

これら両ドメインは第VIII因子活性発現上必須の領域である。第VIII因子の機能の評価においては、従来、第VIII因子凝固活性に対する阻害作用を基盤に評価されていた。血友病Aの臨床的重症度は一般的には第VIII因子凝固活性に相関し、第VIII因子活性が <1 IU/dlを重症、 $1\sim 5$ IU/dlを中等、 >5 IU/dlを軽症と分類されている。しかしながら、重症患者でも臨床的に比較的軽度である患者や、中等～軽症でも重度な出血症状を呈する患者が存在していることが知られている。これは、従来の第VIII因子凝固活性が必ずしもin vivoの凝固機能を反映していないことを示唆するものである。血友病A患者の正確な凝固機能評価は、インヒビターの作用機序を評価するためにも極めて重要である。そこで、今年度の研究においては、近年凝固反応機序として注目されている細胞基盤凝固機序を基本に、トロンビン生成測定法について検討を行った。

B. 研究方法

トロンビン測定のための凝固トリガー試薬には遺伝子組み換え組織因子 (rTF)、エラジン酸 (ELG) を、生成トロンビンの検出にはトロンビン特異的蛍光基質、Z-Gly-Gly-Arg-AMCを用いた。リン脂質 (PL) はフォスファチジルセリン10%、フォスファチジルコリン60%、フォスファチジルエタノラミン30%含有する合成リン脂質を使用した。第VIII因子活性は凝固第一段法によるaPTT法で行った。トロンビン生成測定はHemkerらの方法を基盤に改変した。すなわち、 $20\mu\text{L}$ のトリガー試薬 (TF/PL or ELG) と血漿サンプル $80\mu\text{L}$ を混和 37°C で反応させ、塩化カルシウム溶液、蛍光基質を

添加し、蛍光をリアルタイムにモニタリングした。生成トロンビン量はThrombinoscope社のソフトウエアを使用した。トロンビン生成能の評価はトロンビン生成の波形による定性的解析に加え、lagtime(LT)、内因性トロンビン (ETP)、peak thrombin (PeakTh)、time to peak(ttPeak)などのパラメーターによる定量的解析を行った。

C. 結果

1) 血友病A患者におけるTFトリガーのトロンビン生成(TF-TGT)

正常血漿のTGTパラメーターは LT; 6.3 ± 1.1 min, ETP; $2,771 \pm 1,124$ nM·min, PeakTh; 203 ± 53 nM, and ttPeak; 15.2 ± 2.9 minであった。一方、血友病A患者血漿ではそれぞれ 6.2 ± 1.5 min, 677 ± 403 nM·min, 62.0 ± 16.7 nM, and 26.8 ± 4.4 minで、血友病A群ではいずれも正常群に比しTGTは低下していたが、LTは同等であった。次に、40名の血友病A患者血漿においてTGTパラメーターと第VIII因子活性 (FVIII:C) を比較検討した。FVIII:Cは <0.2 to 17.0 IU/dlの範囲であった。ETP と PeakTh はFVIII:C とある程度相関した($r=0.689$ and 0.628). LTと ttPeakcorrelated はあまり相関しなかった($r=0.220$ and 0.417).

次に、欠乏血漿に段階的に第VIII因子を添加した系で微量FVIII:C と TF-TGTとの相関について検討した。 <1.6 IU/dl では両者に相関は見られなかった。測定限界は 3.2 IU/dlで、TF-TGTは微量の第VIII因子を反映することは困であることが判明した。

2) 血友病A患者におけるELGトリガーTGT (ELG-TGT)

正常血漿のTGTパラメーターはLT; $9.9 \pm$

1.6 min, ETP; $3,197 \pm 545$ nM·min, PeakTh; 425 ± 48 nM, and ttPeak; 13.0 ± 2.4 mで ELG-TGT はTF-TGTより高かったが、微量 FVIII:Cは反映しなかった。

血友病A患者血漿におけるELG-TGT と FVIII:C の相関はETP, PeakTh, and ttPeak のパラメーターがFVIII:Cと相関がみられた ($r=0.645, 0.690, \text{ and } 0.669$, respectively)。

TF-TGTと異なり、LTもFVIII:Cと相関した ($r=0.676$)。微量第VIII因子もELG-TGTは反映し <0.1 IU/dl まで検出が可能であった。ELG-TGTは第VIII因子に高感度に相関したが、LT までFVIII:Cと相関したことは、本方法は細胞基盤機序における初期相を反映せず非生理的であることが示唆された。

3) 血友病A患者におけるTF/ELGトリガー TGT

TFトリガーシステムにおいて、細胞基盤機序における初期相を反映するLTが正常および血友病A患者と同等であったことは、本方法は細胞基盤モデルを良く反映していることが明らかになった。しかしながら、第VIII因子活性との相関は不良で、かつ、低濃度域の感度は低く、TF-TGTが血友病Aの凝固機能評価には不十分であることが判明した。一方、ELG-TGTは高感度で微量な第VIII因子をよく反映していたが、LTもFVIII:Cに相関して変動した。これは、細胞基盤モデルを反映していないと考えられ、TFをトリガーにELGをさらに添加して測定する混合法により同様の検討を行った。

正常血漿におけるTGTパラメーターは 4.5 ± 0.3 min (LT), $3,140 \pm 480$ nM·min (ETP), 370 ± 33 nM (PeakTh), and 8.2 ± 0.9 min (ttPeak)であった。血友病A患者血漿ではそれぞれ 4.6 ± 0.8 min, $1,095 \pm 464$ nM·min,

64.0 ± 14.1 nM, and 27.3 ± 9.8 minであった。この結果は、本混合法ではTF法より測定域が広く、また、TF法と同様にLTは変動がないことが明らかになった。

血友病A患者血漿におけるTGTパラメーターETP, PeakTh, ttPeakとFVIII:C との相関は $r=0.858, 0.857, \text{ and } 0.849$ と高かった。LT は FVIII:Cに全く相関しなかった。混合法には <0.8 IU/dlの微量第VIII因子を反映した。以上の結果より、トロンビン生成は血友病Aの凝固機能を評価する上にきわめて有用な検査と考えられたが、TFのみトリガーとする方法では測定感度が低く実用性に乏しいことが判明した。一方、ELG添加系では正常と血友病間に差がみられないはずのLTが変動したことで第VIII因子活性に高く相関するものの生理的細胞基盤凝固モデルを反映しない欠点が認められた。これらの欠点を補う上、TF/ELG混合法は極めて有用な凝固機能評価法と考えられ、今後、インヒビターの機能評価や抑制機序解析にも応用性が高いと考えられた。

本研究の研究成果は A modified thrombin generation test for investigating very low levels of factor VIII activity in hemophilia A(International Journal of Hematology. 2009;90:576-582) に発表した。

D. 文献

1. 論文発表

[著書]

なし

[原著、総説等]

1) Takeyama M, Nogami K, Okuda M, Shima M. Von Willebrand factor protects the Ca^{2+} -dependent structure of the factor VIII light

chain. British Journal of Haematology
146(5) : 531-537, 2009

2) Takeyama M, Nogami K, Okuda M, Shima M. Identification of a protein S-interactive site within the A2 domain of the factor VIII heavy chain. Thrombosis and Haemostasis
102(4) : 645-655, 2009

3) Nogami K, Nishiya K, Saenko EL, Takeyama M, Ogiwara K, Yoshioka A, Shima M. Identification of plasmin-interactive sites in the light chain of factor VIII responsible for proteolytic cleavage at Lys36. Journal of Biological Chemistry 284(11) : 6934-6945, 2009

4) Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M. A modified thrombin generation test for investigating very low levels of factor VIII activity in hemophilia A. International Journal of Hematology 90 (5) : 576-582, 2009

2. 学会発表

なし

E. 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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
吉岡 章	血友病BのTranslational research—私の血友病診療と研究の軌跡—	日本小児科学会雑誌	113(9)	1365-1372	2009
Tanaka Y, Shinohara Y, Narikawa K, Kumai T, Takakura Y, Sakurai Y, Tanaka I, Shima M, Yoshioka A	Arthroscopic synovectomies combined with reduced weight-bearing using patella tendon-bearing braces were very effective for progressed haemophilic ankle arthropathy in three paediatric patients	Haemophilia	15(3)	833-836	2009
吉岡 章	ISTH Council Meeting (理事会)報告書	2008年国際血栓止血学会 SSC報告書		7-15	2009
吉岡 章	第54回SSC小委員会報告 3:Factor VIII and IX	2008年度国際血栓止血学会SSC報告書		135-149	2009
白幡 聡	血友病Aの疫学と病因	小児看護	32(12)	1564-1571	2009
瀧 正志	血友病に対する補充療法の革新—定期補充療法—	聖マリアンナ医科大学雑誌	37(5)	319-325	2009
山崎 哲、山崎法子、鈴木典子、後藤宏実、高山成伸、瀧 正志	第VIII因子インヒビター測定法4法の特性比較と補正值による評価法の検討	日本検査血液学会雑誌	10(2)	167-173	2009
Takeyama M, Nogami K, Okuda M, Shima M.	Von Willebrand factor protects the Ca ²⁺ -dependent structure of the factor VIII light chain	British Journal of Haematology	146(1)	531-537	2009
Takeyama M, Nogami K, Okuda M, Shima M	Identification of a protein S-interactive site within the A2 domain of the factor VIII heavy chain	Thrombosis and Haemostasis	102(4)	645-655	2009
Nogami K, Nishiya K, Saenko EL, Takeyama M, Ogiwara K, Yoshioka A, Shima M	Identification of plasmin-interactive sites in the light chain of factor VIII responsible for proteolytic cleavage at Lys36	Journal of Biological Chemistry	84(11)	6934-6945	2009
Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M	A modified thrombin generation test for investigating very low levels of factor VIII activity in hemophilia A	International Journal of Hematology	90(5)	576-582	2009

第112回日本小児科学会学術集会
会頭講演

血友病 B の Translational research

—私の血友病診療と研究の軌跡—

奈良県立医科大学学長

吉 岡 章

要 旨

医学における Translational research とは、基礎医学的知識の集積や新知見が、臨床医学における疾患の病因・病態解明や診断・検査そして治療や予防に有機的に受け継がれること、また、その逆に、ある疾患の臨床的観察・所見の解析や正確な診断・適正な治療への要求が新しい基礎医学的理論や方法論を創出させること、と解釈される。この両者が双方向性に、かつ、繰り返し互いに行き来することで、一つの疾患や clinical entity が確立され、患者の care と cure に結びつき、医学・医療の真の発展をもたらすことになる。

血友病は古くて新しい病気であり、人類の歴史の中で幾つかの epoch making な episodes を社会に、また、医学界・医療界に投げかけて来た。我が国の血友病 B と凝固第 IX 因子（以下 FIX と略す）の知見を中心に、私と奈良医大小児科の血友病 B に関する Translational research について解説する。

キーワード：血友病 B，トランスレーショナルリサーチ，第 IX 因子

1. 血友病 B (Christmas 病) の発見

J.C. Otto (1803) の 10 家系の調査報告以来、血友病 (hemophilia) は一つの疾患と考えられて来たが、1952 年、英国の R. Biggs¹⁾らと米国の PM Aggeler²⁾が新しい血友病を独立して診断し、それぞれ Christmas 病(患者名にちなんで)と PTC(plasma thromboplastin component)欠乏症と報告した。その後、国際血栓止血学会 (ISTH) の委員会 (ICTH) によって、従来の古典的血友病は血友病 A、新しいタイプは血友病 B と命名された。

同じ頃、当教室では関節出血を反復する兄弟例が入院した。この兄弟は従来から知られていた血友病患者と遺伝形式や出血症状は全く同様であったが、既知の血友病患者の全血や血漿との混合試験で延長する凝固時間を補正しあったこと、さらに、既知の血友病の凝固障害は正常ヒト BaSO₄吸着血漿の添加で補正されるのに対し、兄弟例は正常ヒト血清の添加で補正されることを独自の方法で証明し、我が国で初の血友病 B の報告となった(吉田邦男ら、1956)³⁾。ここに我が国の血友病に関する近代医学研究の幕が切って落とされた。

2. 凝固第 IX 因子 (FIX) の構造と機能相関

FIX の研究の歴史に沿って稿を進める。

1) FIX の純化

FIX は第 II(プロトロンビン)、VII および X 因子と同様、ビタミン K 依存性に肝細胞で合成される。これら 4 因子は、分子構造上の高い類似性から、各々の純化は極めて困難であったが、1975 年以降、種々の方法により、FIX の高度の純化が可能になった。

著者は、ヒト血漿由来の血友病 B 治療製剤であるプロトロンビン複合体製剤を出発材料として、Heparin-Sepharose affinity chromatography 等による純化を試みた(血漿の約 3,000 倍)(Yoshioka, 1978)⁴⁾。さらに、Fujimura ら (1982)⁵⁾はこれに Preparative disc gel electrophoresis を導入して、我が国では初めて血漿の約 12,000 倍の純化物を得ることに成功した。

2) 抗 FIX ポリクローナル抗体の作製

ヒト FIX の純化の目的の一つは、抗 FIX 抗体の作製であった。血友病 B 患者の中には、同種抗体や異種抗体に対する中和能を有するいわゆる CRM⁺ (Cross-reacting material positive) 病型の存在すること、また、抗 FIX 異種抗体は正常血漿 FIX との間にゲル内沈降線を形成することから、血友病 B 患者の中には第 IX 因子活性 (FIX : C) は極めて低いものの FIX 抗原 (FIX : Ag) を一定量以上保有する、いわゆる FIX 分子異常症の存在することも明らかとなった。

異種抗体の沈降性を利用してロケット免疫電気泳動法やカウンター免疫電気泳動法を用いた FIX 抗原の

表1 英国と日本の血友病B患者の第IX因子活性 (FIX:C) と第IX因子抗原 (FIX:Ag) による分類

	U.K.	Japan
1. Hemophilia B ⁻ FIX:C = FIX:Ag < 1%	9(6)	14(13)
2. Hemophilia B ^R FIX:Ag > FIX:C but lower than normal	12(9)	5(5)
3. Hemophilia B ⁺ FIX:Ag within normal range	3(3)	8(8)
Total	24(18)	27(26)

() 内は家系数

(文献6より引用)

定量が可能となり、血友病Bの分子異常症(B⁺, B^R)が次々と診断されるようになった。しかし、これらの定量法は測定下限が6% (U/dl)程度で、低濃度の測定については不正確~不能であった。

3) 抗FIXモノクローナル抗体の作製

欧米と我が国の幾つかの研究室で抗FIXモノクローナル抗体(以下、Anti-FIX MoAbと略す)が作製された。著者は、1981~1982年に文部省長期在外研究員として英国のWelsh National College of Medicine(後のUniversity of Wales, 次いでCardiff University)の血液学教室(Prof. A.L. Bloom)に留学中に、極めて高力値のAnti-FIX MoAb 3A6抗体の作製に成功した⁶⁾。

4) FIX:Ag測定系の確立と血友病Bの新しい分類

3A6抗体を用いて、血漿FIX:AgのELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay)法を確立し、<1% (U/dl)までの精密定量を可能にした。

本ELISA法を用いて、英国人(24名)と日本人(27名)の血友病BについてFIX:Agを定量し、B⁻とB^R, B⁺の3病型に分類した(表1)。その結果、FIXの蛋白欠如型である真の重症型血友病B(FIX:C<1%, FIX:Ag<1%)の割合は1/3~1/2程度であり、FIX:Agを正常量保有するB⁺型は全血友病Bの1/3弱存在することが判明した⁶⁾。

5) FIXの構造とその活性化

以上の成果を含めて、現在知られているFIXの構造と機能について概説する。

今日、複雑な血液凝固の機序は図1のようにシエマ化される。FIX遺伝子とFIX蛋白のドメイン構成を図2に、FIXの活性化を図3に示した。

3. 第IX因子(血友病B)の分子異常症

従来のFIX:C測定値による重症(<1%), 中等症(1~5%)および軽症(>5%)の分類に加えて、FIX:Ag測定法によって診断可能となったB⁺(B^R)病型患者が産生している異常第IX因子の分子レベルでの解

析に対する興味が強くと持たれるようになった⁷⁾。

1) FIX(血友病B)分子異常症(B_M, B⁺, B^R)

FIX分子異常症については、古くから血友病B_Mという病型の存在することが指摘されていた⁸⁾。B_M病型とは、他の異常FIXの多くが家兎やヒト由来の組織トロンボプラスチンを用いて測定する通常のprothrombin time (PT)には影響を与えないのに対し、ウシ脳トロンボプラスチンを用いた場合にはPTを著しく延長させるという特徴を持つB⁺病型である。

著者らは手始めに、教室で観察中の1症例(FIX Kashihara)と名古屋大学第1内科症例(FIX Nagoya)および新潟大学第1内科症例(FIX Niigata)のB_M病型3症例について検討した。

各患者血漿100mLから前述の3A6抗体によるimmuno-affinity chromatographyで異常FIXを純化し、FXIaまたはRussell's viper venom (RVV)による開裂パターンをSDS-PAGEで観察した。その結果、FIX NagoyaはFXIaによっても全く開裂せず、FIX KashiharaはFXIaで部分的に開裂したが、RVVによっても開裂せず、FIX NiigataはFXIaまたはRVVのいずれによっても正常と全く同様に開裂した⁹⁾。

以上のことから、FIX NagoyaはArg¹⁴⁵-Ala¹⁴⁶近傍の異常が、FIX KashiharaはArg¹⁸⁰-Val¹⁸¹近傍の異常が強く推定されたが、FIX Niigataは上記2か所とは別の異常が考えられた。以上、病型の構造解析の方法論としては完成したが、これには大量の患者血液を要することに加え、純化操作という高い技術が必要なことから、一般化することは困難と考えられた。

2) FIX(血友病B)分子異常症のFXIaによる開裂様式に関する簡易スクリーニング法の開発

著者らは上記の困難を克服するために、2か所の開裂異常に関する比較的簡便な解析法を開発した。これにより、B_M, B⁺, B^R症例について開裂異常のスクリーニングが可能となった¹⁰⁾。本法は、わずか3mlの患者血漿を出発材料に、いったん、BaCl₂で吸着後、溶出したFIXを含む部分純化分画をSDS-PAGEに展開し、

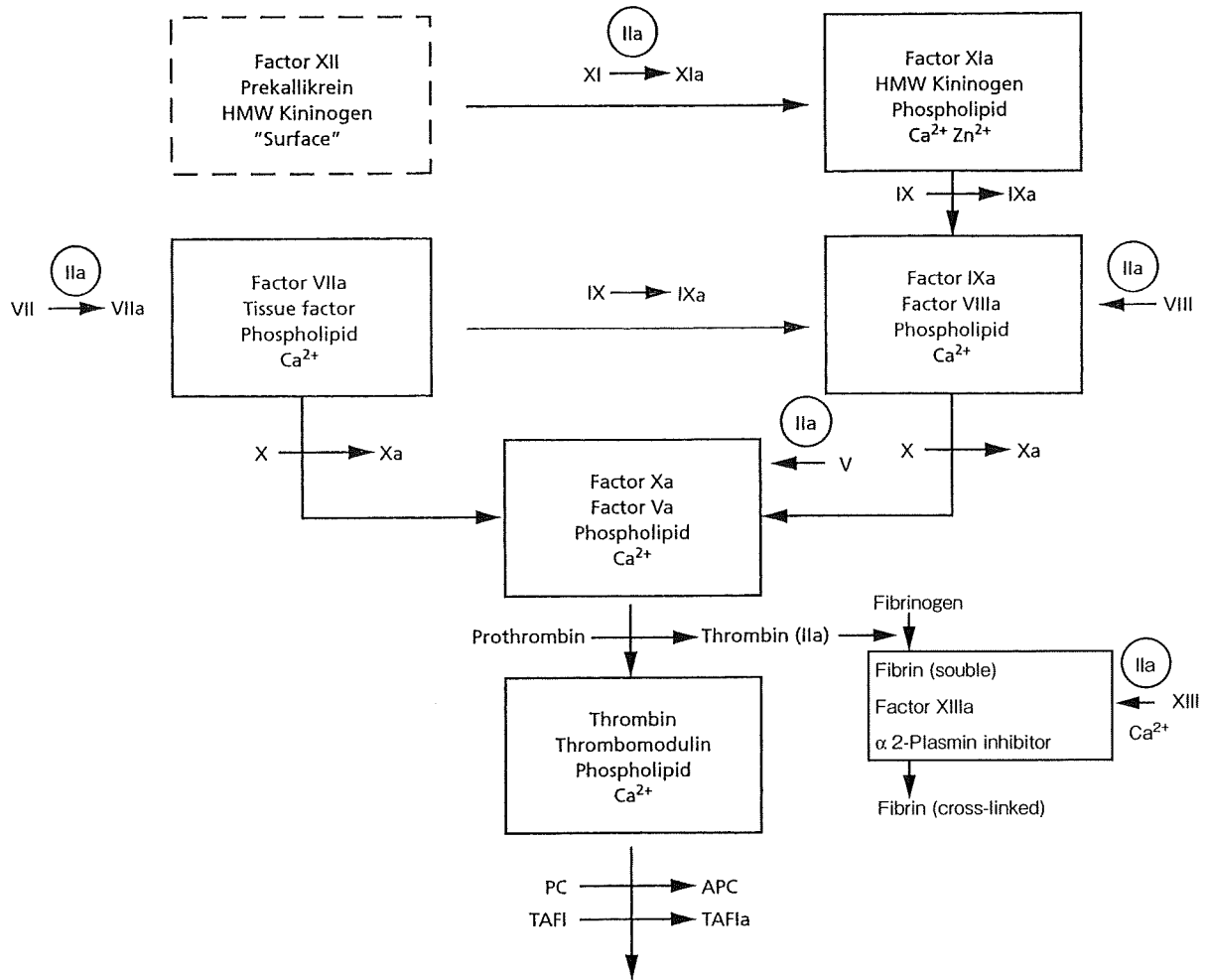


図1 血液凝固機序のシェーマ

接触因子系は凝固系止血への貢献が現時点では明確ではないので破線で囲んである。APC, activated protein C ; PC, protein C ; TAFI, thrombin activable fibrinolysis inhibitor.

Mann KG, Ziedins KB. Overview of hemostasis, In : Lee CA, Berntorp EE and Hoots WK eds. Textbook of Hemophilia. Oxford: Blackwell Publishing, 2005:1-4. を一部改変

3A6MoAb (本抗体のエピトープは catalytic domain と判明した) を用いた Western blot 法で観察するものであった。

既出の FIX Nagoya, FIX Kashihara, FIX Niigata についても、この部分純化系のデータが純化系のそれとまったく同様であることが確認され、加えて、FIX Nagoya II, FIX Kawachinagano, FIX Takatsuki そして FIX Kiryu についても解析が可能であった。この簡易スクリーニング法は、この後、各研究者によって追試され、有用な分析法として各国で使用されるようになった。

3) FIX(血友病B)分子異常症の分子レベルでの解析以上の研究経過から、異常 FIX の分子レベルでの解

析が次の目標となった。純化した異常 FIX について、アミノ酸分析とシーケンス解析を行った。

前述の患者血漿約 100ml から 3A6MoAb を用いた affinity purification によって 100µg オーダーの FIX 純化物を得て、九州大学理学部生物学教室岩永貞昭教授の下へ教員(阪井利幸, 杉本充彦博士)を派遣し、分析した。

分析法の基本プロトコルは、純化 FIX を endopeptidase で分解後、HPLC (high performance liquid chromatography) で展開し、候補異常ペプチドをさらに SP-V8 で分解して再び HPLC にかけて、異常ペプチドについてアミノ酸分析とシーケンスを行うというものである。もちろん、上記蛋白分解酵素でうまく候補ペ

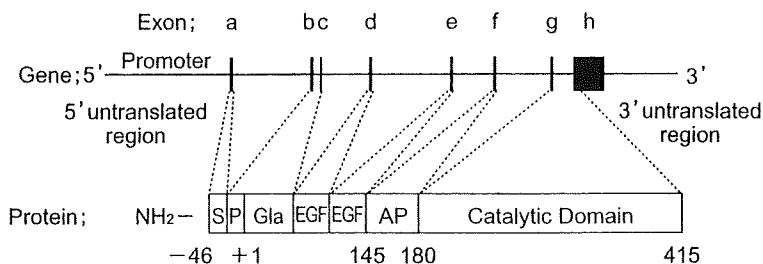


図2 FIX 遺伝子と FIX 蛋白のドメイン構成

S : signal peptide region, P : propeptide region, Gla : γ -carboxyglutamic acid region, EGF : epidermal growth factor like domain, AP : activation peptide

(文献7より引用)

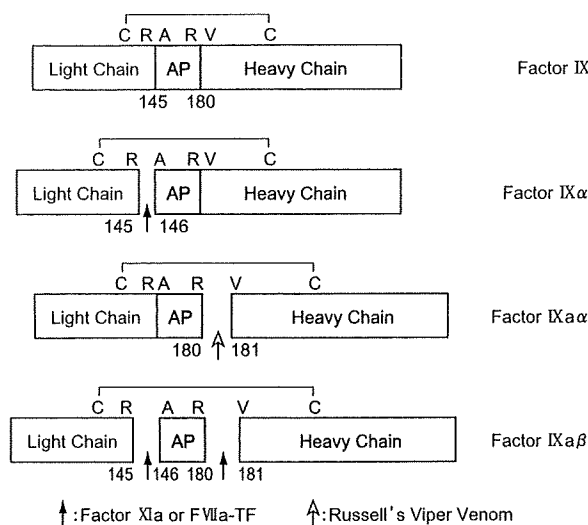


図3 FIX の活性化

FIX は, FIXaあるいはFVIIa/TFにより活性化されて FIXa β となる。FIX α , FIX $\alpha\alpha$ はその中間体である。

C : Cys, R : Arg, A : Ala, V : Val

(文献7より引用)

プタイドが得られない場合は、各種の特異的酵素を用いて検索した。その結果、我々が直接その分析に関与しえた異常FIXは8種となった(表2)^{11)~13)}。

次いで我々は、アミノ酸異常がFIXの構造・機能相関上いかに欠陥をもたらすことになるのかを2次元および3次元の分子モデルを用いて考察した。

以上、アミノ酸シーケンス解析の方法論は確立した。しかし、この方法は大量の患者血漿からFIXを純化するという煩雑な過程と高度な技術を必要とすることから、今後これを一般化することは困難と考えられた。

4) FIX (血友病B) 分子異常症の遺伝子解析

この頃、上記の困難を克服する画期的な発見があった。即ち、FIXのDNAシーケンスがYoshitakeら(1985)¹⁹⁾によって解明され、各々の患者のDNA解析が可能となった。

そこで教室でも手始めに、FIX KashiharaとFIX

Niigataについて患者末梢血白血球から抽出したDNAを材料にFIX DNAシーケンス解析を実施した²⁰⁾。結果は、従来のアミノ酸シーケンスの結果と完全に一致したことから、以後、この新手法で解析することにした。

5) 血友病Bのデータベースの創設

FIXの遺伝子解析が始まり出すと、欧米を中心に急速にデータが蓄積されるようになった。ISTHの科学的標準化委員会(SSC)の第VIII, IX因子小委員会が中心となってHaemophilia B Databaseを創設することになり、日本を含むアジアの責任者として著者が参画した。第1版のデータベースは1990年にNucleic Acids Researchに掲載された²¹⁾。

大きな欠失を除く、小欠失(ヌクレオチド20個未満)、小付加および点変異は計216(ユニークなものとしては115)であった。その後、毎年改訂版を出してきており、第12版によれば、計約2,500、うちユニーク約1,000であり、改定ごとに新規約600症例が登録されている。最も多い遺伝子異常はミスセンスで約2/3を占め、次いでナンセンス変異で、この両者で3/4以上を占める。他はスプライス異常、フレームシフト、大欠失/挿入等々である。本データベースは、この領域の多くの研究者、医師、コメディカルおよび患者にその後も情報を送り続けている(図4)。

4. 新しい第IX因子単独製剤の開発

従来の血友病B治療用製剤は、プール血漿から主としてDEAE-セファロースまたはセファディクスによる吸着と溶出操作によって作製され、第IX因子の他、同程度の第II, VII, X因子とプロテインCやSなどを含有する複合体制剤であった。一方、著者が作製した3A6MoAbは異常FIXのみならず、正常血漿中からFIXを効率よくほぼワンステップで純化しうることから、旧ミドリ十字(現田辺三菱)によって血友病B治療用製剤(GA-1013, 商品名クリスマシンM)として開発された。GA-1013はFIXの単独製剤であり、その

表 2 奈良県立医科大学小児科が解析を行った, または, 解析に関与した血友病 B (FIX) 分子異常症

症例	FIX : C (U/dL)	FIX : Ag (U/dL)	ウシ脳 PT (sec)	FXIa/Ca ²⁺ による開裂	分子異常部位
Kawachinagano ¹¹⁾	< 1	46	35	None	Arg-4Gln
Nagoya ¹²⁾	< 1	105	179	None	Arg145His
Tokyo ¹³⁾	↓	正	↑中等度	Very slow at Arg180Val	Val182Ala
Kashihara ¹⁴⁾	< 1	120	64	Normal at Arg145Ala none at Arg180Val	Val182Phe
Amagasaki ¹⁵⁾	< 1	100	58	Normal at Arg145Ala & at Arg180Val	Gly311Glu
Kiryu ¹⁶⁾	2.5	100	126	Normal at Arg145Ala & at Arg180Val	Val313Asp
Takatsuki ¹⁷⁾	2	120	98	Very slow at Arg145Ala	Gly386Asp
Niigata ¹⁸⁾	1 ~ 4	140	152	Normal at Arg145Ala & at Arg180Val	Ala390Val

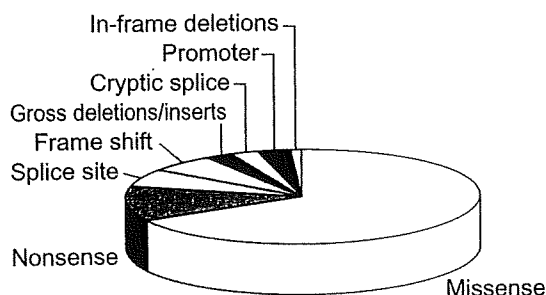


図 4 血友病 B の第 IX 因子遺伝子変異
血友病 B 遺伝子変異データベース (第 12 版) である。ミスセンス変異が約 2/3 を占める。
Green BM : Hemophilia B-molecular basis, In : Lee CA, Berntorp EE and Hoots WK eds, Textbook of Hemophilia. Oxford : Blackwell Publishing, 2005 : 91-96.

純度は従来品に比して 80 倍以上の高度精製品である。

1990 年の 1 年間に血友病 B 25 例 (重症 15 例, 中等症 10 例) に対して GA-1013 を投与し検討したところ, 生体内回収率や血中半減期は従来の複合体製剤とほぼ同一で, 実際の上出血エピソードに対する良好な止血有効率を示した²²⁾。安全性の面でも全く問題がないことから, 1993 年に認可され, 以後, 現時点まで血友病 B の止血管理に広く用いられている。

5. 血友病 B の臨床現場における各種の課題とその克服

1) FIX インヒビターの発生と対応

血友病 B でも反復する FIX 製剤の投与によって, 頻度 (1.5~3%) は低いものの, 抗 FIX 同種抗体 (インヒビター) の産生することが知られている。中和抗体であるインヒビターがいったん産生されると, 以後, 通常の FIX による補充療法が無効となり, 止血管理に難渋することになる (表 3)。FIX インヒビターは, FVIII インヒビターと異なり, しばしばアナフィラキ

シーやアレルギー反応を引き起こすことがあり, その止血管理や対処には極めて大きな困難を伴う。

①抗 FIX 抗体の特性

FIX インヒビター陽性 6 症例について検討した。これらは全て FIX : C を急速かつ progressive に抑制した。その抗体の IgG サブクラスは主として IgG4 であったが, 抗体の産生早期やその力価の高度な時期には IgG1 サブクラスも検出され, それとアレルギー反応との関連が示唆された²³⁾²⁴⁾。

②血友病 B インヒビター症例への対処法の開発

いったん, 抗 FIX 抗体が発生し, アナフィラキシー様反応を示した 3 症例 (うち 1 例はネフローゼ症候群合併) に対し, 減感作療法のプロトコルを開発し, 3 例ともアナフィラキシー様反応は回避され, かつ, その後 FIX 製剤による止血管理が可能となった²⁵⁾。

2) 血友病 B の遺伝カウンセリングと出生前診断

血友病 B は血友病 A と同様 X 連鎖劣性遺伝性疾患であることから, 本人とその家族にとっては遺伝に関わる種々の問題を伴うことになる。著者は 1975 年以降, 日本臨床遺伝学会 (現遺伝カウンセリング学会) 認定の遺伝カウンセラー (医師) および臨床遺伝専門医として血友病遺伝相談, カウンセリングに関与してきた。

①出生前診断

著者は, 日本人類遺伝学会, 日本小児科学会および日本産科婦人科学会のガイドラインに沿って, 1995 年までに計 102 例 (うち血友病 B は 17 例) の血友病出生前診断とカウンセリングを行った。羊水穿刺または胎盤絨毛採取 (CVS) を 17 例に行い, 男性胎児と判明した 10 例について 6 例で胎児採血を行い, そのうち 5 例が血友病と診断された²⁶⁾²⁷⁾。

その後, 遺伝カウンセリング外来は予約制で継続的に実施して来たが, 出生前診断の要望は徐々に減少したことから, 1996 年以降は実施していない。

表3 第VIIIインヒビターと第IX因子インヒビターの比較

	FVIII inhibitor		FIX inhibitor
Incidence	15 ~ 52%	>>	1.5 ~ 3%
IgG subclass	Ig4 (IgG1, 2)		Ig4 (IgG1, 2)
Complications	Few	<<	Many (Anaphylaxis, Membranous nephropathy)
Treatment	FVIII, APCC, rFVIIa		FIX, rFVIIa, (Anti CD-20)
Success rate of ITI	High (70 ~ 80%)	>>	Low (14%)

表4-1 国内の研究指導者・協力者（敬称略）

九州大学 理学部 生物学科 岩永 貞昭 宮田 敏行（現 国立循環器病センター）	神奈川県立こども医療センター 長尾 大
産業医科大学 小児科 白幡 聡	聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 小児科 瀧 正志
大阪市立総合医療センター 産婦人科 松本 雅彦（現 大阪府立大学）	帝京大学 内科 故 安部 英, 木下 忠俊
和歌山県立医科大学 第一解剖学 故 半田 順俊	東京医大 検査医学 藤巻 道男, 福武 勝幸, 新井 盛大（現 ノボノルディスクファーマ）
和歌山県立医科大学 紀北分院 産婦人科 安藤 良弥	筑波大学 産婦人科 是澤 光彦
名古屋大学 血液内科 齋藤 英彦, 神谷 忠, 高松 純樹, 松下 正, 小嶋 哲人, 緒方 完治	自治医科大学 血栓止血センター 松田 道生, 坂田 洋一
名古屋市立大学 産婦人科 鈴森 薫	東京医科歯科大学 難治研 故 大倉 興司
富山医科薬科大学 解剖学 故 松田 健史	日本赤十字社 血漿分画センター 松本 脩三, 伴野 丞計, 脇坂 弘美
新潟大学 第一内科 高橋 芳右	伊勢崎市民病院 小児科 松井 晶

②血友病Bの女児例

現在、我が国では900例の血友病Bが把握されている²⁸⁾。うち、女性血友病Bは6例である。X連鎖劣性遺伝病で女性患者が生まれるのは、①ホモ接合体(通常、父が血友病患者で母が保因者)、②ヘテロ接合体でのextreme lyonization、③ヘテロ接合体でTurner症候群、の3つの場合である。著者はFIX:C15%、FIX:Ag<10%の上記②と推定される血友病Bの1女児例を報告した²⁹⁾。今後、遺伝子解析技術の導入により、女性患者の病因解明が進むものと思われる。

6. 血友病Bの新しい治療法

血友病の治療は、従来の因子製剤による補充療法、すなわちcareの時代から、患者自らが生体内で一定の因子を産生し、必要な止血レベルを維持する真のcure

の時代を目指す方向に動いている。それには、各種ウイルスベクター等を用いた正常遺伝子導入による遺伝子治療と肝移植や肝細胞移植療法の開発が進展することであるが、肝移植を除いて未だ主として実験的なレベルであり、特に我が国では本格的な臨床治験にまでは至っていない。今後の大きな課題である。

7. 終りに

35年余にわたる私の血友病診療と研究の日々の中で、小児科学教室をはじめ、国内外、大学内外の多くの方々の御指導と御協力、御支援をいただきました。ここに心からの感謝の意を表します(表4)。故吉田邦男、吉岡慶一郎、福井弘、A.L. Bloom先生のご霊前にこの講演を捧げます。

表 4-2 海外の研究指導者・協力者 (敬称略)

USA T. Zimmerman (Scripps Res. Inst.) Z. Ruggeri (Scripps Res. Inst.) C. Abildgaard (UC Davis) C. Kasper (LA Orthopedic Hosp.) K. Kurachi (Univ. Michigan) W. Kisiel (Univ. New Mexico) E. Sadlar (Washington Univ.) D. Scandella (American Red Cross) E. Saenko (American Red Cross) D. DiMichele (Cornell Univ.) P. Fay (Univ. Rochester) Canada A. Giles (Queen's Univ.) D. Lillicrap (Queen's Univ.)	U. K. A. Bloom, I. Peake, J. Giddings (Univ. Wales) E. Tuddenham (Royal Free Hosp, Clinical Re. Centre) G. Brownlee (Oxford Univ.) T. Barrowcliffe (NIBSC) Germany H. Brackmann (Univ. Bonn) France D. Meyer (INSERM) J.-P. Girma (INSERM) The Netherlands J. Sixma (Univ. Utrecht) Australia P. Kincaid-Smith (Univ. Melbourne)
--	--

表 4-3 学内の研究指導者・協力者 (敬称略)

第一内科学	齋藤 能彦, 久保 篤史
第三内科学	福井 博, 山尾 純一, 吉川 正英 (寄生虫学)
第一外科学	中島 祥介, 金廣 裕道, 高 濟峯, 大橋 一夫 (東京女子医大)
第二外科学	榊 壽右
整形外科学	高倉 義典, 田中 康仁, 増原 建二, 川崎 則之, 清水 豊信
口腔外科学	桐田 忠昭, 今井裕一郎, 森本 佳成, 杉村 正仁
感染症センター	三笠 桂一, 古西 満, 成田 旦啓 (第二内科)
輸血部	藤村 吉博
周産期医療センター	高橋 幸博
法医学	羽竹 勝彦, 粕田 承吾
第二病理学	故 螺良 義彦, 森本 純司
動物実験施設	久保 薫

文 献

- Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, et al. A condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J* 1952 ; 2 : 1378—1382.
- Aggeler PM, White SG, Glendening MB, et al. Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency : a new disease resembling hemophilia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952 ; 79 : 692—694.
- 吉田邦男, 梅垣健三, 福井 弘, 他. Plasma thromboplastin component 欠乏症による出血性素質. *日血誌* 1956 ; 19 : 511—518.
- Yoshioka A. Studies of human coagulation factor IX. (I) Purification and immunological characterization of factor IX. *J Nara Med Ass* 1978 ; 29 : 129—140.
- Fujimura Y, Sakai T, Matsuyama I, et al. A simultaneous purification of human prothrombin and factor IX. *Blood & Vessel* 1982 ; 13 : 63—71.
- Yoshioka A, Giddings JC, Thomas JE, et al. Immunoassays of factor IX antigen using monoclonal antibodies. *Br J Haematol* 1985 ; 59 : 265—275.
- 中 宏之, 吉岡 章. 血友病 B—第 IX 因子の遺伝子解析—. *Biomedical Perspectives* 1995 ; 4 : 51—57.
- Hougie C, Twomey JJ. Haemophilia B_M : A new type of factor IX deficiency. *Lancet* 1967 ; 1 : 698—700.
- Yoshioka A, Ohkubo Y, Nishimura T, et al. Heterogeneity of factor IX BM. Difference of cleavage sites by factor XIa and Ca²⁺ in factor IX Kashihara, factor IX Nagoya and factor IX Niigata. *Thromb Res* 1986 ; 42 : 595—604.
- Yoshioka A, Sakai T, Yamamoto K, et al. A simple method for analyzing factor IX activation in the patients with hemophilia B variants. *Thromb Haemost* 1987 ; 58 : 705—708.
- Sugimoto M, Miyata T, Kawabata S, et al. Factor

- IX Kawachinagano : impaired function of the Gla-domain caused by attached propeptide region due to substitution of arginine by glutamine at position -4. *Br J Haematol* 1989 ; 72 : 216—221.
- 12) Hamaguchi M, Matsushita T, Tanimoto M, et al. Three distinct point mutations in the factor IX gene of three Japanese CRM + hemophilia B patients (factor IXBM Nagoya 2, factor IX Nagoya 3 and 4). *Thromb Haemost* 1991 ; 65 : 514—520.
- 13) Maekawa H, Sugo T, Yamashita N, et al. Molecular defect in Factor IX Tokyo : Substitution of valine-182 by alanine at position P2' in the second cleavage site by factor XIa resulting in impaired activation. *Biochemistry* 1993 ; 32 : 6146—6151.
- 14) Sakai T, Yoshioka A, Yamamoto K, et al. Blood clotting Factor IX Kashihara : Amino acid substitution of valine-182 by phenylalanine. *J Biochem* 1989 ; 105 : 756—759.
- 15) Miyata T, Sakai T, Sugimoto M, et al. Factor IX Amagasaki : A new mutation in the catalytic domain resulting in the loss of both coagulant and esterase activities. *Biochemistry* 1991 ; 30 : 11286—11291.
- 16) Miyata T, Kuze K, Matsusue T, et al. Factor IX Bm Kiryu : a Val-313-to-Asp substitution in the catalytic domain results in loss of function due to a conformational change of the surface loop : evidence obtained by chimaeric modelling. *Br J Haematol* 1994 ; 88 : 156—165.
- 17) Yoshioka A. Unpublished data
- 18) Sugimoto M, Miyata T, Kawabata S, et al. Blood clotting Factor IX Niigata : Substitution of alanine-390 by valine in the catalytic domain. *J Biochem* 1988 ; 104 : 878—880.
- 19) Yoshitake S, Schach BG, Foster DC, et al. Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B). *Biochemistry* 1985 ; 24 : 3736—3750.
- 20) Nishimura T, Naka H, Kuze K, et al. Missense mutation in Factor IX Kashihara and Factor IX Niigata. *Acta Haematol Jpn* 1990 ; 53 : 1030—1035.
- 21) Giannelli F, Green PM, High KA, et al. Haemophilia B : database of point mutations and short additions and deletions. *Nucl Acids Res* 1990 ; 18 : 4053—4059.
- 22) 福井 弘, 吉田 豊, 遠藤安行, 他. モノクローナル抗体により高度精製したヒト血液凝固第IX因子製剤 (GA-1013) の多施設共同臨床研究. *血栓止血誌* 1991 ; 2 : 302—310.
- 23) Sawamoto Y, Shima M, Yamamoto M, et al. Measurement of anti-factor IX IgG subclasses in haemophilia B patients who developed inhibitors with episodes of allergic reactions to factor IX concentrates. *Thromb Re* 1996 ; 83 : 279—286.
- 24) Yamamoto M, Kamisue S, Sawamoto Y, et al. Factor IX inhibition and epitope localization of factor IX inhibitor antibodies in haemophilia B patients with anaphylactic reactions. *Haemophilia* 1997 ; 3 : 189—193.
- 25) Shibata M, Shima M, Misu H, et al. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 2003 ; 9 : 269—271.
- 26) Yoshioka A, Ohkubo Y, Sakai T, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia BM. *Jpn J Human Genet* 1988 ; 33 : 395—400.
- 27) 田中一郎, 吉岡 章. 血友病の出生前診断. *小児科診療* 1995 ; 58 : 2065—2070.
- 28) 瀧 正志. 血液凝固異常症全国調査—平成17年度報告書. エイズ予防財団, 2006 : 1—28.
- 29) Yoshioka A, Mikami S, Fujimura Y, et al. Haemophilia B⁻ in a girl. *Clin Lab Haematol* 1982 ; 4 : 405—410.

LETTER TO THE EDITOR

Arthroscopic synovectomies combined with reduced weight-bearing using patella tendon-bearing braces were very effective for progressed haemophilic ankle arthropathy in three paediatric patients

Y. TANAKA,* Y. SHINOHARA,* K. NARIKAWA,* T. KUMAI,* Y. TAKAKURA,* Y. SAKURAI,†
I. TANAKA,† M. SHIMA† and A. YOSHIOKA†

Departments of *Orthopaedic Surgery and †Paediatrics, Nara Medical University, Kashihara, Nara, Japan

The major goals of synovectomy for haemophilic arthropathy are considered to be reduction of bleeding and maintenance of joint function [1]. Synovectomy is generally thought to retard, but not halt, the progression of haemophilic arthropathy. It is thus not typically indicated for advanced haemophilic arthropathy. Rodriguez-Merchan [1] stated that the best solution for advanced arthropathy of the ankle is ankle arthrodesis. Although arthrodesis represents the gold standard for progressed ankle arthropathy, we prefer to avoid this option, particularly for paediatric patients. We therefore devised a treatment to reduce weight-bearing using a patella tendon-bearing (PTB) brace after synovectomy. The purpose of the present study was to report the clinical results of this procedure in three paediatric patients.

Arthroscopic synovectomy was performed through anteromedial, anterolateral and posterolateral portals with non-invasive mechanical distraction (Achflex; Smith & Nephew, Tokyo, Japan). A 2.7-mm, 30° arthroscope was used. Full-radius shaves and an electrothermal bipolar vapor system (Mitek, Westwood, MA, USA) were used for synovectomy. Defective cartilage areas were treated using a bone marrow stimulation technique with drilling. Drilling was performed with a 1.8-mm diameter Kirschner wire through anteromedial and anterolateral portals and across the medial malleolus. A below-the-knee cast was applied for 5 days. Immediately after

removing the cast, the PTB brace was applied and range-of-motion exercises were initiated. Use of the PTB brace was continued for 1 year (Fig. 1).

Preoperative factor levels were raised to nearly 100 U dL⁻¹ in all patients. Secondary prophylaxis was performed postoperatively.

Three male paediatric haemophilic patients (11, 5 and 8 years) with progressed ankle arthropathy were treated (Table 1). Case 1 was diagnosed as having moderately severe haemophilia B at 24 months of age, where as case 2 and 3 were diagnosed as severe haemophilia A at 8 and 7 months, respectively. In case 3, an inhibitor was detected for the first time at 15 months (the maximum inhibitor level: 12 Bethesda U mL⁻¹). At the age of seven, immune tolerance induction (ITI) was attempted. Three months after ITI was commenced, the inhibitor disappeared and the recovery rate of factor VIII: C after the administration of factor VIII concentrates was normalized. Contralateral side of the ankle and the other joints were unaffected in all patients. Frequent bleeding was observed in the affected ankle and severe or moderate pain was reported during walking.

The three patients were followed for a mean duration of 30 months (range, 24–40 months). Two patients showed no intra-articular bleeding after treatment (Table 2). The other patient experienced only one episode of bleeding at 18 months after surgery and a cast was applied for one week. No recurrent bleeding occurred thereafter. Clinical results were evaluated using the American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) ankle and hindfoot scale, which includes scores for pain (40 points), function (50 points) and alignment (10 points). Mean AOFAS score improved from 41 points preoperatively to 96 points at follow-up. Dorsiflexion of the all ankles were improved

Correspondence: Yasuhito Tanaka, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Nara Medical University, Kashihara, Nara 634-8522, Japan.

Tel.: +81 74 429 8873; fax: +81 74 425 6449;
e-mail: yatanaka@naramed-u.ac.jp

Accepted after revision 7 January 2009



Fig. 1. A patella tendon-bearing (PTB) brace. The brace was applied for 1 year after arthroscopic synovectomy.

postoperatively. All three patients were able to fully resume school activities, including sports activities, without braces. Case 2 is a hurdler in track-and-field and case 3 is a swimmer in a local swimming club. The case 1 was affected by autism preoperatively. Psychiatric condition has improved and he now plays drums in a band at school.

Radiographic evaluation was performed using weight-bearing anteroposterior and lateral ankle views. Cystic and erosive changes were repaired and narrowing of joint spaces in all ankles improved to nearly normal at follow-up (Figs 2–4). Preoperatively, one ankle was classified as stage 5 and two ankles as stage 4 according to Arnold-Hilgartner classifications [2]. Stages in all ankles improved postoperatively. Pattersson score [3] was 9–10 preoperatively, improving to 4–5 at follow-up (Table 3).

Although arthroscopic synovectomy is an established therapeutic option for haemophilic ankle arthropathy, it is known to not improve existing joint degeneration. Wiedel considered joint deterioration in haemophilic patients with synovitis as inevitable by arthroscopic synovectomy [4]. Patti and Mayo reported that arthropathy progressed in six of nine patients who received arthroscopic synovectomy, including four paediatric patients [5]. Journeycake considered patients with advanced arthropathy characterized by extensive radiographic

Table 1. Patients.

Case	Sex	Side	Age (years)	Follow-up (months)	Type	Severity	Factor VIII or IX activity (%)	Operating time (min)
1	Male	Right	11	40	B	Moderate	2	105
2	Male	Left	5	26	A	Severe	<1	130
3	Male	Left	8	24	A with inhibitor	Severe	<1 (0.6 BU mL ⁻¹)*	75
Mean			8	30			103	103

*Factor VIII inhibitor titre was no detected at the time of immediately before operation.

Table 2. Clinical results.

Case	Bleeding episodes (in past 1 year)		Range of motion (°)				AOFAS scale							
	Preoperative	Postoperative	Preoperative		Postoperative		Preoperative				Postoperative			
			DF	PF	DF	PF	Pain (/40)	Function (/50)	Alignment (/10)	Total (/100)	Pain (/40)	Function (/50)	Alignment (/10)	Total (/100)
1	7	1	-10	70	10	70	0	22	10	32	30	47	10	87
2	9	0	0	30	20	40	10	43	10	63	40	50	10	100
3	20	0	-5	70	30	60	0	22	5	27	40	50	10	100
Mean	12	0	-5	57	20	57	3	29	8	41	37	49	10	96

DF, dorsiflexion; PF, plantar flexion.

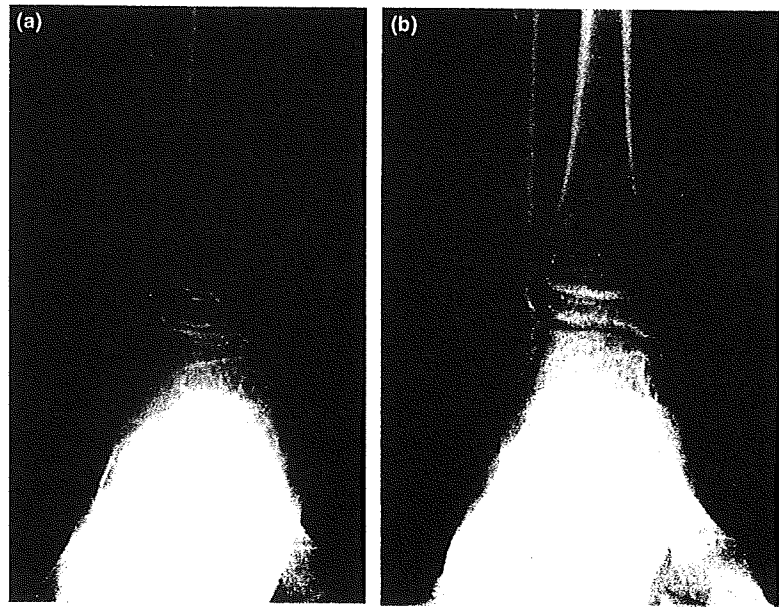


Fig. 2. Case 1, an 11-year-old boy. (a) Preoperative radiography on weight-bearing. (b) Radiography on weight-bearing at 3 years 4 months postoperatively.

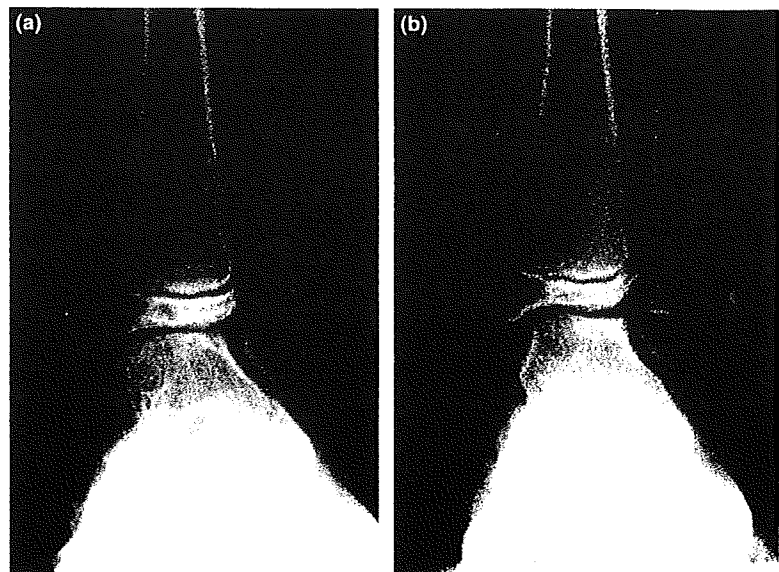


Fig. 3. Case 2, an 8-year-old boy. (a) Preoperative radiography on weight-bearing. (b) Radiography on weight-bearing at 2 years 2 months postoperatively.

changes as ineligible for arthroscopic synovectomy [6]. We thought that a bone marrow-stimulating technique with drilling may work for regeneration of articular cartilage. Arthroscopy is indispensable for evaluating damage to the articular cartilage and identifying adequate portions for drilling.

Furthermore, we thought that reduction of weight-bearing on the ankle may be necessary for regenerating articular cartilage. A properly fitted PTB brace can reportedly reduce load transmission to the hindfoot by 80% [7]. We therefore applied a PTB brace for 1 year postoperatively. The minimum required duration for wearing a PTB brace remains

unclear. At least in our small series, removing the PTB brace after 1 year postoperatively and allowing full activity without the brace resulted in clinical and radiographic improvements.

As very few treatment options are available for severe osteoarthritis of the ankle in children, providing information on this treatment option for paediatric patients is important. Arthroscopic synovectomy combined with a PTB brace improved radiographic stage for progressed haemophilic ankle arthropathy. In particular, the joint space was opened. This method may be indicated before resorting to arthrodesis.

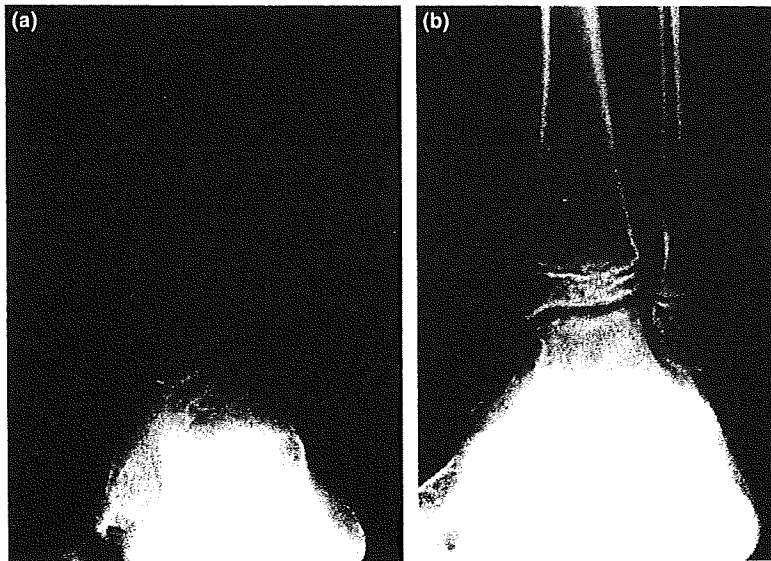


Fig. 4. Case 3, a 5-year-old boy. (a) Pre-operative radiography on weight-bearing. (b) Radiography on weight-bearing at 2 years postoperatively.

Table 3. Radiographic findings.

Case	Radiographic stage (Arnold-Hilgartner)		Radiographic score (Pettersson)	
	Preoperative	Postoperative	Preoperative	Postoperative
1	5	4	9	5
2	4	3	10	5
3	4	3	9	4
Mean	4	3	9	5

Disclosures

The authors stated that they had no interests which might be perceived as posing a conflict or bias.

References

- Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic ankle. *Haemophilia* 2006; 12: 337–44.
- Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg [Am]* 1977; 59: 287–304.
- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop* 1980; 149: 153–9.
- Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy of the knee in hemophilia: 10-to-15 year followup. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 328: 46–53.
- Patti JE, Mayo WE. Arthroscopic synovectomy for recurrent hemarthrosis of the ankle in hemophilia. *Arthroscopy* 1996; 12: 652–6.
- Journeycake JM, Miller KL, Anderson AM, Buchanan GR, Finnegan M. Arthroscopic synovectomy in children and adolescents with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 726–31.
- Taniguchi Y. The load bearing function of patellar tendon bearing brace. On the relation between shaft length and rate of load bearing. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1988; 62: 179–90.

ISTH Council Meeting (理事会) 報告

幹事 吉岡 章

2008年7月4日(金) 18:30-22:40

Klimt Ballroom 3, Vienna Hilton Hotel,

Vienna, Austria

出席者 :

Officers: I. R. Peake(Council Chairman 理事長); F. R. Rosendaal, Secretary/ 次期
Chairman; B. and B. Furie, ISTH2009 会頭;
K. A. Bauer and R. I. Handin, 2009 Congress 副会頭;
G. C. White, (Executive Director 常任理事)

Class Members:

2008: T. W. Barrowcliffe, D. Meyer, A. Yoshioka, (F. R. Rosendaal)

2010: Ph. G. de Groot, D. A. Lane, U. Seligsohn, D. D. Wagner(I. R. Peake)

2012: M. C. Berndt, H. Bounamaux, A. T. Nurden, B. Østerud, P. H. Reistma

Ex Officio, Voting: N. A. Booth, SSC Chairman

Ex Officio, Non- Voting: Y. Ikeda, ISTH 2011 Congress President, G. J. Johnson,
SSC次期Chairman

Guests: Council Member, Class of 2014: N. A. Booth, J. M. Freyssnet, N. S. Key, R.
R. Montgomery, H. ten. Cate:

第58回SSC年次Meeting会長候補—J. F. Schved; R. R. Montgomery ; C. H.
Toh ; P. A. Kyrle. 2008年次SSC Meeting 会長 ; N. A. Kassim, 2010 SSC Meeting
会長、M. Price, ISTH Corporate Relations (企業関係局局長)、C. S. Cole, ISTH 事
務局長、R. C. Clark, ISTH 事務局スタッフ

欠席: G. J. Broze(2008), M. Greaves, JTH Co-Editor

18:30 Dr. Ian Peake(Council Chairman)

開会の辞、Dr. Oscar D. Ratnoff(本ISTHの創設者の1人でRobert P 賞受賞者)の
逝去に対して黙祷、次いで、予め、COIの開示を行った。

Dr. Paul A. Kryle(第54回SSC年次Meeting会長)

1610人(300以上のonsite登録を含む)が参加。うち、1,100人が教育日に登録し
た。彼は発表者及び討論に参加した聴衆に謝辞を述べた。この結果、いつもより会期
が1日長かったけれどもsurplus(余剰金)は約€90,000となった。

彼は以下のことを今後の課題として述べた。

- 1) RTW(round the world)グラントは多くの参加者にはあまり魅力的ではなかった。32名が申請した。潜在的な希望者へもっとよいアプローチはないか？ また、誰が本当に適用されるべきかをもっとよく知る方法はないか？ 一部の国の申請者は Visa 問題でこれに参加することが困難であった。
 - 2) RTW 受賞者への表彰式は大変よかった。
 - 3) CME が要求されており、次回の SSC から準備すべき
 - 4) 今年は1人の参加者が発表する回数の制限はつけなかったが、将来は考慮すべき。
- Dr. Peake(Council Chairman) : 謝辞を述べた。1人の RTW(Reach the World) 受賞者がオーストリアへの入国を拒否された。CME と RTW の宣伝も今後考える。

Dr. Fritz. R. Rosendaal(Secretary/Chairman-elect)

本日の議題を示し、承認を得た。

2007年 Council 報告の承認を求め、認められた。

第38回 SSC 年次 Meeting(2012年) の提案を受けた。

Dr. Cheng Hock Toh と Dr. Tina Dutt が Liverpool(UK)を、Dr. Robert R. Montgomery が Milwaukee(USA)を、そして、Dr. J. F. Schved が Montpellier(France) を提案した。

その後理事会は提案に関して討議し、最終選考を行った。Dr. White は Milwaukee の LOC のメンバーであることから退席した。投票用紙で投票し、C. H. Toh による Liverpool が当選した。

Dr. Henri Bounameaux (第X XI ISTH の会頭) が最終レポートを提出した。いわゆる break even 有料参加者数は 2,260 人であったが、実際の参加者は 6,460 人(全参加者数 7,897 人)であった。帳簿が外部監査人によって監査された。そして、収支残高は \$ 4,296,742.80 で、surplus として残った。

この報告は感謝をもって受理され、理事会は Bounameaux と彼の組織委員会の素晴らしい成功に謝意を表した。

Dr. Bruce Furie(2009年 第X XII ISTH の Co-President が予定回覧済みの予算を報告した。承認。

Dr. Nevine A. Kassim (第56回 SSC Meeting・会長) が2010年会議の進捗状況を報告。彼女は発展途上国・地域の若手研究者に連携することと ISTH Outreach Forum の活動を支援することの2重のゴールを強調した。会議場はさらに広い展示スペースを得るために Semeramis Intercontinental から Grant Hyatt へ変更した。会議のウェブサイトは現在準備中。会議の航空便情報は今回のウィーンの SSC 会議のバッグの中に入れられている。エジプトの製薬企業がこの会議に大いに興味を示している。

ISTH の教育日程の価値を認め、強調する目的で、彼女は SSC 小委員会セッション時間を減少することなしに、企業サテライトシンポを犠牲にすることによって、教育日程を 1.5 日に延長する予定でいる。結果としてホテル代を少し安くする目的でランチとディナーを用意し、参加費を実質減額する予定を述べた。

Dr. Ian R. Peake が ISTH 学会の企業用ガイドラインを示した。SSC 小委員会セッションはこれを適応される。一般論として SSC 期間中の企業によるランチオンセミナーは行わないことで同意された。

Dr. Gil C. White(Excutive Director)が参加者へ支援を保証するために、その会議を宣伝するという試みを提案した。

Dr. Ian R. Peake は理事会を代表して、継続的な SSC Meeting の組織委員会の仕事に感謝すると述べた。

Dr. Yasuo Ikeda (第 X XIII ISTH 会頭)、予め、回覧された進捗状況レポートの要約を述べた。Kyoto ICC が会議場として選ばれた時には 2011 年の学会に間に合うように新しい展示会場が建設されることが予定されていた。しかし、これがダメになった。もう一つ、日本への長い旅程を考えると、参加者数はヨーロッパや北米での学会に比べればより少ないことが予測される。しかし、最近の ISTH 学会への強力な参加意欲とより広い展示会場の要望が日本組織委員会に対してなされた。パシフィコ横浜は一つの選択肢である。このようなことから ICC Kyoto が現在展示場の追加について提案を考えている。

LOC はこの月末には、2 会場のいずれかを選択決定することになっている。もし、会場が変更されるならば、理事会はそれを承認する必要がある。

この報告も承認された。

Dr. Frits R. Rosendaal (次期理事長) 2013 年学会の開催状況は時期尚早のため報告するほどのことはなかった。

Dr. Michael C. Berndt はシドニーの Convention & Exhibithion center の予約は少なくとも 8 年前に必要だったと述べた。

先行期間は地域によって異なるものと考えられる。

Dr. Ian R. Peake (Dr. Sam Schulman 第 X XIV ISTH 会頭に代わって) は 2015 年の Toronto の進捗状況を報告した。Metro Tronto Convethion Center(MTCC)で 2015 年 7 月 11~17 日 (前又は後 1 日はカットされる予定) に開催予定。ホテルはとりあえず

30,100泊分を確保した。ボストンをモデルにしてPCOを決める予定。MCIがすでに提案しているが、未決定。

Dr. Nuala A. Booth はシドニーの8年前の例にならって、Dr. Schulman が MTCC を予約した。

この報告も承認された。

Dr. Ian R. Peake が 20:20 から再開すると宣言した。

Excutive/Nominating 委員会のレポートを口頭で行った。彼にとってこの会議が理事長としての最後となること、そして、前任者 Dr. Ken A. Bauer と Excutive Director の Gil C. White に対して彼らの支援と指示に感謝を述べた。また、事務局へも同様の謝意を表した。

彼の座長としてのフォーカスは outreach であった。Outreach Forum と訪問教授プログラムは Dr. Peake が理事会に対して今後もより拡大し、財政支援を増やすよう希望した。2つの独創的な施策である。

もう一つの結論は ISTH 学会に関する企業ガイドラインの作成であった。これは今後の学会会長にとって大変有用な新規の考え方である。

昨年の Excutive Committee 前の重要な議題は ISTH ガバナンス (管理) と administration (経営) であった。彼はこの目的に特化した ad hoc 小委員会の立ち上げとその Leiden 会議の様子をまとめた。Leiden 小委員会は事務局本部による ISTH 経営の変更を勧告し、その報告書は理事会に回覧されコメントを求めた。

その報告への反応に基づいて、Dr. Peake は理事会承認に向けた改訂版を用意した。それは Leiden 会議後の ISTH の管理と経営に関する理事会提案と ISTH 事務局本部の反応である。

1) Leiden 報告の中で述べられた管理と経営に関する勧告を履行し、理事や役員及び ISTH 事務局スタッフとさらに討議を推進するため、2008~10年の理事長によって ad hoc 委員会が立ち上げられることになる。

2) ad hoc 委員会は、議論の後、Excutive Director を通して、Excutive Sectartry や Excutive Director 及び理事長と仕事を行う常勤の ISTH の上席者 (senior position) を指名することになるであろう。この ISTH 上席者の役割は ad hoc 委員会でさらに定義づけられるが、学会マネジメント (ISTH 学会、SSC 会議や教育) や関連したその他の出版等を含んでいる。

この報告に対する討論と以下の提案がなされた。この規約は以下のことを述べている。

- ・新しい職責の格付けと能力の重要性、及び候補者にふさわしい適正サラリー
- ・Chapel Hill での所在地の提案
- ・以前の ad hoc 委員会 (Bounameaux 委員会) の Excutive Committee (Leiden 会