- 3) その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

<書籍>

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kojima T, Saito H	Hypercoagulable States.	K. Tanaka, and E.W. Davie, eds;	Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008.	Springer	Japan	2008	507-520
Tomiyama Y, Shiraga M, Kashiwagi H	Positive and negative regulation of integrin function.	Tanaka K and Davie EW	Recent advance in thrombosis and hemostasis	Springer Japan KK	Tokyo	2008	243-252
小嶋哲人	ヘパリン、低分子量ヘパリン	櫻川信男 上塚芳郎 和田秀夫 編	抗凝固薬の適正な使い方 (第2版)	医歯薬出版株式会社	東京	2008	267-284
小嶋哲人	凝固系制御機構	小澤敬也 直江知樹 坂田洋一 編	講義録 血液・造血器疾患	株式会社 メディカルビュー社	東京	2008	32-35
奥村薫 小嶋哲人	血友病Bの分子病態	白幡 聡 編	血友病の基礎と臨床	医歯ジャーナル社	東京	2009	52-59
辻 肇	DIC(播種性血管内凝固症候群)診断2. DIC準備状態の診断	斉藤英彦	新しい診断と治療のA B C	最新医学社	大阪	2008	177-183
辻 肇	血液疾患の治療の基本を学ぶ、抗血栓療法	小澤敬也、直江知樹、坂田洋一	講義録 血液・造血器疾患学	メディカルビュー社	東京	2008	129-132
杉原清香 藤村欣吾	出血傾向	池田宇一 大越教夫 横田千津子	病気と薬	南山堂	東京	2008	54-56

杉原清香 藤村欣吾	紫斑病	池田宇一 大越教夫 横田千津子	病氣と薬	南山堂	東京	2008	657-662
藤村欣吾	特発性血小板減少性紫斑病	小澤敬也、 直江知樹、坂田洋一	血液・造血器疾患学	メディカルビュー	東京	2008	247-249
小林隆夫	肺血栓塞栓症/ 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン	斎藤英彦	静脈血栓症・肺塞栓症とDIC	最新医学社	大阪	2008	124-132
小林隆夫	妊婦の抗血栓療法	櫻川信男、上塚芳郎、和田英夫	抗凝固薬の適正な使い方	医歯薬出版	東京	2008	245-256
小林隆夫	静脈血栓塞栓症(VTE)の病態と対策	大戸斉、大久保光夫	周産期・新生児の輸血治療	メディカルビュー	東京	2009	167-174

<雑誌>

著者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yin T, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, <u>Miyata T</u>	No association between vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (VKORC1L1) and the variability of warfarindose requirement in a Japanese patient population.	Thromb Res	122 (2)	179-184	2008
Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawada J, <u>Miyata T</u>	Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan.	Hypertens Res	31 (8)	1549-1557	2008
Akiyama M, Kokame K, <u>Miyata T</u>	ADAMTS13 P475S polymorphism causes a lowered enzymatic activity and urea lability in vitro.	Thromb Haemost	6 (10)	1830-1832	2008
Ishikawa J,	Association of Asn221Ser	Blood Coagul Fibrinol	20	22-26	2009

Okada H, Kato H, Takeshita S, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Ikeda Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, <u>Miyata T</u>	mutation in tissue factor pathway inhibitor b with plasma total TFPI level.		(1)		
Ishikawa J, Okada H, Kato H, Takeshita S, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Ikeda Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, <u>Miyata T</u>	Association of Asn221Ser mutation in tissue factor pathway inhibitor b with plasma total TFPI level.	Blood Coagul Fibrinol	20 (1)	22-26	2009
Takahashi H, Amagai M, Nishikawa T, Fujii Y, Kawakami Y, <u>Kuwana M</u>	Novel system evaluating <i>in vivo</i> pathogenicity of desmoglein 3-reactive T-cell clones using murine pemphigus vulgaris	J Immunol	181(2)	1526-1535	2008

Hoshi M, Yasuoka H, <u>Kuwana M</u>	Estrogen receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic sclerosis	Clin Exp Rheumatol	26(5)	914-917	2008
Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, <u>Ikeda Y</u> , <u>Kuwana M</u>	<i>Helicobacter pylori</i> eradication shifts monocytes' Fc γ receptor balance toward inhibitory Fc γ R11B in immune thrombocytopenic purpura	J Clin Invest	118(8)	2939-2949	2008
Suzuki S, Satoh T, Sato S, Otomo M, Hirayama Y, Sato H, Kawai M, Ishihara T, Suzuki N, <u>Kuwana M</u>	Clinical utility of anti-signal recognition particle autoantibody in the differential diagnosis of myopathies	Rheumatology	47(10)	1539-1542	2008
Hoshi M, Yasuoka H, <u>Kuwana M</u>	Estrogen receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic sclerosis	Clin Exp Rheumatol	26(5)	914-917	2008
Takahashi H, <u>Kuwana M</u> , Amagai M	A single helper T-cell clone is sufficient to commit polyclonal naïve B cells to produce pathogenic IgG in experimental pemphigus	J Immunol	181(3)	1740-1745	2009
<u>Kuwana M</u>	Autoantibodies to platelets: roles in thrombocytopenia	Inflam Regen	29(1)	40-46	2009
<u>Kuwana M</u> , Okazaki Y, <u>Ikeda Y</u>	Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura	J Thromb Haemost	7(2)	322-329	2009

Satoh T, Pandey JP, Okazaki Y, Asahi A, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M	Single nucleotide polymorphism of interleukin-1 associated with <i>Helicobacter pylori</i> infection in immune thrombocytopenic purpura	Tissue Antigens			In press
Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, Okada H, Takeshita S, Sakata T, Kokame K, Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Suehisa E, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Ikeda Y	Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis.	Thromb Res			in press
Kimura A, Ohmori T, Kashiwakura Y, Ohkawa R, Madoiwa S, Mimuro J, Shimazaki K, Hoshino Y, Yatomi Y, Sakata Y	Antagonism of sphingosine 1-phosphate receptor-2 enhances migration of neural progenitor cells toward an area of brain infarction.	Stroke	39(12)	3411-3417	2008
Ohmori T, Ishiwata A, Kashiwakura Y, Madoiwa S, Mitomo K, Suzuki H, Hasegawa M,	Phenotypic correction of hemophilia A by ectopic expression of activated factor FVII in platelets.	Mol Ther	16(8)	1359-1363	2008

Mimuro J, <u>Sakata Y</u>					
Yano Y, Ohmori T, Hoshide S, Madoiwa S, Yamamoto K, Katsuki T, Mitsuhashi T, Mimuro J, Shimada K, Kario K, <u>Sakata Y</u>	Determinants of thrombin generation, fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in dual-antiplatelet therapy: involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow's triad.	European Heart Journal	29(14)	1729-1738.	2008
Sobue S, S Nemoto S, Murakami M, Ito H, Kimura A, Gao S, Furuhata A, A Takagi A, <u>Kojima T</u> , Nakamura M, Ito M, Suzuki M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T	Implications of sphingosine kinase 1 expression level for the cellular sphingolipid rheostat: relevance as a marker for daunorubicin sensitivity of leukemia cells.	Int J Hematol	87(3)	266-275	2008
Nakayama T, Matsushita T, Yamamoto K, Mutsuga N, <u>Kojima T</u> , A Katsumi, Nakao N, JE Sadler, Naoe T, H Saito H	Identification of amino acid residues responsible for von Willebrand factor binding to sulfatide by charged-to-alanine-scanning mutagenesis.	Int J Hematol	87(4)	363-370	2008
Kashiwagi T, Mstsushita T, Ito Y, Hirashima K, Sanda N, Fujimori Y,	L1503R is a member of group I mutation and has dominant-negative effect on secretion of full-length VWF multimers: an	Haemophilia	14(3)	556-563	2008

Yamada T, Okumura K, Takagi A, Murate T, Katsumi A, Takamatsu J, Yamamoto K, Naoe T, <u>Kojima T</u>	analysis of two patients with type 2A von Willebrand disease.				
Ozlu F, Kyotani M, Taskin E, Ozcan K, <u>Kojima T</u> , Matsushita T, Yapicioğlu H, Takagi A, Saşmaz I, Satar M, Narli N	A neonate with homozygous protein C deficiency with a homozygous Arg178Trp mutation.	J Pediatr Hematol Oncol	30	608-611	2008
Fujimori Y, Okimatsu H, Kashiwagi T, Sanda N, Okumura K, Takagi A, Nagata K, Murate T, Uchida A, Node K, Saito H, <u>Kojima T</u>	Molecular Defects Associated with Antithrombin Deficiency and Dilated Cardiomyopathy in a Japanese Patient.	Inter Med	47(10)	925-931	2008
Okumura K, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Ozeki M, Yamamoto K, A Katsumi A, Mstsushita T, Naoe T, <u>Kojima T</u>	Skewed X chromosome inactivation in fraternal female twins results in moderately severe and mild haemophilia B.	Haemophilia	14(5)	1088-1093	2008

Sobue S, Murakami M, Banno Y, Ito H, Kimura A, Gao S, Furuhata A, Takagi A, <u>Kojima T</u> , Suzuki M, Nozawa Y, Murate T	v-Src oncogene product increases sphingosine kinase 1 expression through mRNA stabilization: alteration of AU-rich element-binding proteins.	Oncogene	27(46)	6023-6033	2008
Tanizaki R, Katsumi A, Kiyoi H, Kunishima S, Iwasaki T, Ishikawa Y, Kobayashi M, Abe A, Matsushita T, Watanabe T, <u>Kojima T</u> , Kaibuchi K, Kojima S, Naoe T	Mutational analysis of SOS1 in acute myeloid leukemia.	Int J Hematol.	88(4)	460-462	2008
Iwasaki T, Katsumi A, Kiyoi H, Tanizaki R, Ishikawa Y, Ozeki K, Kobayashi M, Abe A, Matsushita T, Watanabe T, Amano M, <u>Kojima T</u> , Kaibuchi K, T Naoe T	Prognostic implication and biological roles of RhoH in acute myeloid leukaemia.	Eur J Haematol.	81(6)	454-460	2008

Suehisa E, <u>Kawasaki T</u> , Toku M	Impaired binding of thrombin to thrombomodulin is associated with risk of deep vein thrombosis.	Thromb Res	123(1)	85-92	2008
Yasunaga C, Suehisa E, Toku M, <u>Kawasaki T</u> , Hidaka Y	Frequencies of mild factor V, VII and X deficiencies in a Japanese population.	Blood Coagul Fibrinolysis.	19(6)	597-600	2008
Ugaki H, Enomoto T, Fujiwara K, Kimura T, <u>Kawasaki T</u>	Safety and efficacy of lower-dose unfractionated heparin for prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in an Asian population.	Blood Coagul Fibrinolysis.	19(6)	585-589	2008
Yamane A, Nakamura T, Suzuki H, Ito M, Ohnishi Y, <u>Ikeda Y</u> , Miyakawa Y	Interferon-alpha2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes.	Blood	112	542-560	2008
Nogami W, Yoshida H, Koizumi K, Yamada H, Abe K, Arimura A, Yamane N, Takahashi K, Yamane A, Oda A, Tanaka Y, Takemoto H, Ohnishi Y, <u>Ikeda Y</u> , Miyakawa Y	The effect of a novel, small non-peptidyl molecule butyzamide on human thrombopoietin receptor and megakaryopoiesis.	Haematologica	9310	1495-1504	2008

Kobayashi T, <u>Wada H.</u> Nishioka N, Yamamoto M, Matsumoto T, Tamaru T, Nomura S, Masuya M, Mori Y, Nakatani K, Nishikawa M, Katayama N, Nobori T	ADAMTS13 Related Markers and Von Willebrand Factor in Plasma from Patients with Thrombotic Microangiopathy (TMA)	Thromb Res	121(6)	849-854	2008
Kaneko T, <u>Wada H.</u> , Onishi K, Abe Y, Ota S, Yamada N, Matsmoto T, Katayama N, Sudou A, Uchida A, Nobori T	Cutoff values of D-dimer and FDP in plasma for the diagnosis of thrombosis	Vascular Disease Prevention	5 (1)	81-88	2008
Nomura H, <u>Wada H.</u> , Mizuno T, Katayama N, Abe Y, Noda M, Nakatani K, Matsumoto T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T:	Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism	Int J Hematol	87 (3)	250-255	2008
Tsuji A, <u>Wada H.</u> , Matsumoto T, Abe Y, Ota S, Yamada N, Sugiyama T, Sudo A, Onishi K, Nakatani K,	Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism	Int J Hematol	88 (4)	448-453	2008

Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T:					
<u>Wada H.</u> Matsumoto T, Abe Y, Hatada T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Nakatani K, Uchida A, Masaaki Ito, Suzuki K, Nobori T:	Elevated levels of soluble fibrin in patients with thrombosis or prethrombotic state	Vascular Disease Prevention	5 (2)	227-233	2008
<u>Kobayashi T.</u> Nakabayashi M, Ishikawa M, Adachi T, Kobashi G, Maeda M, Ikenoue T.	Pulmonary thromboembolism in Obstetrics and Gynecology increased by 6.5 fold over the last decade in Japan.	Circ J	72(5)	753-756	2008
<u>Kobayashi T</u>	Venous thromboembolism in Asian countries.	Proceedings of JSPS Asian Core Program		35-141	2008
<u>Sakuma M.</u> <u>Nakamura M.</u> Yamada N, Ota S, Shirato K, Nakano T, Ito M, <u>Kobayashi T</u>	Venous Thrombo- embolism: Deep Vein Thrombosis with Pulmonary Embolism, Deep Vein Thrombosis Alone, and Pulmonary Embolism Alone.	Circ J	73	305-309	2009
Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Hatada T, Ota S, <u>Yamada N.</u> Sudo A, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T	Elevated levels of soluble fibrin in patients with thrombosis or a prethrombotic state.	Vascular Disease Prevention	5	227-233	2008