

切る症例は大変多いものの、5万/ $\mu$ L以下まで低下する症例は少ないと考えられる。一方、Arm 1でクリオプレシピテート、Arm 2でFFPの投与を受けていた症例は、それぞれ78%、69%であり、約3/4の症例では、人工心肺離脱後にフィブリノゲン値が150mg/dL以下に低下していることが分かる。図2Bならびに図2Cに示されるように、Arm 1に割り付けられ、血小板輸血のトリガー値を10万/ $\mu$ Lと高く設定し、フィブリノゲンの補充をクリオプレシピテートで行なった症例では、人工心肺離脱後、血小板数は10万/ $\mu$ L~20万/ $\mu$ Lで維持され、フィブリノゲン値の速やかな上昇がみとめられる症例が多数存在した。また、クリオプレシピテート投与群では速やかなAPTTの改善が認められた(表2)。したがって、血小板輸血ならびにクリオプレシピテート輸血が、血小板数の補正、フィブリノゲンの補充、APTT改善に有効であったことが分かる。しかしながら、表1に示すように、Arm 1において、Arm 2と比較して、明らかな同種赤血球輸血削減効果は認められなかった。

これは、図2Aに示すように今回、全ての手術で、人工心肺離脱後にヘモグロビン値を6g/dL以上に維持できているため、極度な循環不全に陥るような大量急速出血を起した症例がなかったため、血小板数の10万/ $\mu$ L~20万/ $\mu$ Lでの高めの維持や、フィブリノゲン値の速やかな上昇、APTTの改善が効果を発揮するような症例が少なかったことによるものと考えられる。

人工心肺離脱後最低フィブリノゲン値が100mg/dL以下を示す症例で、同種赤血球輸血が多い傾向が認められたが、これは、低フィブリノゲン血症が出血の増悪を来したのか、それとも、フィブリノゲン血症を来すような手術の経過自体が出血の増悪に関係していたのか、今後の更なる検討が必要であると思われる。

今回は、国立循環器病センターで登録された症例の予備的検討であるため、今後、全ての症例、データをあわせた解析を実施し、さらに詳細な検討を加えていく予定である。

## E. 結論

胸部、胸腹部大動脈置換術(再手術を含む)施行患者において、血小板輸血のトリガー値を10万/ $\mu$ Lと高く設定し、フィブリノゲンの補充をクリオプレシピテートで行なった症例では、人工心肺離脱後、血小板数は10万/ $\mu$ L~20万/ $\mu$ Lで維持され、フィブリノゲン値の速やかな上昇、APTTの改善が認められる症例が多数存在した。しかしながら、今回の予備的解析では、これらの介入が同種赤血球輸血削減につながっていなかった。今後、全てのデータの解析によって、さらに詳細な検討を加えていく予定である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 関連する研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Fujii Y, Shibata Y, Miyata S, Inaba S, Asai T, Hoshi Y, Takamatsu J, Takahashi K, Ohto H, Juji T, Sagawa K. Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. *Vox Sang* 97:240-246, 2009
- 2) 宮田茂樹. 小児心臓外科疾患と輸血. 小児輸血療法研究会編、小児輸血マニュアル 宇宙堂八木書店、東京、2009、42-43.

### 2. 学会発表

- 1) 宮田茂樹、阪田敏幸、佐々木啓明、角谷勇実、瀬口周、古田賢二、荻野均. クリオ製剤の調製. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会. 埼玉, 2009
- 2) 宮田茂樹、佐々木啓明、阪田敏幸、角谷勇実、瀬口周、古田賢二、荻野均. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会. 埼玉, 2009
- 3) 宮田茂樹. 体外循環の抗凝固に関する因子、背景について 第35回日本対外循環技術医学会大会. 大阪, 2009

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

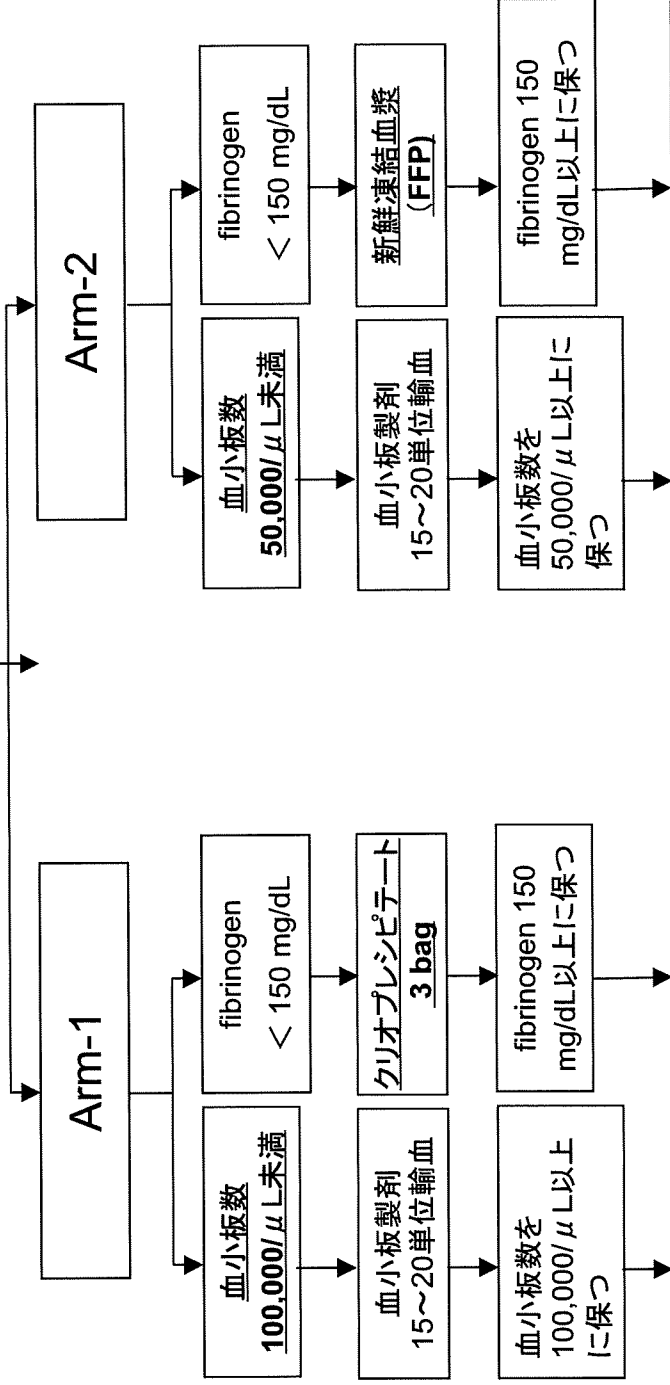
# 図1 ASTRACS Study

## The Study on Appropriate Strategy of Transfusion in Cardiovascular Surgery

症例：胸部・胸腹部大動脈瘤手術（再開心術も含む）

Randomized, controlled trial

術中、CPB離脱直後ならびに離脱後1時間ごとに血小板数、fibrinogen、ヘモグロビンを測定



いずれの輸血strategyが、術中ならびに術後24時間以内の総同種赤血球輸血量、術後止血（CPB離脱後止血時間、ICU入室後24時間のドレーン出血、再開胸止血術）、患者予後に最適であるかを検討する。

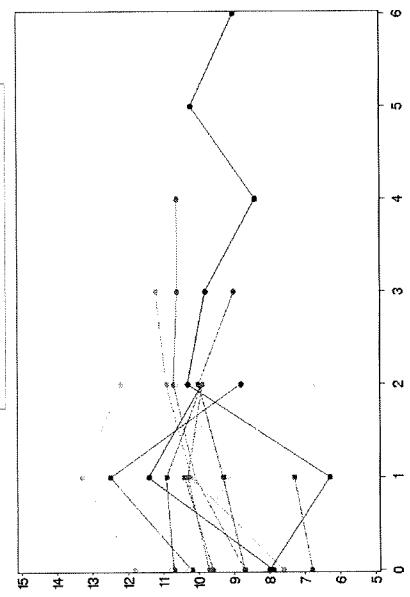
表1. Arm 1, Arm2 それぞれのグループ別症例数

Arm	Group	症例数	同種血輸血単位数			
			赤血球	血小板	新鮮凍結血漿	クリオプレシピテート
Arm 1	Total	18	17.2 ± 8.3			
	クリオ+血小板	13	19.3 ± 8.8	44.2 ± 16.7	10.0 ± 5.2	22.3 ± 9.7
	クリオのみ	1	10	0	16	15
	血小板のみ	4	12.5 ± 3.4	38.8 ± 2.5	4	0
Arm 2	Total	16	14.6 ± 9.7			
	FFP+血小板	3	28.0 ± 10.0	33.3 ± 11.6	14.7 ± 3.1	—
	FFPのみ	8	12.8 ± 8.5	0	8.6 ± 4.5	—
	両方輸血なし	5	9.6 ± 1.7	0	0	—

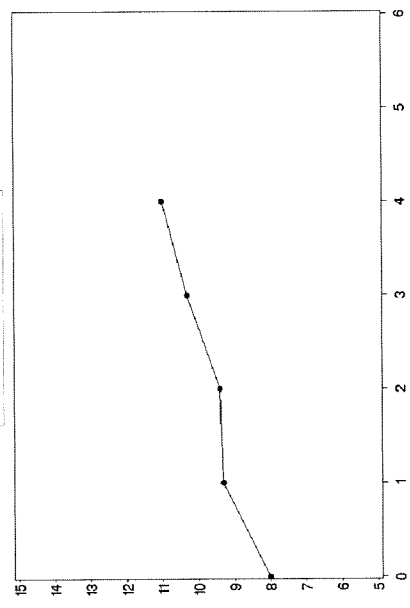
# 図2A 各グループのヘモグロビン値の推移

Arm 1

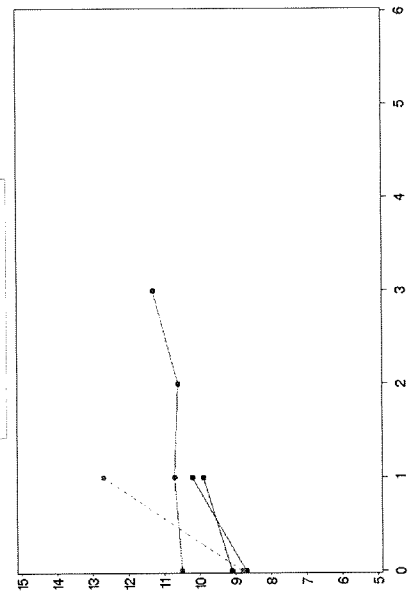
クリオ+血小板



クリオのみ

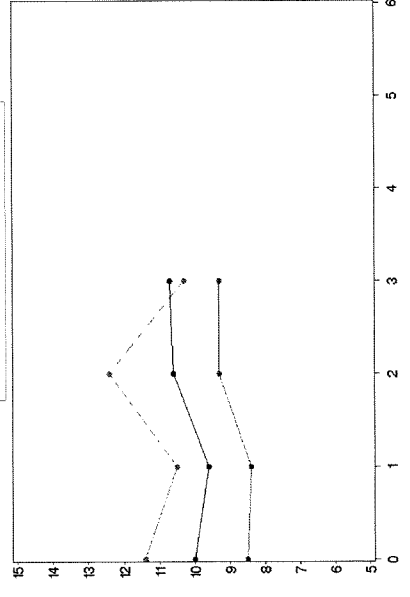


血小板のみ

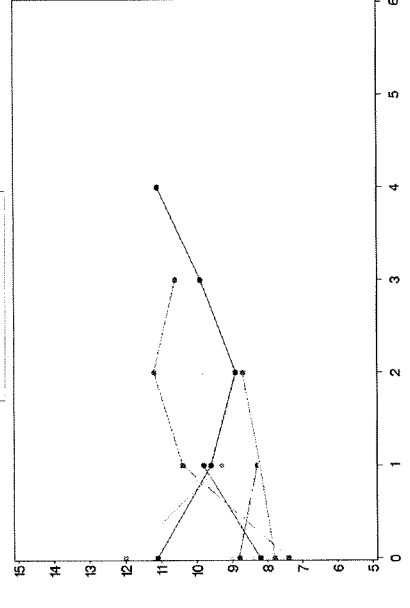


Arm 2

FFP+血小板



FFPのみ



両方輸血なし

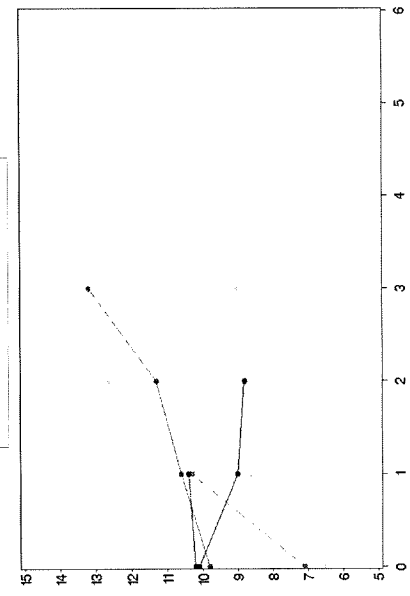


図2B 各グループの血小板数の推移

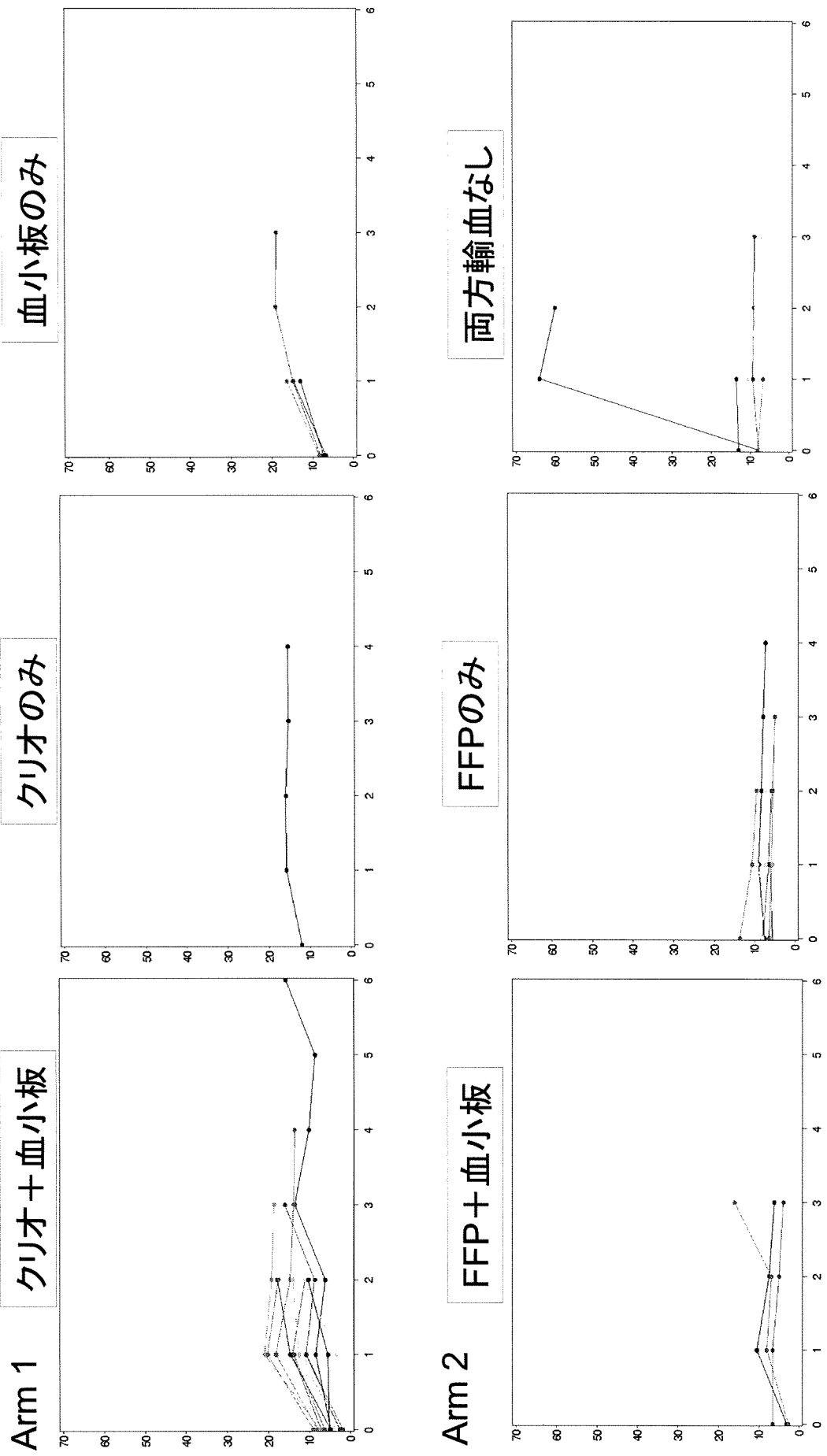


図2C 各グループのフィブリノゲン値の推移

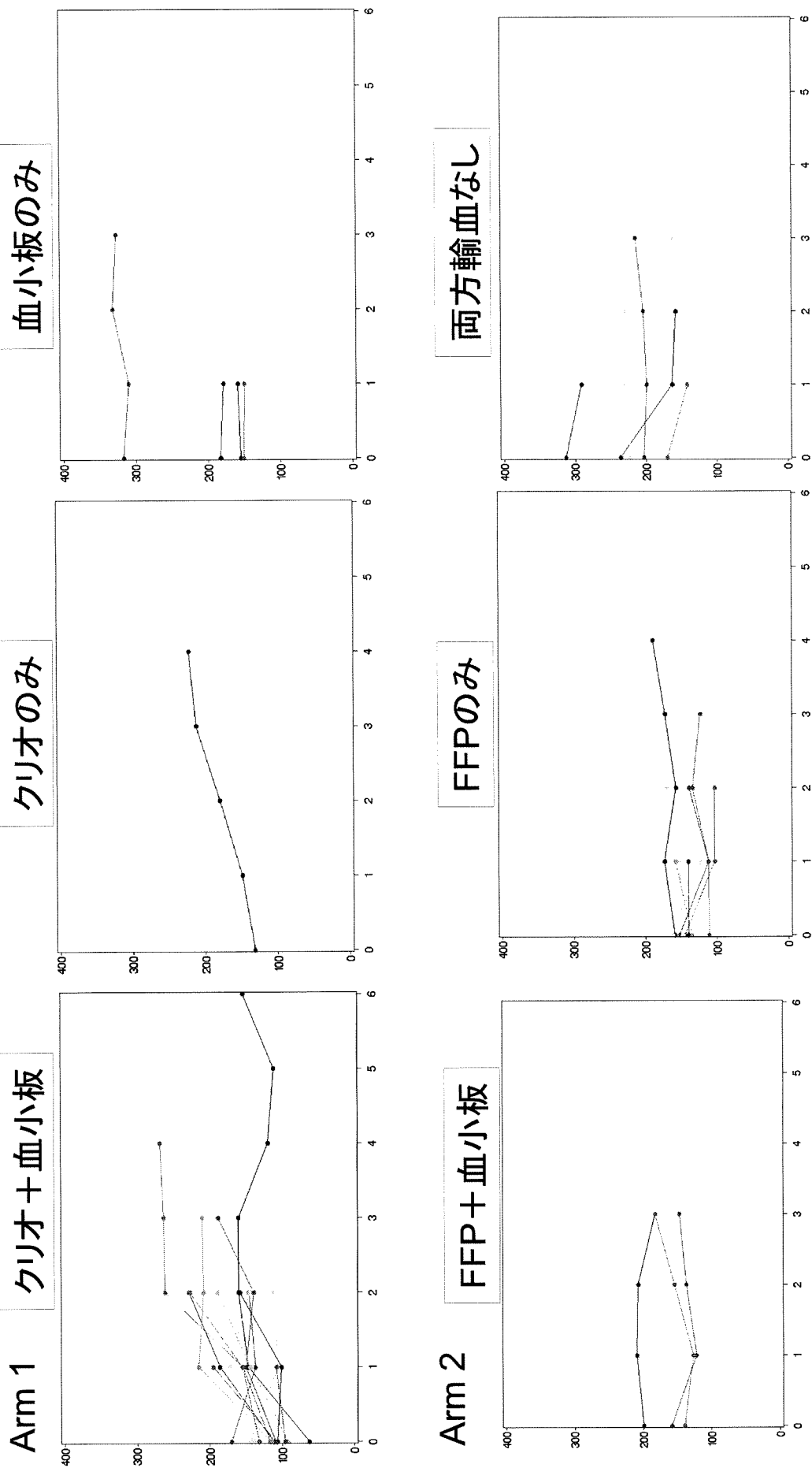


図2D 各グループのAPTT値の推移

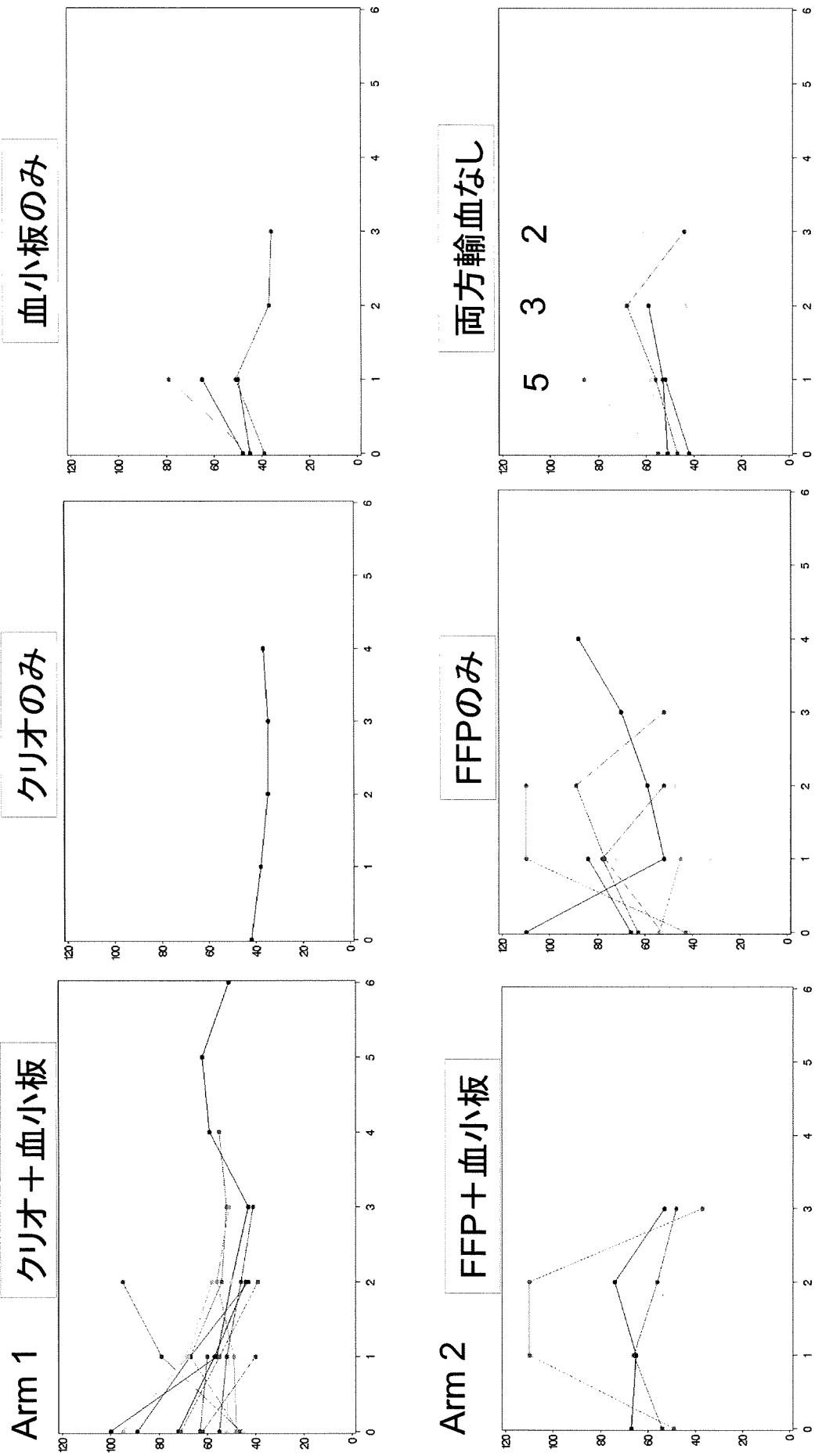


表2. 人工心肺離脱後最低フィブリノゲン値で分類した群の同種輸血単位数

Arm	最低 フィブリノゲン値	症例数	同種輸血単位数			
			赤血球	血小板	新鮮凍結血漿	クリオプレシピテート
Arm 1	Total	18	17.2 ± 8.3			
	100mg/dL 未満	3	24.7 ± 14.7	60.0 ± 10.0	16.0 ± 2.8	30.0 ± 15.0
	100-150mg/dL	11	16.8 ± 6.3	39.5 ± 15.5	9.3 ± 4.9	19.6 ± 6.9
	150mg/dL 以上	4	12.5 ± 3.4	38.8 ± 2.5	4.0	0
Arm 2	Total	16	14.6 ± 9.7			
	100mg/dL 未満	0	—	—	—	—
	100-150mg/dL	10	13.0 ± 8.2	30.0 ± 14.4	9.3 ± 4.8	—
	150mg/dL 以上	6	17.3 ± 12.0	40.0	14.5 ± 3.5	—



厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
分担研究報告書

周産期大量出血における止血治療の試み

研究分担者 板倉 敦夫 埼玉医科大学 教授

研究要旨：産科 DIC に伴う大量出血では、通常の大量出血による凝固障害に加え、消費性凝固障害を合併していることも多く、凝固因子の急速補充が肝要となる。産科 DIC による止血困難な大量出血例 7 例に対して、フィブリノゲン製剤 2-4 g を投与し、その有効性を検討した。7 例とも有効な止血が得られ、FFP/RCC も低下した。

A. 研究目的

単胎経膈分娩時の出血では 90 パーセントが 800mL、帝王切開や多胎では、1500-1600mL と産科では多量出血に遭遇する頻度が高い。さらに他疾患で発生する枯渇性（希釈性）凝固障害に加え、常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、DIC 型後産期出血などの DIC 基礎疾患が大量出血の原疾患となっていることも多いため、消費性凝固障害を伴っている可能性が高く、他領域の大量出血に比べ DIC に陥りやすいと考える。そこで、産科大量出血に伴う産科 DIC の血液凝固検査結果を解析し、さらに産科 DIC に対する乾燥人フィブリノゲン（FIB）投与の有効性と安全性について検討した。

B. 研究方法

1. 産科多量出血例に対して抗DIC治療開始前に血液凝固検査を施行し、推定出血量と凝固系検査の異常値について、DIC基礎疾患（常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、DIC型後産期出血）の有無で分類し、後方視的に解析を行った。

2. 血中フィブリノゲン(Fib.)<80mg/dLの産科DICと診断され、止血困難となった褥婦7例に対して、FIBを2-4g投与し、その有効性と安全性を検討した。また、この薬剤投与に対して患者・家族が、同意するか否かについても検討した。

（倫理面への配慮）

FIB投与に関しては、その適応外投与について、埼玉医科大学病院IRBの認可を受け、患者・家族より署名による同意を受けて施行した。

表1 DIC基礎疾患のない例の凝固系検査

推定出血量	Fib.	APTT	PT%	PTINR
2310	202	36	80	1.17
2600	<70	59.9	41	2.03
2610	<70	54.3	44	1.86
3207	194	30.2	74	1.23
3500	111	35.3	63	1.4
3700	196	32.2	74	1.23
3700	<70	53.7	35	2.31
3980	96	37.3	54	1.6
4000	99	42.8	58	1.5
4000	275	29.6	88	1.33
5000	73	29.6	58	1.6
5320	106	47	60	1.46
7800	<70	79.5	28	2.83
7800	<70	63.8	25	3.12

表2 DIC基礎疾患のある例の凝固系検査

推定出血量	Fib.	APTT	PT%	PTINR
830	97	33.2	57	1.53
1000	72	59.2	54	1.63
1200	<70	60.8	37	1.43
1200	<70	>110	45	1.83
1330	240	27	90	1.01
1500	79	45.6	50	1.67
2000	52	34.3	45	1.88
2000	55	37.1	72.8	1.29
2120	164	34.4	78	1.19
2258	73	59.8	46	1.88
2450	<70	42.3	51	1.69
2450	<70	41.9	40	2.12
2500	<70	43.6	51	1.68
3000	<70	32.2	47	1.77

■ 異常値 ■ FFP適応

### C. 研究結果

1. 産科多量出血例を、臨床的にDIC基礎疾患を合併していない群(14例)とDIC基礎疾患合併群(14例)の出血量と凝固系検査結果の関係を表1,2に示す。

DIC基礎疾患のない群でも、産科出血が2500mL以上となると、高率に産科DICが発症した。推定出血量と凝固系異常値は、相関はないが、厚生労働省「血液製剤の使用指針」DIC時のFFP投与基準値を超えた例は、全例Fib.が基準値を超えていた。

DIC基礎疾患がある群では、出血量が少量でも、FFP投与基準を超えていた。この群での異常は、Fib.欠乏がさらに顕著であり、APTT, PTが投与基準を超える例は2例のみであった。

またFIBを使用したDIC基礎疾患のある群4例、ない群3例の出血量とFFP/RCCの関係をそれぞれ図1, 2に示す。症例ごとの出血量に大きなばらつきがあり、FFP/RCCと推定出血量にも相関は見られなかった。またFIB投与・未投与でも、推定出血量に差は見られなかった。この症例背景の違いにより、FIB投与は輸血総投与量に差を認めなかった。しかし、それぞれ未使用群のFFP/RCCに比べて有意に低下した(表3)。止血効果に対する主治医評価では、7例とも有効と判定され、いずれも副作用は認められなかった。なお、FIB投与に対する説明を行ったところ、全例の患者・家族より同意が得られ、投与を拒否する患者・家族はいなかった。

図1 DIC基礎疾患のない群の推定出血量とFFP/RCC

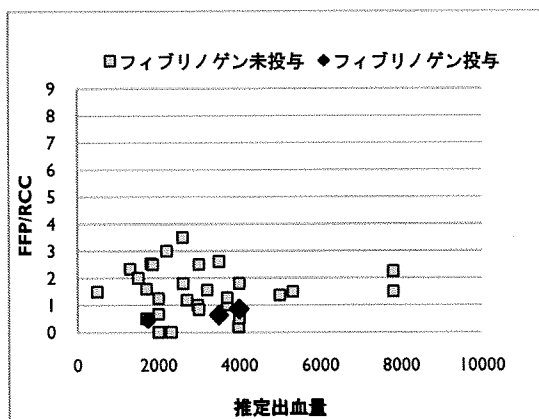


図2 DIC基礎疾患のある群の推定出血量とFFP/RCC

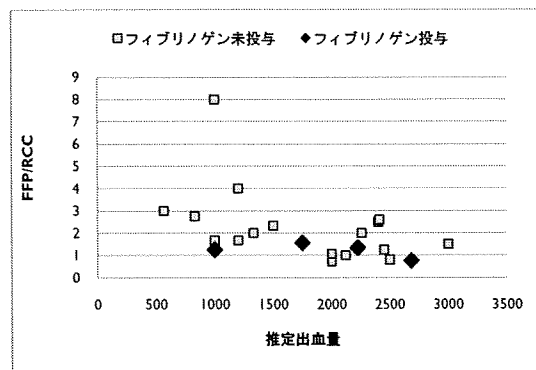


表3 フィブリノゲン投与時のFFP/RCC

	フィブリノゲン		
	非投与	投与	
DIC基礎疾患なし	1.6±0.7	0.75±0.11	$p < 0.01$
DIC基礎疾患あり	2.2±1.6	1.1±0.42	$p < 0.05$

### D. 考察

妊産婦は循環血液量が多く、大部分の血中凝固因子も高値になることが知られているが、DIC基礎疾患がなくても比較的少量の出血で凝固障害に陥ることが示された。この理由としては、多くの例が経膈分娩であり、手術分娩に比べて正確な出血量を測定することが困難であり、推定出血量が過小評価されている可能性もある。しかし枯渇性凝固障害と考える産科DICにも、消費性凝固障害を合併している可能性が高く、実際DIC基礎疾患がなくても、D-dimerが上昇することも多い。この原因としては、胎盤剥離面からの止血のために形成される脱落膜血栓が、局所に豊富に存在するt-PAなどの線溶系因子によって、分解消費されるため、あるいは母体血中に羊水が流入し、肺塞栓を起こさないまでも、子宮筋肉の収縮不良を招いている可能性が考えられているが、詳細は今後の検討を待たねばならない。

いずれにしても、DIC基礎疾患のない産科出血での凝固障害においても、Fib.欠乏が中心であるため、FIB投与による凝固因子の急

速補充が有効と考える。一方DIC基礎疾患のある群では、産科DICが線溶活性型の古典的なDICであるため、PT, APTTの変化より、Fib.の低下が著しく、さらに胎盤娩出後はその原因が除去されることから、治療の中心は凝固因子の補充となり、FIB投与による急速補充が最も適したDICと考える。

実際今回FIB投与を行った7例に関しては、投与開始までの出血量が症例ごとに大きく異なるため、FIB投与による輸血投与量の減少は確認できなかったが、FFP/RCCは有意に減少した。また止血効果に対する主治医判定では全例有効を判定され、この薬剤の効果は臨床医が実感できていると考える。

産科DICに対する治療を行う際に、FFPの投与ではDIC改善に時間がかかるため、その間子宮出血のコントロールがつかないと、病態はさらに悪化し、産婦は危機的な状態に陥る。生命の危険を回避するためには、子宮出血を止血させなければならず、子宮動脈塞栓術や開腹内腸骨動脈結紮術など子宮温存の外科的治療が行われるが、子宮摘出が必要となることも多い。FIB投与を行うことで、母体の救命のみならず、子宮摘出を回避できることも期待される。

## E. 結論

産科DICに伴う大量出血に対するFIB投与は有効と考えられ、妊産婦死亡回避のためにも、妊孕性温存のためにも有用な方法であることが期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

板倉敦夫 癒着胎盤・前置胎盤  
今周産期領域に増えるリスク  
産婦人科の実際 58 : 1949-1956 2009

### 2. 学会発表

板倉敦夫 産科DICに対するフィブリ  
ノゲン製剤投与の試み シンポジウ  
ム 産科領域における輸血ガイドラ  
イン 第57回日本輸血細胞移植学会  
(2009.5.29)

## G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 1. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
分担研究報告書

肝臓切除術、および膵頭十二指腸切除術における術中・術後の止血凝固能に関する研究  
研究分担者 榑野正人 名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科教授

研究要旨

本研究は、術中大量出血の際に起こる凝固障害の本態の解明と、それに対する有効な輸血療法を最大の目標とする。具体的には、術中大量出血をきたすことの多い広範囲肝切除術あるいは膵頭十二指腸切除術において、術中の凝固関連因子および血小板数の推移を詳細に解析し、凝固障害の進行と出血量増減との相関関係について検討する。最終的には術中大量出血時における血液製剤の適切な使用指針を提言することを目標とし、手術による死亡率の改善を実現したいと考えている。

A. 研究の目的

術中大量出血はいまだに周術期死亡の主な原因であり、年間 500 人を超える手術患者が危機的出血に遭遇し、その 3 分の 1 は術中または術直後に死亡している。手術中に凝固障害による大量出血をきたした場合、縫合や圧迫などの外科的手法による止血は無効であり、止血にかかわる諸因子を有効に補充すること以外に止血を達成する方法はない。しかし、そのための適正な血液製剤の使用指針は確立されておらず、血液製剤が実効性なく投与されているのが現状である。本研究は、術中大量出血の際に起こる凝固障害の本態の解明と、それに対する有効な輸血療法の確立を最大の目標とする。具体的に

は、術中大量出血をきたすことの多い広範囲肝切除術あるいは膵頭十二指腸切除術において、術中の凝固関連因子および血小板数の推移を詳細に解析し、凝固障害の進行と出血量増減との相関関係について検討する。最終的には術中大量出血時における血液製剤の適切な使用指針を提言することを目標とし、さらに手術による死亡率の大幅な改善を実現したいと考えている。本研究により、術中大量出血時およびその後の生体内における凝固能の変化を詳細に把握し、止血療法として真に有効な治療指針が示され、大量出血を未然に防ぐことによって患者の予後が大きく改善すると期待されるだけでなく、貴重で高価な血液製剤の非効率的な

使用が是正され、医療財政上に多大な恩恵をもたらすとともに、国民の健康と福祉に大きく貢献できると考えている。

## B. 研究方法

### ①対象患者

#### 選択基準

- (1) 年齢 20 歳以上 性別不問
- (2) 大量肝切除術と膵頭十二指腸切除術をうける患者
- (3) 患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

#### 除外基準

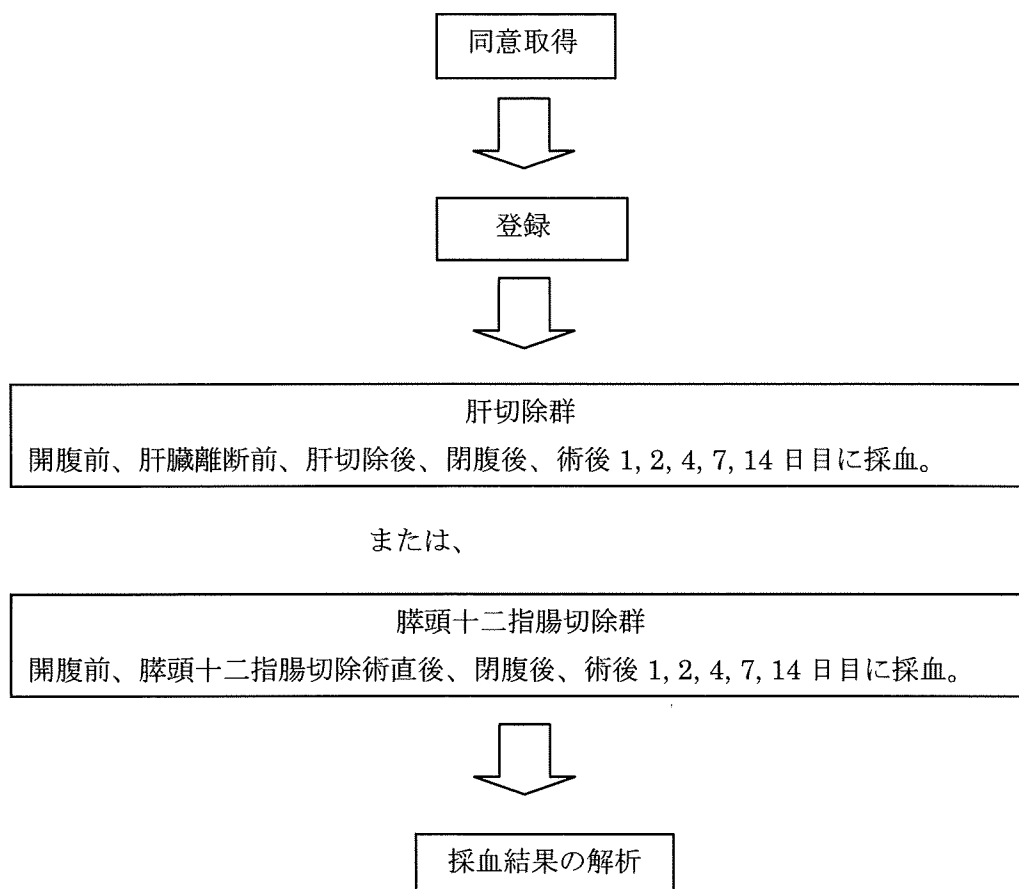
- (1) 患者本人もしくは家族からの同意が得られない患者
- (2) 試験責任医師または試験分担医師が本試験への参加を不適と判断した患者

### ②研究方法

#### (1) 試験の種類 検証的臨床試験

#### (2) 試験のアウトライン

本研究は、広範囲肝切除術あるいは膵頭十二指腸切除術を受ける患者の周術期採血を行うのみであり、このことによる治療目的はない。採血は、手術中は動脈圧モニタリングラインから、術前および術後は静脈穿刺により末梢血を採取する



### ③主要評価項目、副次的評価項目

#### (1) 主要評価項目

術前、術中、術後における血液凝固関連因子の変化（具体的には FDP, D-dimer, フィブリノーゲン, PT, APTT, 血小板, PIC, TAT, ADAMTS13, VII 因子, XIII 因子, フォン・ウイルブランド因子抗原などの凝固関連因子の測定)

#### (2) 副次的評価項目

術中出血量、輸血の有無とその種類、手術時間、肝切除時は総虚血時間、術後合併症の出現頻度、血液生化学検査データの変化、在院日数、在院死亡率

### ④検査項目、検査時期

血算 (Hb, 血小板数)、生化学 (GOT, GPT, 総ビリルビ, ALP,  $\gamma$ GTP)、血液凝固関連因子 (FDP, D-dimer, フィブリノーゲン, PT, APTT, PIC, TAT, ADAMTS13, VII 因子, XIII 因子, フォン・ウイルブランド因子抗原など) を開腹前、肝切除術では肝臓離断前、肝切除後、閉腹後、術後 1, 2, 4, 7, 14 日目に実施する。膵頭十二指腸切除術では開腹前、膵頭十二指腸切除術直後、閉腹後、術後 1, 2, 4, 7, 14 日目に実施する。  
PIC (plasmin- $\alpha$ 2 plasmin inhibitor complex)  
TAT (thrombin-antithrombin III complex)  
ADAMTS 13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13)

### ⑤中止基準

- (1) 患者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- (2) 試験全体が中止された場合

- (3) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

### ⑥実施施設数、目標症例数、当院実施予定症例数

実施施設数：1 施設 (名古屋大学医学部附属病院)

目標症例：広範囲肝切除術 40 例、膵頭十二指腸切除術 40 例 合計 80 例

当院実施予定症例数：広範囲肝切除術 年 40 例、膵頭十二指腸切除術 年 30 例

### ⑦倫理的事項

(1) 患者に説明し同意を得る方法  
倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る

(2) 個人情報の保護  
全て匿名化する。

(3) 安全性、不利益への配慮  
診療上採血を行う際に、14.5ml を研究用に用いるため、研究のために採血を行うことはない。少量の採血を行うだけで、これにより血圧の低下、貧血の進行はない。

(4) ヘルシンキ宣言及び倫理指針の遵守

本研究は、最新のヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する

### ⑧補償

研究参加により健康被害はない。

### C. 研究結果

過去2年間（2008年1月1日から2009年12月31日）の名古屋大学腫瘍外科における胆道癌肝切除症例は147例であった。平均出血量は $1782 \pm 1204$ ml。平均手術時間は $574 \pm 133$ 分。2000ml以上の大量出血症例は42件（28.6%）であった。

そのうち輸血なし、同種血輸血、自己血輸血を施行した割合は、輸血なし21.8%、自己血輸血施行49.7%、同種輸血28.6%であった。輸血なしと自己血輸血で約70%を占めていた。（図1）

出血量別手術件数は、1000ml未満36件、1000ml以上2000ml未満69件、2000ml以上3000ml未満24件、3000ml以上4000ml未満10件、4000ml以上5000ml未満4件、5000ml以上4件であった。（図2）

出血量別手術件数の割合は、1000ml未満24%、1000ml以上2000ml未満47%、2000ml以上3000ml未満16%、3000ml以上4000ml未満7%、4000ml以上5000ml未満3%、5000ml以上3%であった。（図3）

MAP使用量は、1000ml未満0.2単位、1000ml以上2000ml未満0.7単位、2000ml以上3000ml未満2.1単位、3000ml以上4000ml未満3.6単位、4000ml以上5000ml未満3.5単位、5000ml以上13単位であった。（図4）

FFP使用量は、1000ml未満0単位、1000ml以上2000ml未満0.6単位、2000ml以上3000ml未満3.5単位、3000ml以上4000ml未満5.5単位、4000ml以上5000ml未満8.8単位、5000ml以上16.7単位であった。

（図5）

血小板使用量は、1000ml未満0単位、1000ml以上2000ml未満0単位、2000ml以上3000ml未満0単位、3000ml以上4000ml未満0単位、4000ml以上5000ml未満12.5単位、5000ml以上10単位であった。

（図6）

手術関連死亡症例数は3例（2%）に認めた。症例1は74歳、女性。胆嚢癌に対して右3区域切除+尾状葉切除+膵頭十二指腸切除施行。手術時間625分、出血量3066ml、術中の自己血使用量0単位、MAP使用量2単位、FFP使用量5単位、血小板0単位であった。

死因はNOMI（Non-occlusive mesenteric ischemia）非閉塞性腸管虚血症であった。症例2は59歳、男性。肝内胆管癌に対して、右葉切除+尾状葉切除+下大静脈合併切除施行。手術時間624分、出血量4064ml、術中の自己血使用量4単位、MAP使用量0単位、FFP使用量0単位、血小板10単位であった。死因は、肝不全であった。

症例3は77歳、女性。胆嚢癌に対して右葉切除+尾状葉切除+膵頭十二指腸切除+門脈合併切除施行。

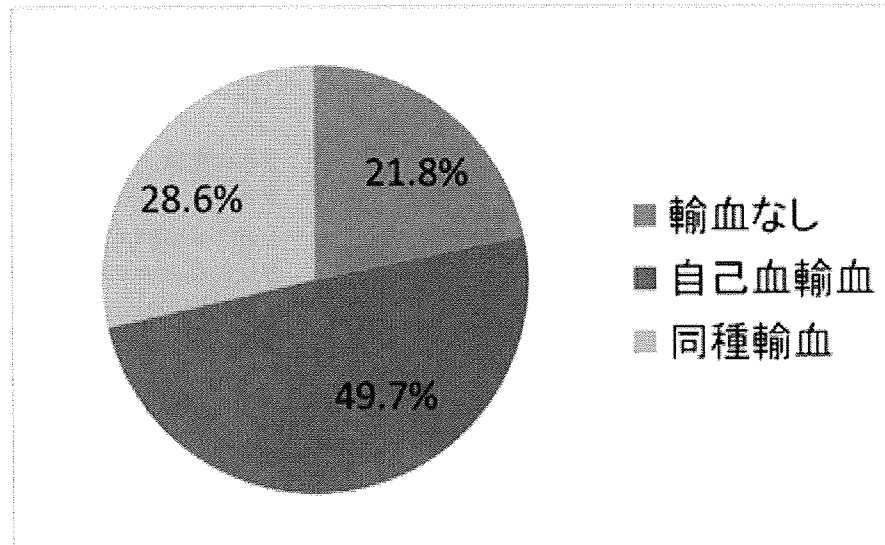
手術時間791分、出血量8502ml、術中の自己血使用量0単位、MAP使用量22単位、FFP使用量30単位、血小板20単位であった。死因は、門脈血栓であった。

今後、大量肝切除の術中と術後の凝固・線溶系の詳細な変動を前述した研究方法に従って行う。

D. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む） なし

図 1

## 同種輸血・自己血輸血の割合



輸血なしと自己血輸血で約70%を占める

図 2

## 出血量別手術件数(1)

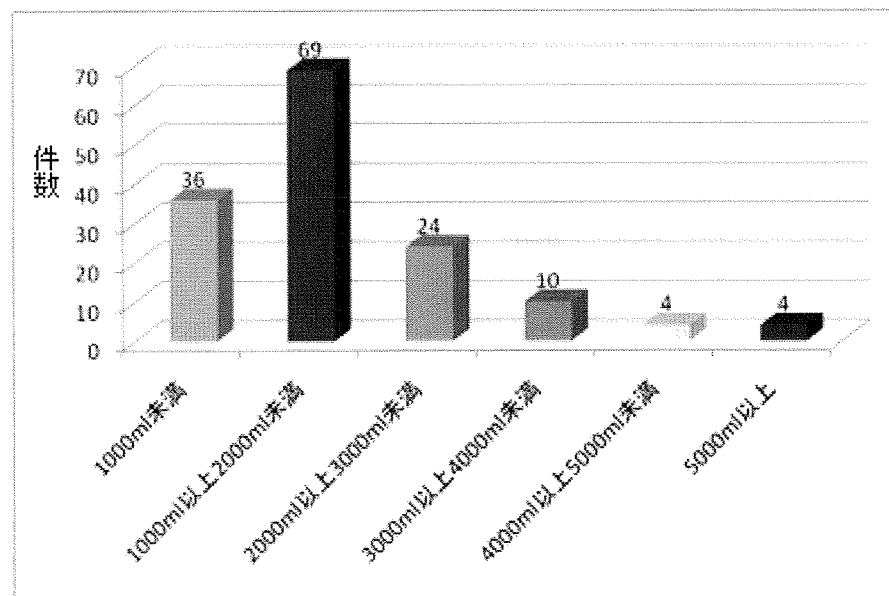
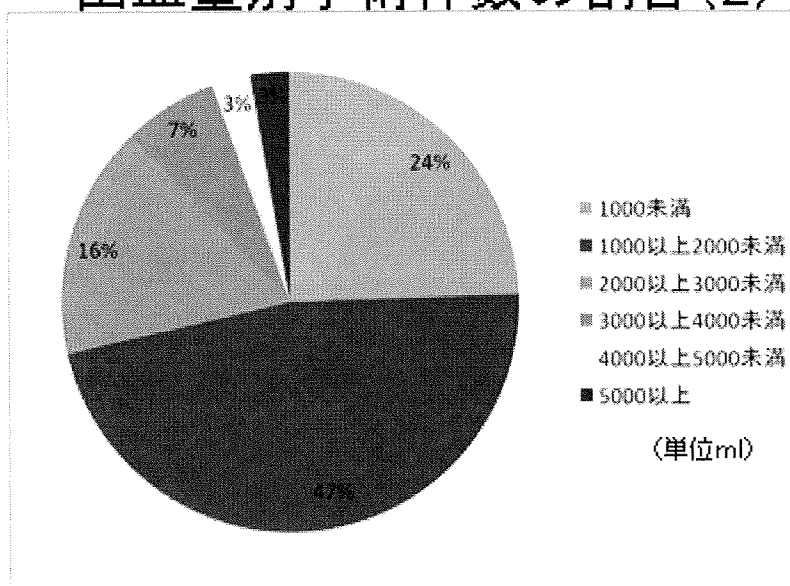




図 3

### 出血量別手術件数の割合(2)



2000ml未満が70%以上を占める

図 4

### 平均同種MAP使用量

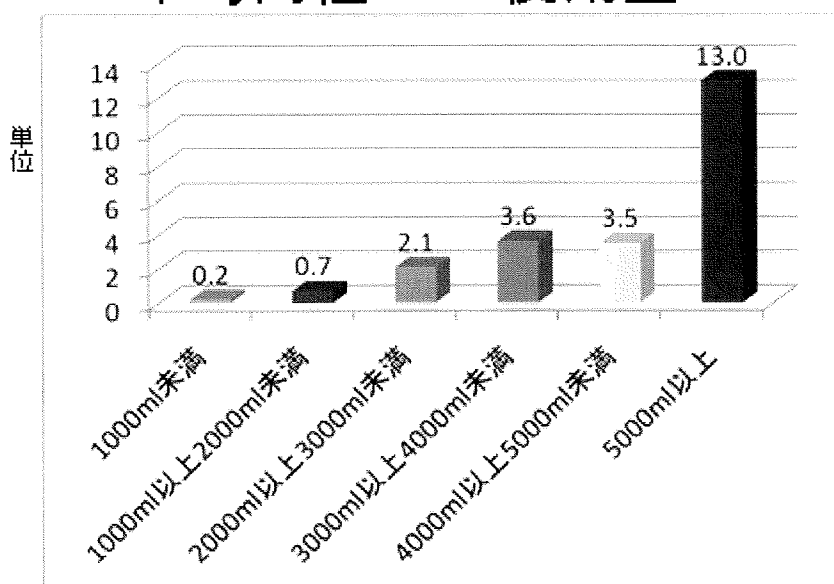


图 5 平均同種FFP使用量

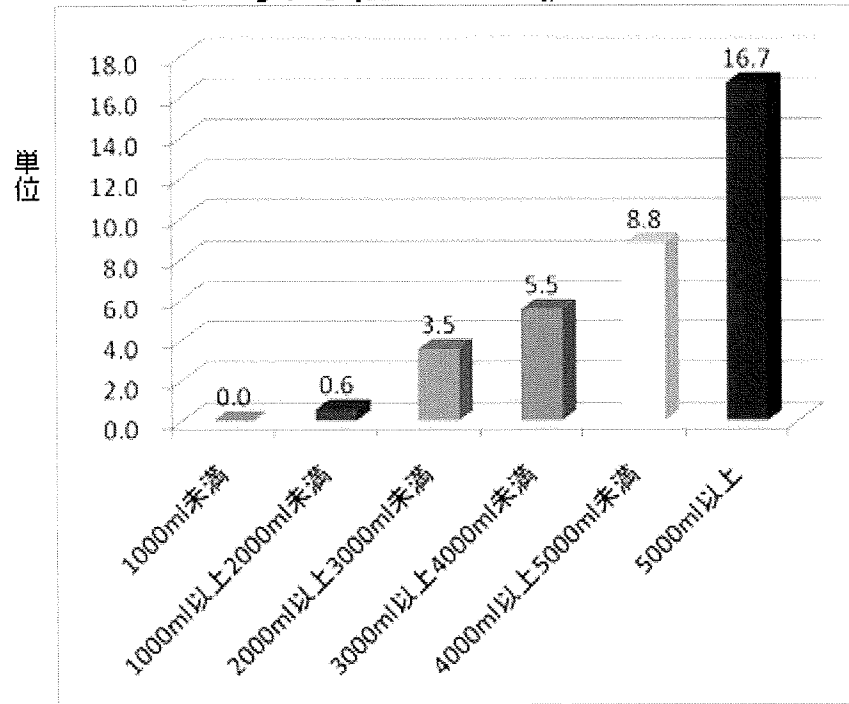
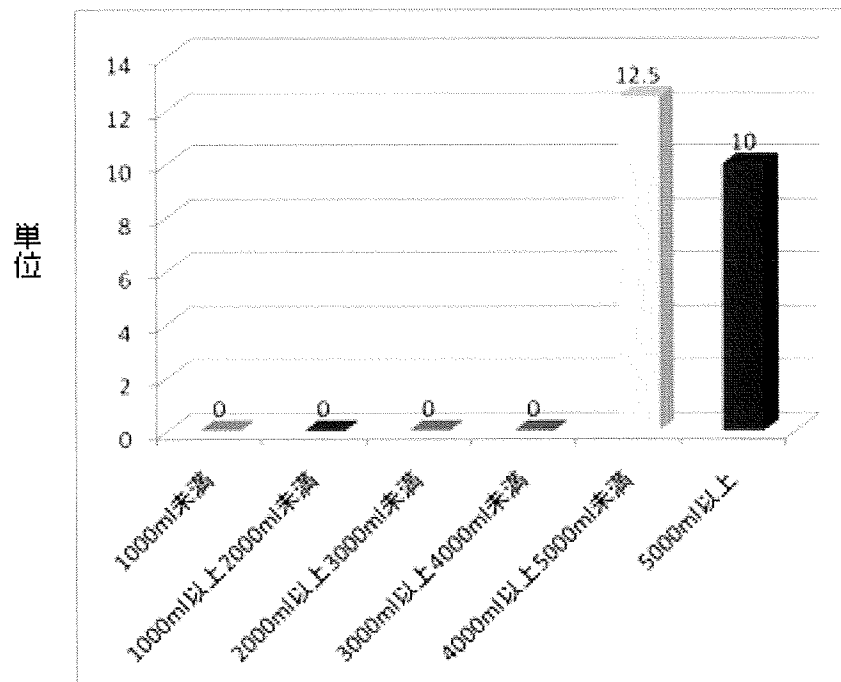


图 6 平均同種血小板使用量



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
宮田茂樹	小児心臓外科疾患と輸血	小児輸血療法研究会	小児輸血マニュアル	克誠堂	東京	2009	42-43

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
Fujii Y, Shibata Y, Miyata S, Inaba S, Asai T, Hoshi Y, Takamatsu J, Takahashi K, Ohto H, Juji T, Sagawa K.	Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan.	Vox Sang	97	240-246	2009
Yamamoto K, Shibayama S, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J.	A novel cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases adipose-derived and vascular PAI-1 expression <i>in vivo</i> .	Thrombosis Research	124	644-645	2009
Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J.	Stress-induced PAI-1 expression is suppressed by pitavastatin <i>in vivo</i> .	Int J. Hematol	89	553-554	2009
Okada H, Kunishima S, Hamaguchi M, Takagi A, Yamamoto K, Takamatsu J, Matsushita T, Saito H, Kojima T, Yamazaki T.	A novel splice site mutation in intron C of PROS1 leads to markedly reduced mutant mRNA level, absence of thrombin-sensitive region, and impaired secretion and cofactor activity of mutant protein S.	Thrombosis Research	in press	xxx	2009