

thrombocytopenic purpura caused by inhibitory IgG-autoantibody to ADAMTS13. *Pediatr Hematol Oncol* 27:56-61, 2010.

12. Kato K, Kobayashi C, Katayama Y, Moriyama N, Shiono J, Kudo K, Koide K, Aoki K, Fujisawa K, Okada M, Matsumoto M, Fujimura Y, Tsuchida M. A 42-day-old boy with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* (in press), 2010.

日本語総説

原著

1. 小西康司、吉田克法、多山幸、切畑屋智史、岩下裕一、横田基次、萱島道德、米田龍生、石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 奈良県立医科大学透析部におけるヘパリン起因性血小板減少症(HIT)症例の検討. 奈良県医師会透析部会誌 pp59-63, 2009

総説

1. 植村正人、藤村吉博、福井博. 「消化器病学の進歩-原点から未来への情報発信」III. 複合領域. ワークショップ3. 多臓器病変を呈する消化器疾患. 重症肝・膵疾患における多臓器不全の病態解析-ADAMTS13を中心に. 第94回日本消化器病学会総会記念誌 pp262-266, 2009.
2. 松本雅則、藤村吉博. 出血性疾患: 診断と治療の進歩. II. 検査法の進歩-
3. von Willebrand 因子切断酵素(ADAMTS13). *日本内科学会雑誌* 98:36-42, 2009.
3. 藤村吉博、松本雅則、植村正人、杉

本充彦、小亀浩市、宮田敏行. 第45回2008年度ベルツ賞受賞論文-2等賞: 動脈血栓症の制圧-VWF-GPIIb 軸依存性血小板血栓形成を調節するADAMTS13の基礎臨床病態解析-最新医学社 64:132-163. 2009.

4. 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病の病態と治療. *血液・腫瘍科* 58:623-630, 2009.
5. 藤村吉博. 新しい診断と治療のABC. 血小板減少症・増加症. 第4章. 血栓性血小板減少性紫斑病: 病態・病型分類. 最新医学社 pp121-132. 2009.
6. 松本雅則. 新しい診断と治療のABC. 血小板減少症・増加症. 第4章. 血栓性血小板減少性紫斑病: 疫学. 最新医学社 pp114-120. 2009.
7. 藤村吉博. 石西綾美、松本雅則. ADAMTS13の最近の話題. *Coagulation & Inflammation* 3: 1-9, 2009
8. 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療. *日本医事新報* 4435:45-51, 2009.
9. 松本雅則、藤村吉博. 血液疾患診療ハンドブック-診療の手引きと臨床データ集-改訂版. 血栓性血小板減少性紫斑病. 医薬ジャーナル社 pp571-583. 2009.
10. 石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病. *日本脈管学会*, 49:359-364. 2009.

学会発表

1. Fujimura Y, Kokame K, Matsumoto M, Isonishi A, Kato S., Hiura H.,

- Miyata T. Identification of 41 Japanese patients with Upshaw-Shulman syndrome, with special reference to its genotype-phenotype analysis. XXII ISTH congress, July 2009 (Boston)
2. Ito N, Wada H., Sugita M, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M, Ikeda Y. National questionnaire survey of TMA XXII ISTH congress, July 2009 (Boston)
 3. Fujimura Y, Matsumoto M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of the patients with thrombotic microangiopathies across Japan by ADAMTS13 analysis during 1998-2008. XXth Regional Congress of the ISBT, Asia - Academy program (Hemostasis), November 2009 (Nagoya)
 4. Nakagawa T, Moriki T, Yamaguchi Y, Igari A, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M. Multiple Mapping of Peptide Sequences Recognized by Various Monoclonal Anti-ADAMTS13 Antibodies with Functional or Nonfunctional Effects On the Catalytic Activity. 51th ASH Annual Meeting, 2009
 5. Matsumoto M, Isonishi A, Kato S, Ishizashi H, Yagi H, Fujimura Y. Characterization of Two Patient Groups with Acquired Idiopathic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Defined by ADAMTS13 (n=195) and/or Classic Pentad (n=89). 51th ASH Annual Meeting, 2009
 6. 松本雅則、藤村吉博. TTP/HUSの診断とADAMTS13. 第112回日本小児科学会学術集会(於:奈良県文化会館、平成21年4月18日)
 7. 藤村吉博. TMA診断におけるADAMTS13活性測定の意義. 第3回TOKYO SOUTHERN HEMATOLOGICAL SEMINAR特別講演(於:ウエスチンホテル東京、平成21年4月24日)
 8. 松本雅則、松山友美、桑名正隆、石西綾美、藤村吉博. 膠原病TMAにおけるADAMTS13解析と臨床所見との関連. 第32回日本血栓止血学会学術集会(於:北九州国際会議場、平成21年6月5日)
 9. 伊藤尚美、和田英夫、杉田稔、松本雅則、藤村吉博、村田満、池田康夫. TMAの全国アンケート調査における治療に関する報告. 第32回日本血栓止血学会学術集会(於:北九州国際会議場、平成21年6月5日)
 10. 藤村吉博. 止血と血栓の二面性機能を持つVWFの切断酵素ADAMTS13の発見が医療を変えた. 平成21年度奈良県立医科大学同窓会通常総会での特別講演(於: 巖櫃会館、平成21年6月27日)
 11. 藤村吉博. TTP: 病態解析・治療の現状、そしてこれらの問題点. 第14回北海道医師会血液学フォーラムでの特別講演(於: 京王プラザホテル札幌、平成21年7月24日)
 12. 藤村吉博. 血栓と止血の二面性機能を持つVWFの修飾酵素ADAMTS13とその臨床応用. 第10回ADAMTS13研究会

- での特別講演(於:ベルデ辻甚、平成21年9月17日)
13. 藤村吉博. TTPの病態解析と治療における最近の知見. 第16回武蔵野小児血液・腫瘍懇話会での特別講演(於:立川グランドホテル、平成21年10月1日)
 14. 濱崎あゆみ、藤原志保、宮家宏定、内場光浩、副島見事、松本雅則、藤村吉博、満屋裕明、米村雄士. ITP寛解12年後に発症した難治性TTPの一例. 第71回日本血液学会学術集会(於:国立京都国際会館、平成21年10月24日)
 15. 田口文博、中嶋康博、立川義倫、小鶴三男、石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 高齢で発症したUpshaw-Schulman症候群(USS)の一例. 第71回日本血液学会学術集会(於:国立京都国際会館、平成21年10月24日)
 16. 藤村吉博. Two-side coin機能を持つVWFと同切断酵素ADAMTS13の均衡破綻による微小循環障害. 第4回和歌山血液フォーラムでの特別講演(於:アバローム紀の国、平成21年10月31日)
 17. 藤村吉博. TTPの病態解析と治療における最近の知見. 第27回静岡県臨床出血凝固研究会での特別講演(於:ホテルシテイオ静岡、平成21年11月7日)
 18. 藤村吉博. 妊娠に伴う血小板減少症の考え方と周産期輸血療法. 第26回近畿産科麻酔懇話会での特別講演(於:阪急ターミナルスクエア、平成21年11月21日)
 19. 西田幸世、前田美和、辻内智美、門池真弓、原田純子、波賀義正、杉山幸正、宇野雅之、松本雅則、藤村吉博. 奈良医大輸血部における血漿分画製剤管理体制の確立. 日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会(於:京都府立医科大学、平成21年11月28日)
 20. 藤村吉博. ADAMTS13とそのインヒビター活性の簡易迅速測定法の開発で示されたTTPの治療選択案. 第24回Transfusion Medical Conferenceでの特別講演(於:IPC生産性国際交流センター、平成22年1月30日)
 21. 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断と治療の新しい展開. 旭川血液カンファレンス学術講演会での特別講演(於:旭川グランドホテル、平成22年2月4日)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 1998年7月から2008年12月までに奈良医大で集積した919例のTMAのADAMTS13活性とインヒビターの結果

	Congenital TMA		Acquired TMA											Total (n=919)
	Upshaw-Schulman syndrome (USS) (n=41)	Unknown etiology (n=24)	Idiopathic		Secondary									
			Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (n=284)	Hemolytic-uremic syndrome (HUS) (n=106)	Drug-induced			Connective tissue diseases and their allied diseases (CTD/ADs) (n=221)	Malignancies (n=61)	Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (n=54)	Pregnancy (n=15)	E. coli O157:H7 infection (n=32)	Others (Liver cirrhosis, etc) (n=46)	
					Ticlopidine (n=22)/Clopidogrel (n=1)	Mitomycin C (n=10)	Pegylated-Interferon (n=1)/Sildenafil (n=1)							
ADAMTS13:AC (%)	(n=41)	(n=24)	(n=284)	(n=106)	(n=22/n=1)	(n=10)	(n=1/n=1)	(n=221)	(n=61)	(n=54)	(n=15)	(n=32)	(n=46)	(n=919)
<3	40	0	195	0	19	0	2	46	5	0	4	0	13	324
3 ~ <25	1	4	72	20	2	2	0	66	23	18	4	5	16	233
25 ~ <50	0	9	14	48	1	5	0	66	22	24	4	17	6	216
≥50	0	11	3	38	1	3	0	43	11	12	3	10	11	146
ADAMTS13:INH (U/ml)	(n=41)	(n=23)	(n=282)	(n=43)	(n=22/n=1)	(n=7)	(n=1/n=1)	(n=187)	(n=26)	(n=15)	(n=8)	(n=17)	(n=23)	(n=697)
≥2	0	0	120	0	15	0	0	28	5	0	3	0	9	180
0.5 ~ <2	0	0	129	2	6	0	2	60	8	4	2	1	8	242
<0.5	41	23	33	41	2	7	0	79	13	11	3	16	6	275

() Sample number determined

表2 Upshaw-Schulman症候群41例のまとめ

No	Patient	Year of birth	Sex	Exchange blood transfusion during newborn period	Thrombocytopenia during childhood	Plasma ADAMTS13:AC (%)	ADAMTS13 gene mutations
1	A	1999	M	+	+	< 0.5	C-Hetero
2	B	1986	F	+	+	< 0.5	Homo
3	C	1972	M	-	+	< 0.5	Homo
4	D	1978	F	+	+	< 0.5	C-Hetero
5	E	1985	M	+	+	< 0.5	C-Hetero
6	F	1993	M	+	+	0.6	C-Hetero
7	G	1987	F	+	+	< 0.5	C-Hetero
8	H	1951	M	-	-	0.6	C-Hetero
9	I	1972	M	-	+	< 0.5	C-Hetero
10	J-3	1977	F	-	+	< 0.5	C-Hetero
11	J-4	1979	M	-	+	< 0.5	C-Hetero
12	K-3	1976	F	-	+	< 0.5	C-Hetero
13	K-4	1978	F	+	+	< 0.5	C-Hetero
14	L-2	1967	F	-	-	< 0.5	C-Hetero
15	L-3	1972	F	-	+	< 0.5	C-Hetero
16	M-3	1969	F	-	-	< 0.5	C-Hetero
17	M-4	1971	F	-	-	< 0.5	C-Hetero
18	N	1986	F	+	+	< 0.5	C-Hetero
19	O-4	1958	F	-	-	< 0.5	C-Hetero
20	P	1971	M	-	+	< 0.5	C-Hetero
21	Q (1)	1983	M	+	+	< 0.5	C-Hetero
22	Q (2)	1988	M	+	+	< 0.5	C-Hetero
23	R-5	1982	F	-	+	< 0.5	C-Hetero
24	S	1982	F	-	+	0.9	*
25	T	1981	F	-	+	< 0.5	C-Hetero
26	U	1990	F	+	+	< 0.5	Homo
27	V	1983	F	+	+	< 0.5	C-Hetero
28	W-4	1990	F	-	+	< 0.5	C-Hetero
29	X-5	1963	F	-	-	< 0.5	*
30	Y	1960	F	-	+	< 0.5	C-Hetero
31	Z-3	1971	F	-	+	< 0.5	Homo
32	AA	1987	F	-	-	< 0.5	*
33	BB	1947	M	-	-	< 0.5	Homo
34	CC-5	2004	M	+	+	< 0.5	C-Hetero
35	DD	2007	F	-	+	< 0.5	C-Hetero
36	EE	2003	M	+	+	< 0.5	Homo
37	FF	1991	F	+	+	< 0.5	Homo
38	GG	1931	M	-	-	3.4	Homo
39	HH	2004	F	+	+	< 0.5	C-Hetero
40	II	1977	F	+	+	< 0.5	*
41	JJ	1977	M	-	+	< 0.5	C-Hetero

C-Hetero: Compound heterozygotes, Homo: Homozygotes, *: Not determined.

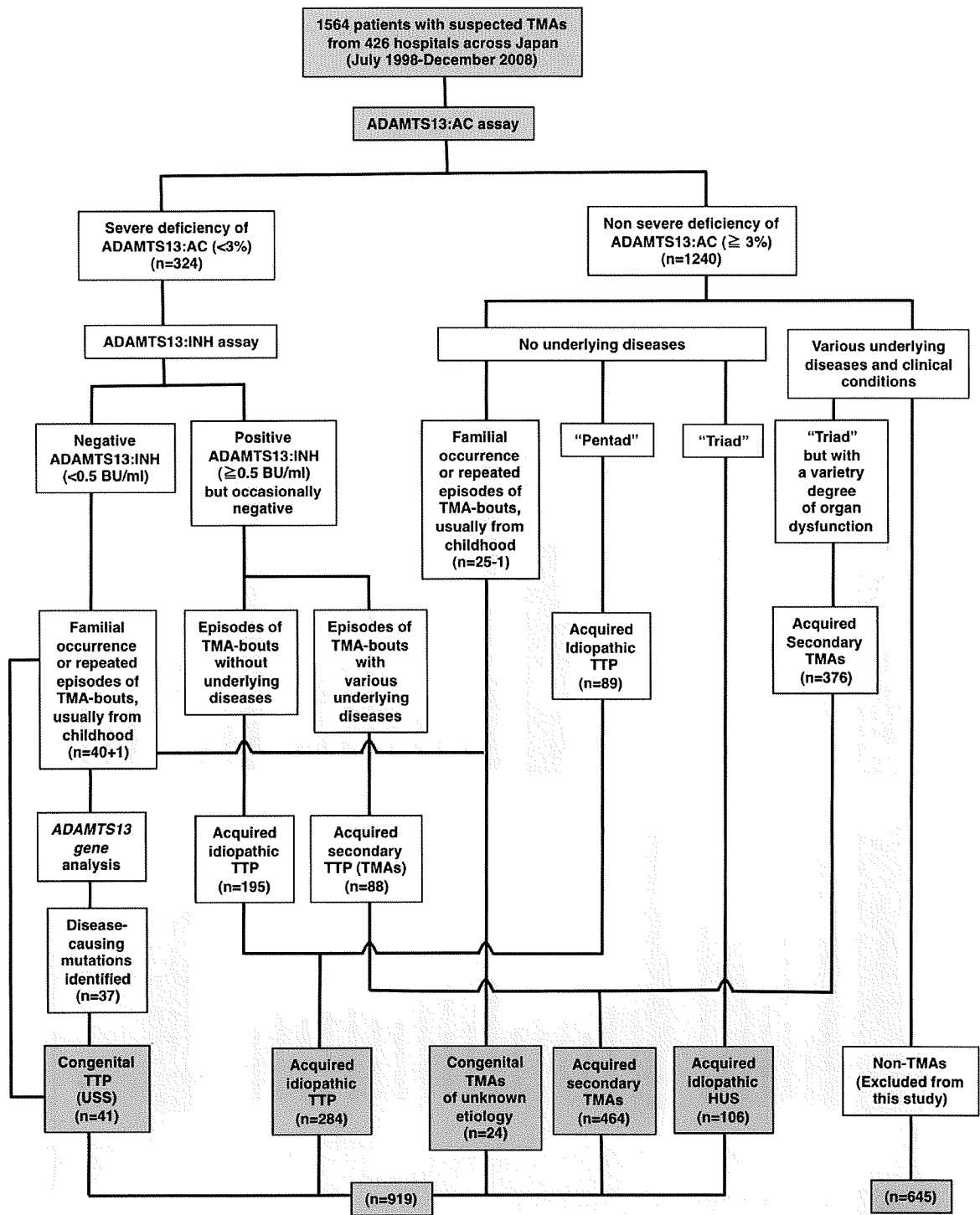


図1. ADAMTS13解析に基づいたTMA疑診例の分類

後天性・特発性 TTP における ADAMTS13 活性著減例と古典的 5 徴候で診断された症例の比較検討

研究分担者：藤村吉博 奈良県立医科大学 輸血部 教授
研究協力者：松本雅則 奈良県立医科大学 輸血部

研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は ADAMTS13 活性著減で診断されるようになったが、同活性非著減例でも TTP の古典的 5 徴候を認める場合があり、この場合も臨床的に TTP と診断される。奈良医大輸血部では全国の医療機関からの依頼による ADAMTS13 解析を通じて、血栓性微小血管障害症 (TMA) 解析センターとして活動してきた。2008 年 12 月までに解析を終了した TMA 919 例のうち、後天性で基礎疾患のない特発性は 390 例であった。そのうち、ADAMTS13 活性が 3% 未満に著減した症例 195 例と TTP の 5 徴候を持つ 89 例を後天性・特発性(ai-)TTP と診断した。残りの 106 例は溶血性尿毒症症候群(HUS)であった。ai-TTP 284 例の年齢は、8 ヶ月から 87 才まで広く分布し、60 才付近に大きなピークがあり、45 才付近にもう 1 つのピークが認められた。両群を比較すると、活性著減例は発症年齢が若く、血小板数が低く、腎機能障害が軽度であった。20 才ごとの年齢別に ADAMTS13 活性著減例の比率を比較すると、20 才未満 21 例中 18 例 (86%)、20-40 才未満 38/51 (75%)、40-60 才 64/85 (75%)、60 才以上 75/127 (59%) と高齢者ほど活性著減例が有意に少なかった。

A. 研究の目的

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の診断基準として、ADAMTS13 活性著減が重視されている。一方で、同酵素活性非著減例においても TTP の 5 徴候が揃う症例が存在し、TTP と診断せざるを得ない症例も存在する。TTP は非常に稀な疾患であると報告されており、急性に発症する疾患であることから、1 施設で多数例を集積することはできなかった。そのため、ADAMTS13 活性著減例と非著減例の臨床的特徴を多数例で比較することは困難であった。

奈良医大輸血部では、過去 10 年間にわたり、日本全国から ADAMTS13 活性とインヒビターの測定を通じて、血栓性微

小血管障害症 (TMA) 症例のデータベースを確立した (本報告書, TMA サブグループの稿参照)。919 例の TMA の中に、ADAMTS13 活性著減例もしくは古典的 5 徴候によって診断された後天性・特発性 (ai-)TTP が 284 例存在したので、多数例による臨床的特徴の比較を行った。

B. 研究方法

対象:1998 年 7 月から 2008 年 12 月までに奈良医大輸血部で集積した 919 例の TMA で ai-TTP と診断された 284 例。3% 未満への ADAMTS13 活性著減例 195 例と、古典的 5 徴候によって診断された 89 例。
古典的 5 徴候：(i)溶血性貧血 (ヘモグ

ロビン $\leq 12\text{g/dL}$), (ii) 血小板減少 ($\leq 100 \times 10^9/\text{L}$), (iii) 腎障害 (検尿異常を含む), (iv) 精神神経症状, (v) 発熱 $\geq 37^\circ\text{C}$

(倫理面への配慮)

検体採取に際しては、主治医より十分な説明を行い、同意を得た。

C. 研究成果, 考察

図 1 に ADAMTS13 活性的の TTP の発症年齢分布を示す。発症年齢は、8 ヶ月から 87 才まで非常に幅があった。発症頻度のピークは 2 つあり、最も大きなピークは 60 才前後と次に 45 才前後であった。この 2 峰性のピークは、本研究班特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) で報告された発症年齢と極めて類似しており、非常に興味深い。また、比較的稀とされていた 30 才未満でも一定の発症頻度があり、ADAMTS13 活性著減例の頻度が高かった。特に、2 才未満に ai-TTP を発症した症例が 5 例あり、先天性 TTP である Upshaw-Schulman 症候群との鑑別が重要であると考えられた。また、5 例全例で ADAMTS13 活性が著減しており、今後検討を行う予定である。また、70 才以上の高齢者でも ai-TTP の発症が認められ、ADAMTS13 活性非著減例の割合が多かった。そこで、図 1 の挿入図のように、発症年齢を 20 才分けて頻度を調べると、ADAMTS13 活性著減例の割合は、20 才未満 86%、20-40 才で 75%、40-60 才で 75%、60 才以上で 59%と年齢が上昇するほど低下した。20 才未満の ADAMTS13 活性著減例の頻度は、60 才以上に比べて有意に高いことが判明した。

次に男女別に発症年齢を比較した (図 2)。本研究での女性の割合は、ai-TTP

全体 284 例中 153 例 (54%) であった。海外からの報告では、女性の割合は 60-70%とされているが、本研究では男性が多い傾向があった。ADAMTS13 活性著減例での女性の割合は 195 例中 105 例 (54%) であり、非活性著減例 89 例中 48 例 (54%) と男女比の差は認められなかった。年齢別に男女比を比較すると (図 2 挿入図)、女性の比率は 20 才未満では 48%と男性が優位であるが、20-40 才では 61%、40-60 才では 57%と女性の比率が高かった。しかし、60 才以上になると女性の比率は 50%と男女ほぼ同数であった。

ADAMTS13 活性著減群と非著減群の比較では (表 1)、発症年齢の中央値は著減例 55 才、非著減例 63 才と非著減例が有意に高齢であった。非著減例は全例に腎機能障害、中枢神経症状、発熱を認めるが、活性著減例ではそれぞれ 76%、79%、71%であった。TTP の典型例と考えられる著減例においても、溶血性貧血と血小板減少以外のこれらの 3 徴候の症状は、20%以上の症例で認められないことから、TTP の診断に必須でないことが明らかとなった。さらに、血小板数の中央値は、著減例 1 万/uL に対して、非著減例では 1.9 万/uL と有意に高値であった。ヘモグロビン値は、両者に差は認められなかったが、血清クレアチニンや BUN は活性非著減例において有意に高値であり、非著減例において腎機能障害が高度であることが検査所見でも確認された。最後に興味深いことに、TTP にでの入院期間における短期予後について比較すると、活性著減例で予後が良い傾向が認められた。活性著減例は、一旦寛解となっても再発が多いことが報告されてい

るが、一方で血漿交換療法などの治療によく反応することが知られている。そのため、今回のように短期予後が良好である傾向が認められたと考えられる。

D. 結論

多数例を集積することが困難であると考えられていた ai-TTP 284 例において、ADAMTS13 活性著減例と非著減例の臨床所見の比較検討を行った。その結果、活性著減例では、発症年齢が若く、血小板減少が高度であるが、腎機能障害は軽度であり、短期予後も良好であることが確認された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

論文発表

総説

1. Fujimura Y, Matsumoto M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of the patients with thrombotic microangiopathies across Japan by ADAMTS13 analysis during 1998-2008. *Vox Sanguinis* 4: 174-181, 2009.
2. Zakarija A, Kwaan H-C, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, Yarnold PR, Raisch DW, Winters JL, Raife TJ, Cursio JF, Ha Luu T-H, Richey EA, Fisher M, Ortel TL, Tallman MS, Zheng XL, Matsumoto M, Fujimura Y Bennett CL. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of

clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney International* 112: 520-524, 2009.

3. Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H. Pivotal role of ADAMTS13 function in liver diseases. *Int J Hematol* 91:20-29, 2010.

英文原著

1. Ito N, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M, Izuno T, Sugita M, Ikeda Y. National questionnaire survey of TMA. *Int J Hematol* 90: 328-335, 2009.
2. Watanabe N, Ikeda H, Kume Y, Satoh Y, Takai D, Tejima K, Mashima H, Tomiya T, Nagamine M, Noiri E, Omata M, Fujiwara K, Matsumoto M, Fujimura Y, Yatomi Y. Increased production of ADAMTS13 in hepatic stellate cells leads to enhanced plasma ADAMTS13 activity in rat models of cholestasis and steatohepatitis. *Thromb Haemost* 102: 371-378, 2009.
3. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost* 102: 371-378, 2009.
4. Kobayashi T, Wada H, Usui M, Sakurai H, Matsumoto T, Nobori T, Katayama N, Uemoto S, Ishizashi H,

- Matsumoto M, Fujimura Y, Isaji S. Decreased ADAMTS13 levels in patients with living donor liver transplantation. *Thromb Res* 124: 541-545, 2009.
5. Takemoto Y, Kawata H, Soeda T, Imagawa K, Somekawa S, Takeda Y, Uemura S, Matsumoto M, Fujimura Y, Jo J, Kimura Y, Tabata Y, Saito Y. *Arterioscl Thromb Vas Biol* 29: 857-862, 2009.
 6. Shimizu M, Nomura S, Ishii K, Mohri Y, Umei N, Suzuki S, Matsuo Y, Isonishi A, Matsumoto M, Urase F, Maeda Y, Fujimura Y. The significance of ADAMTS13 in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura complicated by autoimmune hepatitis. *Thromb Haemost* (Letters to the Editor) 101: 599-600, 2009.
 7. Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, Isonishi A, Soejima K, Akiyama N, Tomiyama J, Natori K, Kuranishi Y, Imamura Y, Inoue N, Higasa S, Seike M, Kozuka T, Hara M, H. Wada, Murata M, Ikeda Y, Miyata T, George JN. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol* 144: 742-754, 2009.
 8. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998-2008. *Inter Med* 49: 7-15, 2010.
 9. Kosugi N, Tsurutani Y, Isonishi A, Hori Y, Matsumoto M, Fujimura Y. Influenza A infection triggers thrombotic thrombocytopenic purpura by producing the anti-ADAMTS13 IgG inhibitor. *Intern Med* (in press), 2010.
 10. Okano E, Ko S, Matsumoto M, Fujimura Y, Nakajima Y. ADAMTS13 activity decreases after hepatectomy, reflecting a postoperative liver function. *Hepato-gastroenterology* (in press), 2010.
 11. Sato A, Hoshi Y, Onuma M, Sato R, Tsunematsu Y, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y, Imaizumi M. A 9-month-old infant with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura caused by inhibitory IgG-autoantibody to ADAMTS13. *Pediatr Hemat Oncol* 27:56-61, 2010.
 12. Kato K, Kobayashi C, Katayama Y, Moriyama N, Shiono J, Kudo K, Koide K, Aoki K, Fujisawa K, Okada M, Matsumoto M, Fujimura Y, Tsuchida M. A 42-day-old boy with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* (in press), 2010.

日本語総説

原著

1. 小西康司、吉田克法、多山幸、切畑屋智史、岩下裕一、横田基次、萱島道德、米田龍生、石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 奈良県立医科大学透析部におけるヘパリン起因性血小板減少症(HIT)症例の検討. 奈良県医師会透析部会誌 pp59-63, 2009

総説

1. 植村正人、藤村吉博、福井博. 「消化器病学の進歩-原点から未来への情報発信」III. 複合領域. ワークショップ 3. 多臓器病変を呈する消化器疾患. 重症肝・膵疾患における多臓器不全の病態解析-ADAMTS13を中心に. 第94回日本消化器病学会総会記念誌 pp262-266, 2009.
2. 松本雅則、藤村吉博. 出血性疾患：診断と治療の進歩. II. 検査法の進歩-
3. von Willebrand 因子切断酵素(ADAMTS13). 日本内科学会雑誌 98:36-42, 2009.
3. 藤村吉博、松本雅則、植村正人、杉本充彦、小亀浩市、宮田敏行. 第45回2008年度ベルツ賞受賞論文-2等賞：動脈血栓症の制圧-VWF-GPIb 軸依存性血小板血栓形成を調節するADAMTS13の基礎臨床病態解析-最新医学社 64:132-163. 2009.
4. 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病の病態と治療. 血液・腫瘍科 58:623-630, 2009.
5. 藤村吉博. 新しい診断と治療のABC. 血小板減少症・増加症. 第4章. 血栓性血小板減少性紫斑病：病態・病型分類. 最新医学社 pp121-132.

2009.

6. 松本雅則. 新しい診断と治療のABC. 血小板減少症・増加症. 第4章. 血栓性血小板減少性紫斑病：疫学. 最新医学社 pp114-120. 2009.
7. 藤村吉博. 石西綾美、松本雅則. ADAMTS13の最近の話題. Coagulation & Inflammation 3: 1-9, 2009
8. 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療. 日本医事新報 4435:45-51, 2009.
9. 松本雅則、藤村吉博. 血液疾患診療ハンドブック-診療の手引きと臨床データ集-改訂版. 血栓性血小板減少性紫斑病. 医薬ジャーナル社 pp571-583. 2009.
10. 石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病. 日本脈管学会, 49:359-364. 2009.

学会発表

1. Fujimura Y, Kokame K, Matsumoto M, Isonishi A, Kato S., Hiura H., Miyata T. Identification of 41 Japanese patients with Upshaw-Shulman syndrome, with special reference to its genotype-phenotype analysis. XXII ISTH congress, July 2009 (Boston)
2. Ito N, Wada H., Sugita M, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M, Ikeda Y. National questionnaire survey of TMA XXII ISTH congress, July 2009 (Boston)
3. Fujimura Y, Matsumoto M. Thrombotic thrombocytopenic

- purpura: Results of the patients with thrombotic micro-angiopathies across Japan by ADAMTS13 analysis during 1998-2008. XXth Regional Congress of the ISBT, Asia - Academy program (Hemostasis), November 2009 (Nagoya)
4. Nakagawa T, Moriki T, Yamaguchi Y, Igari A, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M. Multiple Mapping of Peptide Sequences Recognized by Various Monoclonal Anti-ADAMTS13 Antibodies with Functional or Nonfunctional Effects On the Catalytic Activity. 51th ASH Annual Meeting, 2009
 5. Matsumoto M, Isonishi A, Kato S, Ishizashi H, Yagi H, Fujimura Y. Characterization of Two Patient Groups with Acquired Idiopathic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Defined by ADAMTS13 (n=195) and/or Classic Pentad (n=89). 51th ASH Annual Meeting, 2009
 6. 松本雅則、藤村吉博. TTP/HUSの診断とADAMTS13. 第112回日本小児科学会学術集会(於:奈良県文化会館、平成21年4月18日)
 7. 藤村吉博. TMA診断におけるADAMTS13活性測定の意義. 第3回TOKYO SOUTHERN HEMATOLOGICAL SEMINAR特別講演(於:ウエスチンホテル東京、平成21年4月24日)
 8. 松本雅則、松山友美、桑名正隆、石西綾美、藤村吉博. 膠原病TMAにおけるADAMTS13解析と臨床所見との関連. 第32回日本血栓止血学会学術集会(於:北九州国際会議場、平成21年6月5日)
 9. 伊藤尚美、和田英夫、杉田稔、松本雅則、藤村吉博、村田満、池田康夫. TMAの全国アンケート調査における治療に関する報告. 第32回日本血栓止血学会学術集会(於:北九州国際会議場、平成21年6月5日)
 10. 藤村吉博. 止血と血栓の二面性機能を持つVWFの切断酵素ADAMTS13の発見が医療を変えた. 平成21年度奈良県立医科大学同窓会通常総会での特別講演(於: 厳櫃会館、平成21年6月27日)
 11. 藤村吉博. TTP: 病態解析・治療の現状、そしてこれらの問題点. 第14回北海道医師会血液学フォーラムでの特別講演(於: 京王プラザホテル札幌、平成21年7月24日)
 12. 藤村吉博. 血栓と止血の二面性機能を持つVWFの修飾酵素ADAMTS13とその臨床応用. 第10回ADAMTS13研究会での特別講演(於:ベルデ辻甚、平成21年9月17日)
 13. 藤村吉博. TTPの病態解析と治療における最近の知見. 第16回武蔵野小児血液・腫瘍懇話会での特別講演(於:立川グランドホテル、平成21年10月1日)
 14. 濱崎あゆみ、藤原志保、宮家宏定、内場光浩、副島見事、松本雅則、藤村吉博、満屋裕明、米村雄士. ITP寛解12年後に発症した難治性TTPの一例. 第71回日本血液学会学術集会(於:国立京都国際会館、平成21年10月24日)

15. 田口文博、中嶋康博、立川義倫、小鶴三男、石西綾美、松本雅則、藤村吉博。高齢で発症したUpshaw-Schulman症候群(USS)の一例。第71回日本血液学会学術集会(於:国立京都国際会館、平成21年10月24日)
 16. 藤村吉博。Two-side coin機能を持つVWFと同切断酵素ADAMTS13の均衡破綻による微小循環障害。第4回和歌山血液フォーラムでの特別講演(於:アバローム紀の国、平成21年10月31日)
 17. 藤村吉博。TTPの病態解析と治療における最近の知見。第27回静岡県臨床出血凝固研究会での特別講演(於:ホテルシテイオ静岡、平成21年11月7日)
 18. 藤村吉博。妊娠に伴う血小板減少症の考え方と周産期輸血療法。第26回近畿産科麻酔懇話会での特別講演(於:阪急ターミナルスクエア、平成21年11月21日)
 19. 西田幸世、前田美和、辻内智美、門池真弓、原田純子、波賀義正、杉山幸正、宇野雅之、松本雅則、藤村吉博。奈良医大輸血部における血漿分画製剤管理体制の確立。日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会(於:京都市立医科大学、平成21年11月28日)
 20. 藤村吉博。ADAMTS13とそのインヒビター活性の簡易迅速測定法の開発で示されたTTPの治療選択案。第24回Transfusion Medical Conferenceでの特別講演(於:IPC生産性国際交流センター、平成22年1月30日)
 21. 藤村吉博。血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断と治療の新しい展開。旭川血液カンファレンス学術講演会での特別講演(於:旭川グランドホテル、平成22年2月4日)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図1 ADAMTS13活性別の年齢分布

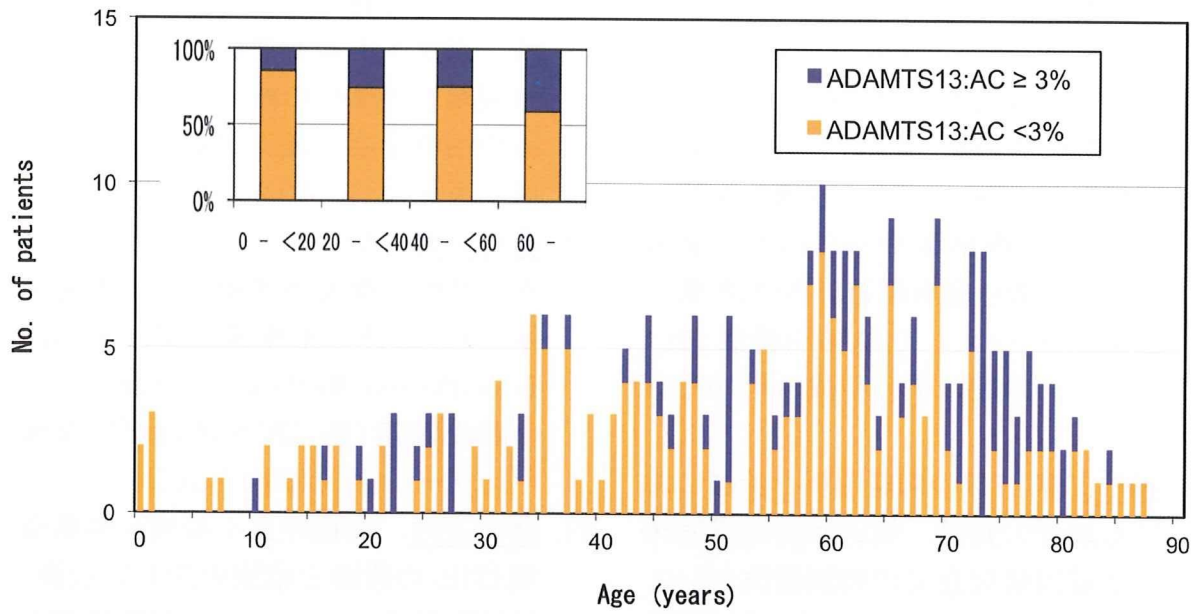


図2 男女別の年齢分布

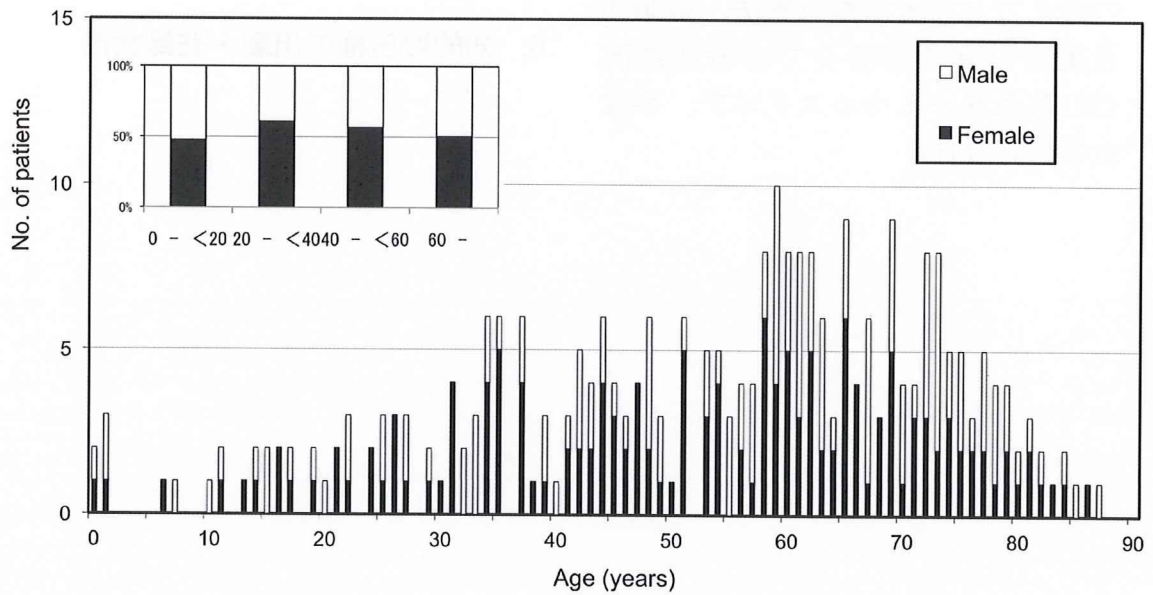


表1 ADAMTS13活性別の臨床的特徴

	Severe deficiency (n=195)	Detectable activity (n=89)	Overall p
ADAMTS13:AC (%)	< 3	3~	
Median age at onset of TTP, years (25, 75 percentile)	55 (37, 65)	63 (48, 73)	< 0.01
Female (%)	54	54	NS
Renal involvement (%)	76	100	< 0.01
CNS involvement (%)	79	100	< 0.01
Fever (≥ 37.0 °C) (%)	71	100	< 0.01
Median platelet count, $10^9/L$ (25, 75 percentile)	10 (7, 16)	19 (10, 44)	< 0.01
Median hemoglobin, g/dl, (25, 75 percentile)	7.6 (6.2, 8.8)	7.6 (6.7, 9.7)	NS
Median serum creatinine, mg/dl (25, 75 percentile)	0.9 (0.7, 1.3)	2.2 (1.0, 3.8)	< 0.01
Median BUN, mg/dl (25, 75 percentile)	23.0 (16.4, 35.6)	53.2 (24.5, 74.8)	< 0.01
Mortality rate in the admission of TTP bout (%)	15	20	NS

NS: not significant difference (≥ 0.05)

Overall p values were calculated by Mann-Whitney U-test or chi-square test.

TMA 患者における VWF propeptide の測定

研究分担者：和田英夫 三重大学大学院医学系研究科
病態解明医学講座 臨床検査医学 准教授
研究協力者：伊藤尚美 三重大学大学院医学系研究科
病態制御医学講座 造血病態内科学

研究要旨

Thrombotic microangiopathy (TMA)の発症原因として、ADAMTS13 以外に血管内皮細胞障害が考えられている。血管内皮細胞障害の指標として von Willebrand factor (VWF) propeptide (VWFpp)を、健常者、TMA 患者、非 TMA 患者において測定した。健常人の VWFpp の中央値は 79.0U/dl であり、95%CI は 38.8U/dl~147.1U/dl であった。患者群の VWFpp{中央値(25%tile~75%tile)}は、ADAMTS13 が著減しない TMA 群 {232.0U/dl (151.0U/dl~497.0U/dl)} で有意に高値であり、続いて ADAMTS13 著明低下する TMA 群、非 TMA 群の順に高値であった。TMA 例では、生存群と比べて死亡群で、VWFpp は有意に高値であった。VWF pp と ADAMTS13 は弱い逆相関を示した。以上、VWFpp は TMA の診断に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

ADAMTS13 測定法の開発により、thrombotic microangiopathy (TMA)の診断は著しく向上したが、ADAMTS13 が低下しない TMA の診断には種々の問題が残っている。von Willebrand factor (VWF) propeptide (VWFpp)は、proVWF の一部として合成され、巨核球の α 顆粒と内皮細胞のワイデル・パラデー小体の中で、成熟した VWF とともに蓄えられていて、様々な病態生理的刺激により、VWF と同時に分泌される。血漿中に分泌された後は、VWFpp は VWF から分離するので、VWF とは独立したマーカーとして評価できる。

今回は、TMA 診断における VWFpp 測定の有用性について検討したので報告する。

B. 研究方法

三重大学医学部附属病院にて 2006 年 2 月から 2009 年 12 月までに ADAMTS13 を測定した患者 88 例を、ADAMTS13 の著明な低下を認める TMA 群(TMA/ADAMTS13 群)：11 例、ADAMTS13 の著明な低下を認めない TMA 群(TMA/other 群)：22 例、非 TMA 群：55 例に分け、健常人 35 例(表 1)を加えて、VWF pp の測定を行った。VWF pp は GTi DIAGNOSTiCs の VWF&Propeptide assay キットを用い、ELISA 法(サンドイッチ法)にて測定した。

表1対象症例

	人数	性別 (男:女)	平均年齢 (最年少~最年長)
TMA/ADAMTS13群	11	6:5	51.9歳 (29歳~68歳)
TMA/other群	22	7:15	39.7歳 (2歳~78歳)
非TMA	55	25:28 (2名不明)	53.7歳 (6歳~85歳)

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認を得て、倫理委員会の指針に従い、個人情報の保護に留意して、患者名は匿名化して行った。

C. 研究結果

各3群における血小板(PLT)、ヘモグロビン(Hb)、LDH値を表2に示す。

表2 各群における血小板、ヘモグロビン、LDH値

		25%tile	中央値	75%tile
Plt	TMA/ADAMTS13	0.65	1.10	3.55
	TMA/other } #1 #2	1.65	3.35	6.10
	非TMA	1.55	4.30	9.90
Hb	TMA/ADAMTS13	6.30	6.30	8.90
	TMA/other } *	5.80	6.80	8.55
	非TMA	6.88	8.30	10.73
LDH	TMA/ADAMTS13	829.3	1113.0	1137.3
	TMA/other } *** **	681.0	1281.5	2825.5
	非TMA	247.8	367.0	692.0

#1: p=0.08 #2: p=0.06 * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

PLTは、TMA/other群、非TMA群と比較し、TMA/ADAMTS13群で低値傾向であった。Hbは、非TMA群と比較し、TMA/other群で有意に低値であった。LDHは、非TMA群と比較し、TMA/ADAMTS13群、TMA/other群で有意に高値であった。

VWFppの中央値は、非TMA群(168.0U/dl)に比較して、全TMA群(231.0U/dl)で、有意に高値であった(図1)。

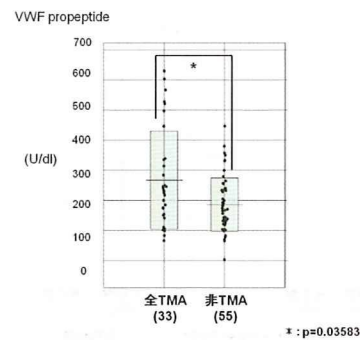


図1 TMA群と非TMA群におけるVWFpp値

健常人群のVWFppの中央値は79.0U/dlで、95%CIは38.8U/dl~147.1U/dlであった。健常人群と比べて、TMA/ADAMTS13群(218.0U/dl)、TMA/other(232.0U/dl)、非TMA群(168.0U/dl)のVWFppは、それぞれ有意に高値でした(図2)。また、非TMA群と比べてTMA/other群で、VWFppは有意に高値でした。

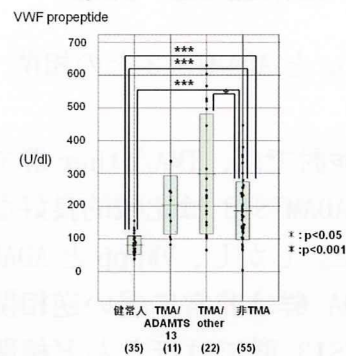


図2 健常人、TMA/ADAMTS13群、TMA/other群、非TMA群におけるVWFpp値

VWFppと予後の関係を検討すると(図3)、全TMA群のVWFpp値は、生存群と比べて死亡群で有意に高値でした。非TMA群では、VWFpp値は両群に明らかな差を認めなかった。

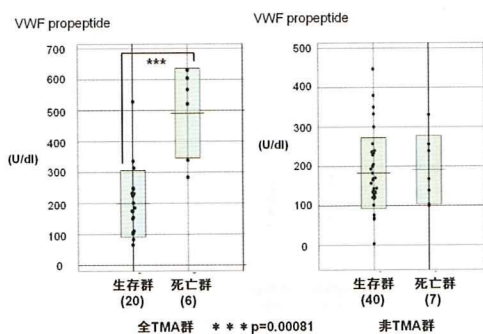


図3 VWFpp と生命予後との関係

VWFpp 値と ADAMTS13 値の相関は、全例の検討では弱い逆相関を示した(図4)。

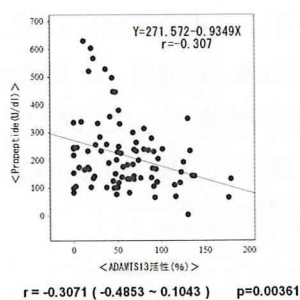


図4 VWFpp と ADAMTS13 との相関

各群での検討では、TMA/other 群では、VWFpp と ADAMTS13 は比較的良好な逆相関を示した。しかし、VWFpp と ADAMTS13 は、非 TMA 群は非常に弱い逆相関を、TMA/ADAMTS13 群ではほとんど相関を示さなかった。

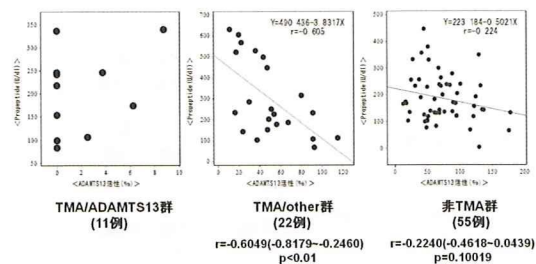


図5 各群における VWFpp と ADAMTS13 との相関

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takamura T, Tanabe M, Onishi K, Yamazato S, Nakamura A, Onoda K, Wada H, Shimpo H, Nobori T, Ito M: Molecular diagnosis of prosthetic valve endocarditis with aorto-right atrial fistula. Int J Cardiol. 2009; 135: e13-5
- 2) Nakai K, Wada H, Nakatani K, Kimikura Y, Matsumoto T, Kobayashi T, Tonomura H, Tono Y, Ohyabu M, Ota S, Yamada Y, Besho Y, Yamada E, Ikejiri M, Abe Y, Nobori T: Usefulness of a diluted prothrombin time for accurately diagnosing antiphospholipid syndrome. Vascular Disease Prevention 2009; 6: 25-29
- 3) Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y, Nishioka J, Maruyama K, Isaji S, Takeda T, Nobori T. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infection in a critical care unit. Shock. 2009; 31: 586-591
- 4) Abe Y, Wada H, Yamada E, Noda M,

- Ikejiri M, Nishioka J, Kobayashi T, Matsumoto T, Masuya M, Isaji S, Usui M, Uemoto S, Katayama N, Nobori T: The Effectiveness of Measuring for Fragmented Red Cells Using an Automated Hematology Analyzer in Patients With Thrombotic Microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15: 257-262
- 5) Nakamura A, Wada H, Sakurai H, Usui M, Matsushima Y, Nishioka J, Isaji S, Nobori T: PCR-Mediated early diagnosis of fungal infections in patients with living-donor liver transplantation transplants. *The Open Infectious Diseases Journal.* 2009; 3: 73-79
- 6) Sudo A, Wada H, Nobori T, Yamada N, Ito M, Niimi R, Hasegawa M, Suzuki K, Uchida A: Cut-off values of D-dimer and soluble fibrin for prediction of deep vein thrombosis after orthopaedic surgery. *Int J Hematol.* 2009; 89: 572-576
- 7) Tanabe M, Nakajima H, Nakamura A, Ito T, Nakamura M, Shimono T, Wada H, Shimpo H, Nobori T, Ito M: Mycotic Aortic Aneurysm Associated with *Legionella anisa*. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 2340-2343
- 8) Kobayashi T, Wada H, Usui M, Sakurai H, Matsumoto T, Nobori T, Katayama N, Uemoto S, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Isaji S: Decreased ADAMTS13 Levels in Patients after Living Donor Liver Transplantation. *Thromb Res.* 2009; 124: 541-5
- 9) Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, Isonishi A, Soejima K, Akiyama N, Tomiyama J, Natori K, Kuranishi Y, Imamura Y, Inoue N, Higasa S, Seike M, Kozuka T, Hara M, Wada H, Murata M, Ikeda Y, Miyata T, George JN: Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol.* 2009; 144: 742-5
- 10) Ito N, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M, Izuno T, Sugita M, Ikeda Y: National questionnaire survey of TMA. *Int J Hematol.* 2009; 90: 328-335
- 11) Hayashi A, Nakatani K, Nishioka J, Sakamoto Y, Jinda S, Wada H, Nobori T: Neurotrophic receptor tyrosine kinase B induces c-fos-associated cell survival. *Int J Mol Med* 2009; 24: 807-11
- 12) Nomura H, Wada H, Mizuno T, Yamashita Y, Saito K, Kitano S, Katayama N, Yamada N, Sugiyama T, Sudo A, Usui M, Isaji S, Nobori T: Elevated Fibrin-Related Markers in Patients with Malignant Diseases Suspected of Having Thrombotic Disorders. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Jul 31. [Epub ahead of print]
- 13) Oh D, Jang MJ, Lee SJ, Chong SY, Kang MS, Wada H: Evaluation of modified non-overt DIC criteria on the prediction of poor outcome in patients with sepsis. *Thromb Res.* 2010 Jan 15. [Epub ahead of print]

- 14) Wada H, Usui M, Sakuragawa N: Hemostatic abnormalities and liver diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Nov;34(8):772-8. Epub 2009 Feb 12
- 15) Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Maruyama I, Yoshioka A; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res.* 2009 Sep 24. [Epub ahead of print]
- 16) Wada H, Hatada T: Hemostatic abnormalities in the acute phase of trauma. *Thromb Res.* 2009 Nov 13. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

シンポジウム

- 1) 松本剛史、和田英夫 : ISTH DIC 診断基準について、学術標準化委員会 (SSC)シンポジウム 2 : DIC 部会「DIC 診断基準作成に向けて」、第 32 回日本血栓止血学会学術集会、H21, 6/4-6/6
- 2) 和田英夫:科学的根拠に基づいた DIC 治療のエキスパートコンセンサス、シンポジウム 4「急性期 DIC 診断基準の検証」、第 37 回日本救急医学会総会、2009 年、10 月 29-31 日 一般演題
- 3) Wada H: Evaluation of non-overt DIC criteria. 55st SSC Scientific Subcommittees, Boston, USA, July 11, 2009
- 4) Suzuki A, Yago H, Wada H, Matsumoto

T, Yamada N, Sudo A, Nobori T: Cut off level of soluble fibrin for diagnosing venous thromboembolism using nanopla R^{SF} , XXIIth ISTH Congress, July 13, 2009 in Boston

5) Wada H, Kawasugi K, Kushimoto S, Tsuyoshi H, Uchiyama T, Seki Y, Okamoto K, Okamura T, Madoiwa S, Gando S:A progress report on the prospective study for the diagnosis of DIC. XXIIth ISTH Congress, July 13, 2009 in Boston

6) Ito N, Wada H, Sugita M, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M, Jilma B: National questionnaire survey of TMA. XXIIth ISTH Congress, July 13, 2009 in Boston

7) Matsumoto T, Wada H, Tuji A, Ota S, Yamada N, Sugiyama T, Ohishi K, Sudo A, Abe Y, Ito N, Nakatani K, Uchiyama A, Suzuki K, Ito M, Katayama N, Nobori T:Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism. XXIIth ISTH Congress, July 16, 2009 in Boston

8) Wada H : Diagnosis of Thrombotic State by Immunoassay Using Several Monoclonal Antibodies . 2009 4thMedical Biotech Forum. Dalian, China, August, 10, 2009

E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許特得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし