

ている。さらに、基礎的および臨床的解析により、ITPの新たな病態も明らかになってきている。次年度以降も、確実に成果をあげ正しい情報を発信していく必要がある。

E. 結論

本研究班において、ITPの現状を解析するとともに、その診断および治療に関してその標準化を推進するとともに現状での問題点を明らかにした。新たな作用機序を有する薬剤が認可されたことに対し、次年度においてその適正使用を含めた情報発信が急務である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tomiyama Y, Shiraga M, Kashiwagi H. Positive and negative regulation of integrin function. Recent advance in thrombosis and hemostasis (Eds. Tanaka K and Davie EW), Springer Japan KK, Tokyo, Japan, 2008, pp243-252

2) 富山佳昭. 抗血小板薬の種類とその作用機序. Clinician 567:18-22, 2008

3) 富山佳昭. 造血障害に対する免疫抑制療法 特発性血小板減少性紫斑病. 血液フロンティア 18:87-93, 2008

4) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 49:14-21, 2002

5) Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, Moroi M, Berndt MC, Kojima H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Presence of platelet-associated anti-glycoprotein (GP)VI autoantibodies and restoration of GPVI expression in patients with GPVI

deficiency. J Thromb Haemost 7(8): 1373-1383, 2009

6) 林悟、西山美保、末久悦次、柏木浩和、倉田義之、富山佳昭：網状血小板測定法2法の比較検討と臨床的有用性の検討 -フローサイトメトリー (FCM)法と多項目自動血球分析装置XE-2100による自動測定(IPF)法-. 臨床病理 57(11):1039-1044, 2009

7) 富山佳昭. 血小板に対する自己免疫応答. 血液フロンティア 19(6):41-48, 2009

8) 富山佳昭：特発性血小板減少性紫斑病. 内科 増大号：Emergency 実戦ガイド 103(6):1602-1606, 2009

9) Torita S, Suehisa E, Kawasaki T, Toku M, Takeo E, Tomiyama Y, Nishida S, Hidaka Y. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011 Jan 17. [Epub ahead of print]

10) Tadokoro S, Nakazawa T, Kamae T, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. A potential role for α -actinin in inside-out α IIb β 3 signaling. Blood 117(1):250-258, 2011

11) Kashiwagi H, Kiyomizu K, Kamae T, Nakazawa T, Tadokoro S, Takiguchi S, Doki Y, Kanakura Y, Tomiyama Y. Molecular analysis of a patient with type I Glanzmann thrombasthenia and clinical impact of the presence of anti- α IIb β 3 alloantibodies. Int J Hematol 93(1):106-111, 2011

- 12) Bhavaraju K, Georgakis A, Jin J, Kent Gartner T, Tomiyama Y, Nurden A, Nurden P, Kunapuli SP. Antagonism of P2Y₁₂ reduces physiological thromboxane levels. *Platelets* 21:604-609, 2010
- 13) Nomura S, Kurata Y, Tomiyama Y, Takubo T, Hasegawa M, Saigo K, Nishikawa M, Higasa S, Maeda Y, Hayashi K. Effects of bisphosphonate administration on the bone mass in immune thrombocytopenic purpura patients under treatment with steroids. *Clin Appl Thromb Hemost* 16:622-627, 2010
- 14) Suzuki-Inoue K, Inoue O, Ding G, Nishimura S, Hokamura K, Eto K, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Yatomi Y, Umemura K, Shin Y, Hirashima M, Ozaki Y. Essential in vivo roles of the C-type lectin receptor CLEC-2: Embryonic/Neonatal lethality of CLEC-2-deficient mice by blood/lymphatic misconnections and impaired thrombus formation of CLEC-2-deficient platelets. *J Biol Chem* 285:24494-24507, 2010
- 15) 富山佳昭. ITPに関する用語の標準化：国際作業部会からの報告. *日本血栓止血学会誌* 21:278-282, 2010
- 16) 富山佳昭. 第V章 2. 血液・造血器系の検査. *看護学テキスト NiCE 疾病と検査 検体検査/生理機能検査/画像診断/内視鏡検査/その他* (松田暉, 荻原俊男, 難波光義, 鈴木久美, 林直子編), 南江堂, 東京, 2010, pp247-248
- 17) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. *小児科診療* 73:2193-2196, 2010
- 18) 富山佳昭. P2Y₁₂ receptor occupancy. *International review of thrombosis* 5:34-38, 2010
- 19) 富山佳昭. 抗血小板薬の最近の進歩. *最新医学* 65:90-96, 2010
- 20) 富山佳昭. Atherothrombosis と血小板-動脈硬化病変形成における血小板の関与. *医学のあゆみ* 233:447-450, 2010
- 21) 柏木浩和, 秋山正夫, 富山佳昭. 自己抗体と血小板機能異常. *日本血栓止血学会誌* 21:271-277, 2010
- 22) 杉原清香, 藤村欣吾: 紫斑病 病気と薬「パーフェクト BOOK 2008」南山堂 657-662, 2008
- 23) 杉原清香, 藤村欣吾: 出血傾向 病気と薬「パーフェクト BOOK 2008」南山堂 54-56, 2008
- 24) 藤村欣吾: 特発性血小板減少性紫斑病 講義録「血液・造血器疾患学」メデイカルレビュー (東京) 247-249, 2004
- 25) 藤村欣吾: I T P 治療の進歩 *medicina* 45; 12 : 2244-2247, 2008
- 26) 藤村欣吾: 新しい診断と治療の A B C 第3章特発性血小板減少性紫斑病の診断 血小板減少症・増加症 98-105, 2009 最新医学社
- 27) 藤村欣吾: I V. 後天性疾患の診断と治療 1. 特発性血小板減少性紫斑病内科学会雑誌 98 ; 7 : 1619-1626, 2009
- 28) 藤村欣吾: I T P の治療総論 *血液フロンティア* 19 ; 6 : 899-906, 2009

- 29) 藤村欣吾：特発性血小板減少性紫斑病 主要病態・主要疾患の論文集 year note SELECTED ARTICLES(2010) メディックメディア(東京) 1257—1269、2009
- 30) 藤村欣吾：ITPにおける *H. pylori* 除菌療法の治療成績は？ 2010-2011EBM 血液疾患の治療(編集 金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸) 中外医学社(東京) 439-444, 2009. 10
- 31) 藤村欣吾：特発性血小板減少性紫斑病 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—(編集 吉田彌太郎) 医薬ジャーナル社(大阪) 528—557、2009. 11
- 32) Sugihara S, Katsutani S, Deckmyn H, Fujimura K, Kimura A. Roles of Src-like adaptor protein 2 (SLAP-2) in GPVI-mediated platelet activation SLAP-2 and GPVI signaling. *Thromb. Res.* 126: e276-e285, 2010
- 33) 藤村欣吾. 特発性血小板減少性紫斑病(山口徹、北原光夫、福井次矢 編) 今日の治療指針 2010 医学書院、東京 2010、pp 562-564
- 34) 杉原清香、藤村欣吾. 紫斑病 横田千津子、池田宇一、大越教夫編) 病気と薬 パーフェクトBOOK 2010 南山堂、東京、2010 pp1225-1228
- 35) 藤村欣吾. 特発性血小板減少性紫斑病(正岡徹編) 静注用免疫グロブリン製剤ハンドブック メディカルレビュー社、大阪、2010、pp79-90
- 36) 藤村欣吾. *Helicobacter pylori* と特発性血小板減少性紫斑病. 臨床検査、第54巻、187-191, 2010
- 37) 藤村欣吾. 難治性特発性血小板減少性紫斑病に対する治療：最近の動向. 血液・腫瘍科 60: 532-538, 2010
- 38) 藤村欣吾. プライマリ・ケア医に必要な血液疾患の知識「特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病」 治療 92: 2381-2386, 2010
- 39) Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, Ikeda Y, and Kuwana M. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocytes Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(8): 2939-2949.
- 40) 桑名正隆: ITP の診断と治療. 血栓止血学会誌 19(2): 199-201, 2008.
- 41) Kuwana M, Okazaki Y, and Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7(2): 322-329.
- 42) Satoh T, Pandey JP, Okazaki Y, Asahi A, Kawakami Y, Ikeda Y, and Kuwana M. Single nucleotide polymorphism of interleukin-1b associated with *Helicobacter pylori* infection in immune thrombocytopenic purpura. *Tissue Antigens.* 2009; 73(4): 353-357.
- 43) Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, and Crowther M. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori*

- infection: a systematic review. *Haematologica*. 2009; 94(6): 850-856.
- 44) Yoshida H, Ishida H, Yoshihara T, Oyamada T, Kuwana M, Imamura T, and Morimoto A. Complication of Evans' syndrome in an infant with hereditary spherocytosis: a case report. *J. Hematol. Oncol*. 2009; 2: 40.
- 45) 桑名正隆: 新しい抗血小板抗体検査. *検査と技術* 37(2): 123-128, 2009.
- 46) 桑名正隆: 検査法の進歩; 抗血小板抗体. *日本内科学会雑誌* 98(7): 1580-1585, 2009.
- 47) 桑名正隆: ITP-最近の話題; ITP 発症のメカニズム. *日本血栓止血学会誌* 21(3): 255-261, 2010.
- 48) Kobayashi I, Okura Y, Yamazaki Y, Takezaki S, Yamada M, Kawamura N, Kuwana M, and Ariga T. Anti-CADM-140/MDA5 antibody in juvenile dermatomyositis complicated with interstitial lung disease. *J. Pediatr*. In press.
- 49) Noda S, Asano Y, Tamaki Z, Hirabayashi M, Yamamoto M, Takekoshi T, Hoashi T, Sugaya M, Morimoto R, Eto T, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, and Sato S. Dermatomyositis with anti-OJ antibody. *Rheumatol. Int*. In press.
- 50) Gono T, Kawaguchi Y, Ozeki E, Ota Y, Satoh T, Kuwana M, Hara M, and Yamanaka H. Serum ferritin correlates with activity of anti-MDA5 antibody-associated acute interstitial lung disease as a complication of dermatomy. *Mod. Rheumatol*. In press.
- 51) Yamaguchi Y, Okazaki Y, Seta N, Satoh T, Takahashi K, Ikezawa Z, and Kuwana M. Enhanced angiogenic potency of monocytic endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res. Ther*. In press.
- 52) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagae Y, Satoh T, Kuwana M, and Suzuki N. Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. *J. Neuroimmunol*. In press.
- 53) Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, Komura K, Nakamura M, Koderia M, Suga M, Higashi A, Ogusu K, Tsutusi K, Furusaki A, Tanabe H, Sasaoka S, Muro Y, Yoshikawa M, Ishiguro N, Ayano M, Muroi E, Fujikawa K, Umeda Y, Kawase M, Mabuchi E, Asano Y, Sodemoto K, Seishima M, Yamada H, Sato S, Takehara K, and Fujimoto M. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multi-centre, cross-sectional study. *Arch. Dermatol*. In press.
- 54) Furuya Y, Okazaki Y, Kaji K, Sato S, Takehara K, and Kuwana M. Mobilization of endothelial progenitor cells by intravenous cyclophosphamide in patients with systemic sclerosis: potential association with efficacy for interstitial lung disease. *Rheumatology*. 2010; 49(12): 2375-2380.
- 55) Sato S, and Kuwana M. Clinically

- amyopathic dermatomyositis. *Curr. Opin Rheumatol.* 2010; 22(6): 639-643.
- 56) Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Katsumata Y, Takagi K, Masuda I, Tochimoto A, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, and Yamanaka H. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology.* 2010; 49(9): 1713-1719.
- 57) Furuya Y, Satoh T, and Kuwana M. Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Rheumatol.* 2010; 2010: 720305.
- 58) Seta N and Kuwana M. Derivation of multipotent progenitors from human circulating CD14⁺ monocytes. *Exp. Hematol.* 2010; 38(7): 557-563.
- 59) Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, Okazaki Y, Mizuki N, Takahashi K, Ikezawa Z, and Kuwana M. Natural killer cells control a T helper 1 response in patients with Behçet's disease. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12(3): R80.
- 60) Kuwana M. Sensorineural hearing loss as a common manifestation in patients with mixed connective tissue disease. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2010; 5(2): 165-167.
- 61) Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, and Fukuda Y. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern. Med.* 2010; 49(5): 361-369.
- 62) Kaneko Y, Suwa A, Hirakata M, Ikeda Y, and Kuwana M. Clinical associations with autoantibody reactivities to individual components of U1 small nuclear ribonucleoprotein. *Lupus.* 2010; 19(3): 307-312.
- 63) 桑名正隆: リウマイド因子 (RF)、抗シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体、マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 (MMP-3). 和田攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義監修「臨床検査ガイド 2011~2012」、文光堂、東京、印刷中.
- 64) 桑名正隆: 全身性強皮症. 横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀監修「病気と薬パーフェクト BOOK 2011」、南山堂、東京、印刷中.
- 65) 桑名正隆: 成人ステイル病. 横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀監修「病気と薬パーフェクト BOOK 2011」、南山堂、東京、印刷中.
- 66) 桑名正隆: リウマチ性多発筋痛症. 横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀監修「病気と薬パーフェクト BOOK 2011」、南山堂、東京、印刷中.
- 67) 桑名正隆: アレルギー性肉芽腫性血管炎. 横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀監修「病気と薬パーフェクト BOOK 2011」、南山堂、東京、印刷中.

- 68) 桑名正隆: ウェゲナー肉芽腫症. 横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀監修「病氣と薬パーフェクトBOOK 2011」、南山堂、東京、印刷中.
- 69) 桑名正隆: 大動脈炎症候群. 横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀監修「病氣と薬パーフェクトBOOK 2011」、南山堂、東京、印刷中.
- 70) 桑名正隆: レイノー症候群. 横田千津子、池田宇一、大越教夫、大井一弥、丸山徹、高村徳人、伊藤由紀監修「病氣と薬パーフェクトBOOK 2011」、南山堂、東京、印刷中.
- 71) 西本哲也、桑名正隆: 血小板系:ITPに関する最近の進歩. 高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二監修「Annual Review 血液 2011」、中外医学社、東京、印刷中.
- 72) 桑名正隆: ITP の診断と治療. 監修「血栓止血の臨床-研修医のために」、日本血栓止血学会、東京、印刷中.
- 73) 桑名正隆: 抗リン脂質抗体症候群 (Antiphospholipid Syndrome:APS). 吉田彌太郎監修「血液疾患ハンドブック-日常診療の手引きと臨床データ集-改訂版」、医薬ジャーナル社、大阪、印刷中.
- 74) 桑名正隆: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 松田暉、荻原俊男、難波光義監修「看護学テキスト 疾患論」、南江堂、東京、印刷中.
- 75) 桑名正隆: 強皮症. 高久史麿、猿田享男、北村惣一郎、福井次矢監修「六訂版家庭医学大全科」、法研、東京、pp2660-2662, 2010. 10.
- 76) 桑名正隆: 好酸球性筋膜炎. 高久史麿、猿田享男、北村惣一郎、福井次矢監修「六訂版家庭医学大全科」、法研、東京、pp2662, 2010. 10.
- 77) 桑名正隆: ヒトアジュバント病. 高久史麿、猿田享男、北村惣一郎、福井次矢監修「六訂版家庭医学大全科」、法研、東京、pp2663, 2010. 10.
- 78) 桑名正隆: 全身性硬化症 (強皮症). 久保恵嗣、藤田次郎監修「間質性肺疾患診療マニュアル」、南江堂、東京、pp228-233, 2010. 10.
- 79) 桑名正隆: 好酸球性筋膜炎. 山本一彦、豊島良太監修「リウマチ病学テキスト」、診断と治療社、東京、pp422-424, 2010. 9.
- 80) 桑名正隆: 強皮症. 三森経世監修「リウマチ・膠原病内科クリニカルスタンダード」、文光堂、東京、pp86-96, 2010. 8.
- 81) Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, Tomiyama Y, Murata M. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and a literature review. *IJH*, in press
- 82) Matsubara Y, Murata M, Watanabe G, Ikeda Y. Enhancing effect of the ¹⁴⁵Met-allele of GPIb alpha on platelet sensitivity to aspirin under high-shear conditions. *Thromb Res*, 132: 331-335, 2008
- 83) Yabe M, Matsubara Y, Takahashi S, Ishihara H, Shibano T, Watanabe G, Murata M M, Ikeda Y. Alpha 2A adrenergic receptor polymorphism is associated with plasma von Willebrand

- factor levels in a general population. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 19: 395-399, 2008
- 84) Matsubara Y, Murata M, Ikeda Y. Polymorphisms of platelet membrane glycoproteins. *Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008*, Springer, p277-289, 2008
- 85) 松原由美子, 村田満: アスピリンレジスタンス. *CLINICIAN* 55: 37-41, 2008
- 86) 松原由美子, 村田満: 抗血栓療法の簡易モニター (point-of-care). *分子脳血管病* 7: 58-64, 2008
- 87) 松原由美子: CD34 陽性細胞、脂肪組織からの *in vitro* 分化誘導による巨核球分化・血小板産生. *日本血栓止血学会誌* 19: 761-766, 2008
- 88) Matsubara Y, Saito E, Suzuki H, Watanabe N, Murata M, Ikeda Y. Generation of megakaryocytes and platelets from human subcutaneous adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 378: 716-720, 2009
- 89) Matsubara Y, Murata M, Ikeda Y. Genetic polymorphisms of human telomerase reverse transcriptase (hTERT): mini review. *Telomeres: Function, Shortening and Lengthening*, Nova Science, 2009
- 90) 松原由美子, 村田満: 抗血小板薬のモニタリング. *医学のあゆみ* 228: 957-961, 2009
- 91) 松原由美子: I 総論 血小板・凝固線溶系検査の解釈 *日本内科学会誌* 98: 19-24, 2009
- 92) 松原由美子: I 総説 血小板産生機構 最新医学・新しい診断と治療の ABC 63: 9-16, 2009
- 93) 松原由美子, 村田満: 抗血小板薬の臨床薬理 *日本検査血液学会誌* 2009
- 94) Matsubara Y, Suzuki H, Ikeda Y, Murata M: Generation of megakaryocytes and platelets from preadipocyte cell line 3T3-L1, but not the parent cell line 3T3, *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 402: 796-800, 2010
- 95) Mayumi O, Matsubara Y, Shibano Y, Ikeda Y, Murata M: GSK-3 β negatively regulates megakaryocyte differentiation and platelet production from human bone marrow cells *in vitro*. *Platelets in press*
- 96) Matsubara Y, Murata M, Ikeda Y: (Book: *Platelets and Megakaryocytes, Methods and Protocols*) Culture of megakaryocytes and platelets from subcutaneous adipose tissue and preadipocyte cell line. *in press*
- 97) 松原由美子: 血小板機能検査で検出できる抗血小板薬レジスタンスと臨床的予後の関連性 *血栓と循環* 18 (1): 31-35, 2010
- 98) 松原由美子: 血小板機能検査で検出できる抗血小板薬レジスタンスと臨床的予後の関連性 *血栓と循環* 18 (1): 31-35, 2010
- 99) 松原由美子, 村田満: 血栓症と検査医学 *治療学* 44 (6): 21-24, 2010
- 100) 松原由美子, 村田満: 日本人の血栓症 最新医学 65 (6) 1108-1113, 2010

101) 松原由美子 : 巨核球・血小板の *in vitro* 分化誘導法 日本血栓止血学会誌 21 (5); 509-513, 2010

2. 学会発表

1) Tomiya Y : Positive or Negative regulatory system for platelet function (Plenary session). 5th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis (2008. 9. 18, Singapore, Republic of Singapore, Tien SL)

2) Tomiya Y: Positive or Negative regulatory system for platelet function (Education Session). 49th Korean Society of Hematology Meeting (2008. 11. 1, Jeju, Korea, Cho HC)

3) Tadokoro S, Shiraga M, Kashiwagi H, Kamae T, Akiyama M, Nakazawa T, Kanakura Y, Tomiya Y: (Poster) A role for α -actinin in inside-out α IIb β 3 signaling. The American Society of Hematology 50th Annual meeting (2008. 12. 6-9, San Francisco, USA, Kaushansky K)

4) 富山佳昭(ランチョンセミナー) 血栓形成の分子機構: ADP 受容体 P2Y₁₂ の役割. 第 72 回日本循環器学会総会 (2008. 3. 28-30, 福岡, 松崎益徳)

5) 秋山正夫, 柏木浩和, 東道公人, 田所誠司, 金倉 譲, 富山佳昭(一般口演) 抗 GPVI 抗体に起因すると思われる GPVI 欠損症の一例. 第 56 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2008. 4. 25-27, 福岡, 佐川公矯)

6) 富山佳昭(教育講演) 特発性血小板減少性紫斑病. 第 70 回日本血液学会総会 (2008. 10. 10-12, 京都, 須田年生)

7) 白鹿正通, 釜江剛, 中澤剛士, 秋山正夫, 田所誠司, 柏木浩和, 本田繁則, 富山佳昭, 金倉譲(口演) インテグリン α IIb β 3 機能における P2Y₁₂ の役割 - α IIb β 3 と rap1 活性化の同期性-. 第 70 回日本血液学会総会 (2008. 10. 10-12, 京都, 須田年生)

8) 本田繁則, 田所誠司, 前田裕輔, 富山佳昭, 木下タロウ, 宮田敏行(優秀ポスター) 変異導入法を用いたインテグリン機能発現分子の同定. 第 70 回日本血液学会総会 (2008. 10. 10-12, 京都, 須田年生)

9) 富山佳昭(教育講演) 血栓形成の分子機構: 促進機構と抑制機構. 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (2008. 11. 20-22, 大阪, 松尾 理)

10) 白鹿正通, 釜江剛, 中澤剛士, 秋山正夫, 田所誠司, 柏木浩和, 本田繁則, 富山佳昭, 金倉譲(口演) 血小板インテグリンと Rap1 の機能における P2Y₁₂ の役割. 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (2008. 11. 20-22, 大阪, 松尾 理)

11) 秋山正夫, 柏木浩和, 東道公人, 諸井将明, 小島寛, 中澤剛士, 田所誠司, 白鹿正通, 金倉譲, 富山佳昭(ポスター) ITP 合併 GPVI 欠損例の解析~GPVI 欠損発症メカニズムに関する検討. 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (2008. 11. 20-22, 大阪, 松尾 理)

12) 本田繁則, 池島裕子, 田所誠司, 前田祐輔, 木下タロウ, 富山佳昭, 宮田敏行(学術推進 SPC シンポジウム) 発現クローニングによるインテグリン機能発現分子の同定. 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (2008. 11. 20-22, 大阪, 松尾理)

- 13) Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, Moroi M, Berndt, MC, Kojima H, Kanakura Y, Tomiyama Y : (Poster) Presence of platelet-associated anti-GPVI autoantibodies and restoration of GPVI expression in patients with GPVI deficiency. The XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2009. 7. 11-16, Boston, USA, Furie B and Furie BC)
- 14) Kunishima S, Kashiwagi H, Ito Y, Fujimori Y, Miyajima Y, Takamatsu Y, Suzumiya J, Tomiyama Y, Saito H (Poster) A heterozygous ITGA2B R995W mutation causes constitutive activation of the aIIb3 receptor and results in congenital macrothrombocytopenia. Ibid.
- 15) Honda S, Shirotani-Ikejima H, Tadokoro S, Maeda Y, Kinoshita T, Tomiyama Y, Miyata T (Poster) Integrin-linked kinase associated with integrin activation. Ibid.
- 16) Tomiyama Y, Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, Moroi M, Berndt M, Kojima H, Kanakura Y. Presence of platelet-associated anti-GPVI autoantibodies and restoration of GPVI expression in patients with GPVI deficiency. XXth Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion, Asia (2009. 11. 14-18, Nagoya, Japan, Takamoto S)
- 17) Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, Ninomiya H, Kosugi H, Nomura S, Ozaki K, Ikeda Y, Koh N, Katsura K, Kanakura Y. Six month treatment of low dose eltrombopag is rfficacious in Japanese patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). The 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology (2009. 12. 5-8, New Orleans, USA, Berliner N)
- 18) 富山佳昭. 新規抗血小板薬の分子標的. (シンポジウム) 第34回日本脳卒中学会総会 (2009. 3. 20-22, 島根, 小林祥泰)
- 19) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. (シンポジウム) 第91回近畿血液学地方会 (2009. 6. 20 奈良, 椿 和央)
- 20) 柏木浩和, 國島伸治, 武弘典, 金倉讓, 富山佳昭 (ポスター) aIIb (R995W) 変異を認めた先天性巨大血小板減少症例における aIIb3 活性化に関する検討. 第32回日本血栓止血学会学術集会 (2009. 6. 4-6, 福岡, 白幡聡)
- 21) 釜江剛, 大塚欣敏, 中澤剛士, 秋山正夫, 田所誠司, 白鹿正通, 柏木浩和, 金倉讓, 富山佳昭 (一般演題) 血小板トロンボキサン受容体異常症における新規遺伝子異常 -nt. 167-8 における1塩基挿入-. 第71回日本血液学会学術集会 (2009. 10. 23-25, 京都, 中畑龍俊)
- 22) Kamae T, Kiyomizu K, Nakazawa T, Tadokoro S, Honda S, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. (Poster) Bleeding tendency and impaired platelet function in a patient carrying a heterozygous mutation in thromboxane A2 receptor. The American Society of Hematology 52nd Annual meeting (2010. 12. 4-7, Orlando, USA, Broxmeyer HE)

- 23) Miyazaki K, Shirasugi Y, Ando K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K, Yonemura Y, Mori S, Usuki K, Iwato K, Hashino S, Wei H, Richard Lizambri R. (Poster) Evaluation of Romiplostim in a randomized placebo-controlled phase 3 study of a Japanese population with chronic immune thrombocytopenia (ITP). The American Society of Hematology 52nd Annual meeting (2010.12.4-7, Orlando, USA, Broxmeyer HE)
- 24) 柏木浩和, 秋山正夫、中澤剛士、清水一亘、釜江剛、田所誠司、瀧口修司、土岐祐一郎、金倉讓、富山佳昭. (口演)FACSにて血小板輸血の有用性を検討しえた抗血小板抗体を有する胃癌合併Glanzmann血小板無力症の一例. 第33回日本血栓止血学会学術集会 (2010.4.22-24, 鹿児島, 丸山征郎)
- 25) 富山佳昭, 宮川義隆, 岡本真一郎, 勝谷慎也, 木村昭郎, 大越靖, 二宮治彦, 小杉浩史, 野村昌作, 尾崎勝俊, 池田康夫, 小尾伸之, 桂幸一, 金倉讓. (口演)治療抵抗性慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者に対するエルトロンボパグの臨床試験成績. 第33回日本血栓止血学会学術集会(2010.4.22-24, 鹿児島, 丸山征郎)
- 26) 釜江剛, 大塚欣敏, 清水一亘, 中澤剛士, 秋山正夫, 田所誠司, 柏木浩和, 金倉讓, 富山佳昭. (口演)血小板トロンボキサン受容体異常症患者 (nt.167-8における1塩基挿入ヘテロ接合体)の血小板機能解析. 第33回日本血栓止血学会学術集会(2010.4.22-24, 鹿児島, 丸山征郎)
- 27) 柏木浩和, 富山佳昭. (シンポジウム)血小板異常症における血小板抗体の臨床的意義とその対策. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会(2010.5.28-30, 名古屋, 高松純樹)
- 28) 押田真知子, 永峰啓丞, 清川知子, 青地寛, 池田珠世, 矢尾真希子, 中原千尋, 富山佳昭 (ワークショップ)輸血の安全性の確保、適正使用を目的とした輸血オーダリング、輸血管理システムの構築. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会(2010.5.28-30, 名古屋, 高松純樹)
- 29) 池田珠世, 押田真知子, 永峰啓丞, 清川知子, 青地寛, 矢尾真希子, 中原千尋, 富山佳昭. (口演)廃棄血削減への取り組み-過去5年廃棄理由の解析-. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会(2010.5.28-30, 名古屋, 高松純樹)
- 30) 西山美保, 林悟, 兜森修, 末久悦次, 柏木浩和, 倉田義之, 富山佳昭. (口演)XE-5000を用いた幼若血小板比率測定に及ぼす抗凝固剤および保存温度の影響 -検体安定性の検討-. 第57回日本臨床検査医学会学術集会(2010.9.9-12, 東京, 宮澤幸久)
- 31) Matsubara K, Kunishima S, Tokafuta T, Uchida Y, Fukaya T, Inoue D, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Otsu M, Eto K, Onodera M. (口演) R995W mutation in integrin α IIb-gene (ITGA2B) is a novel cause for congenital macrothrombocytopenia. 第72回日本血液学会学術集会(2010.9.24-26, 横浜, 檀和夫)
- 32) 富山佳昭, 宮川義隆, 岡本真一郎, 勝谷慎也, 木村昭郎, 大越靖, 二宮治彦, 小杉浩史, 野村昌作, 尾崎勝俊, 池田康夫, 小尾伸之, 桂幸一, 金倉讓. (口演)Eltronbopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic ITP. 第72回日本血液

学会学術集会 (2010. 9. 24-26, 神奈川, 壇和夫)

33) 本田繁則, 池島裕子, 松田泰幸, 田所誠司, 富山佳昭, 宮田敏行. (ポスター) インテグリン活性化における integrin-linked kinase の役割. 第 72 回日本血液学会学術集会 (2010. 9. 24-26, 神奈川, 壇和夫)

34) 富山佳昭. (ランチョンセミナー) ITP をめぐる最新の話. 第 72 回日本血液学会学術集会 (2010. 9. 24-26, 横浜, 壇和夫)

35) 富山佳昭 (シンポジウム) 血小板の活性化機構: ADP の果たす役割. 第 17 回日本血液代替物学会年次大会 (2010. 10. 18-19, 熊本, 小田切優樹)

36) 野山知美, 福島健太郎, 石橋知彦, 近藤有理, 佐多弘, 南亮太, 徳永正浩, 藤田二郎, 齊藤則充, 前田哲生, 田所誠司, 富山佳昭, 金倉譲. (口演) APTT モニタリングに基づいた第 VIII 因子製剤の補充で安全に肝、腎腫瘍摘出を行えた、インヒビター保有血友病 A の 1 症例. 第 94 回近畿血液学地方会 (2010. 11. 6, 滋賀, 鈴木孝世)

37) 清川知子, 押田眞知子, 櫻木美基子, 中原千尋, 池田珠世, 青地寛, 永峰啓丞, 林悟, 富山佳昭. (口演) 当院におけるアルブミン製剤管理体制について. 第 54 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会 (2010. 11. 27, 滋賀, 藤山佳秀)

38) Kuwana M: Is immune thrombocytopenic purpura always idiopathic? XXIst International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer -

European *Helicobacter* Study Group (Riga). 2008. 9.

39) 桑名正隆: 血小板減少症と自己抗体. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (東京). 2008. 11. (シンポジウム: 膠原病の病態解明と新しい治療戦略)

40) 西本哲也, 佐藤隆司, 桑名正隆: CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell-deficient mice as a novel mouse model for immune thrombocytopenic purpura. 第 38 回日本免疫学会総会 (京都). 2008. 12.

41) Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Kelton J, Crowther M: The efficacy of *H. pylori* eradication therapy regardless of *H. Pylori* infectivity, as a treatment of immune thrombocytopenic purpura: A Systematic Review. The 50th Annual Meeting of American Society of Hematology (San Francisco). 2008. 12.

42) 桑名正隆: 感染と自己免疫. 第 37 回日本臨床免疫学会総会 (東京). 2009. 11. (ワークショップ 6: 感染症と免疫異常症)

43) 西本哲也, 佐藤隆司, 桑名正隆: CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells control murine autoantibody-mediated thrombocytopenia. 第 39 回日本免疫学会総会 (大阪). 2009. 12

44) Kuwana M: Is immune thrombocytopenic purpura always idiopathic? XXIst International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer - European *Helicobacter* Study Group (Riga). 2008. 9.

- 45) 桑名正隆: 血小板減少症と自己抗体. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (東京). 2008. 11.
- 46) Nishimoto T, Satoh T, Kuwana M: CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells control murine autoantibody-mediated thrombocytopenia. 第 39 回日本免疫学会総会 (大阪). 2009. 12.
- 47) 桑名正隆: ランチョンセミナー; 特発性血小板減少性紫斑病. 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会 (東京). 2010. 5.
- 48) Nishimoto T, Satoh T, Takeuchi T, Kuwana M: A critical role of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in murine autoantibody-mediated thrombocytopenia. 14th International Congress of Immunology (Kobe). 2010. 8.
- 49) 桑名正隆: 免疫性血小板減少性紫斑病 (Pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. 第 72 回日本血液学会学術集会 (横浜). 2010.
- 50) Satoh T, Nishimoto T, Ikeda Y, Kuwana M: CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells control murine autoantibody-mediated thrombocytopenia. 第 72 回日本血液学会学術集会 (横浜). 2010. 9.
- 51) Kuwana M: New aspects of ITP pathogenesis. The 6th Congress of the Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis (Bali). 2010. 10.
- 52) Nishimoto T, Satoh T, Ikeda Y, Kuwana M: A critical role of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in prevention of murine autoantibody-mediated thrombocytopenia. The 52th Annual Meeting of American Society of Hematology (Orlando). 2010. 12.
- 53) 桑名正隆: 教育講演 ITP; ITP の病態と新たな治療標的. 第 52 回小児血液学会総会 (大阪). 2010. 12
- 54) Matsubara Y, Saito E, Suzuki H, Watanabe N, Murata M, Ikeda Y. Successful platelet production from human subcutaneous adipose tissues. The 3rd United Kingdom-Japan Platelet Conference. 2008
- 55) Yumiko Matsubara, Haruhiko Hoshino, Kenji Yokoyama, Toshiro Shibano, Norihiro Suzuki, Yasuo Ikeda, Mitsuru Murata. Gene expression profiling of platelet RNA revealed CD109 level as a possible predictor of platelet responsiveness to aspirin. The 50th American Society of Hematology. 2008
- 56) Hoshino H, Matsubara Y, Itoh Y, Tomita Y, Yokoyama K, Shibano T, Murata M, Suzuki N, Ikeda Y. Platelet functions assessed by PFA-100 in Japanese stroke patients receiving antiplatelet agents. World Stroke Conference. 2008
- 57) 松原由美子, 村田満, 鈴木英紀, 横山健次, 石原宏朗, 森島義行, 芝野俊郎, 池田康夫. 巨核球分化・血小板産生における GSK3b の役割: *in vitro* 分化誘導法による検討. 第 70 回日本血液学会 2008
- 58) 横山健次, 松原由美子, 蔵良政, 澤田海彦, 鈴木英紀, 村田満, 池田康夫. 巨大血小板がみられた von Willebrand's disease (VWD) type IIB の症例. 第 70 回日本血液学会 2008

- 59) 塚田唯子、石田明、古海佐千代、渡辺直英、中島秀明、横山健次、松原由美子、村田満、半田誠、池田康夫. 糖尿病患者における末梢血管内皮前駆細胞数と循環血管内皮細胞数の解析. 第31回日本血栓止血学会 2008
- 60) Ono M, Matsubara Y, Shibano T, Ikeda Y, Murata M. GSK-3 negatively regulates thrombopoiesis in an *in vitro* normal human CD34-positive cell-derived differentiation system. XXII The International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2009
- 61) Matsumoto K, Matsubara Y, Hoshino H, Yokoyama K, Watanabe G, Shibano T, Suzuki N, Ikeda Y, Murata M. An inhibitory role of platelet CD109 in platelet function. XXII The International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2009
- 62) Yamaji K, Matsubara Y, Hoshino H, Suzuki N, Ikeda Y, Murata M. Effect of aspirin administration on GPIb alpha shedding: association of glyocalycin level with platelet sensitivity to aspirin. XXII The International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2009
- 63) Yokoyama K, Tsukada Y, Matsubara Y, Kawai Y, Oikawa Y, Shimada A, Itoh H, Murata M, Ikeda Y. Could D-dimer in the type 2 diabetic patients be a marker of the macrovascular complications. XXII The International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2009
- 64) 山地 賢三郎、松原由美子、星野晴彦、鈴木 則宏、池田 康夫、村田 満. アスピリン服用による GPIb α の shedding と血小板機能抑制効果. 第32回日本血栓止血学会 2009
- 65) 小野眞由美、松原由美子、芝野俊郎、池田康夫、村田満. 血小板産生における GSK-3b の役割: *in vitro* 分化誘導法による検討. 第32回日本血栓止血学会 2009
- 66) 松本公宏、松原 由美子、星野 晴彦、横山健次、芝野俊郎、鈴木 則宏、池田 康夫、村田 満. 血小板 CD109 の血小板機能調節における役割. 第32回日本血栓止血学会 2009
- 67) 松原由美子. ヒト皮下脂肪組織からの *in vitro* 分化誘導による巨核球分化・血小板産生. 第32回日本血栓止血学会 TVM フォーラム 2009
- 68) 松原由美子、村田満. 抗血小板剤の臨床薬理. 第10回日本検査血液学会 2009
- 69) 坂ノ上容子、松原由美子、星野晴彦、芝野俊郎、鈴木則宏、池田康夫、村田満. 血小板機能の簡易モニタリング用開発機器 PFA-100[®]を用いた日本人における血小板機能評価の検討. 第56回日本臨床検査医学会 2009
- 70) Matsubara Y, Murata M, Ikeda Y: Mouse Preadipocyte Cell Line 3T3L1 Differentiates into Megakaryocytes and Platelets. Platelets 2010 International Symposium
- 71) Sonoda A, Matsubara Y, Suzuki H, Ikeda Y, Matsuo K, Murata M: Generation of Megakaryocytes from Mouse Subcutaneous Adipose Tissues *in vitro*. 第72回日本血液学会 (2010. 9. 24-26, 横浜, 檀和夫)

72) 松原由美子、村田満：プロテインS
測定法の経験と問題点. 第11回日本検
査血液学会ワークショップ

H. 知的財産権の出願・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
3. その他
なし

添付資料

様式2号-10-2 10 特発性血小板減少性紫斑病 臨床調査個人票(案) (1, 更新) 医師記入用

ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生年月日	1. 明治 2. 大正 年 月 日 3. 昭和 4. 平成 (満 歳)
氏名						
住所	郵便番号		電話 ()	出生都道府県	発病時在住都道府県	
発病年月	1. 昭和 年 月 日 2. 平成 (満 歳)	初診年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成	保険種別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 後	
身体障害者手帳	1. あり(等級 級) 2. なし		介護認定	1. 要介護(要介護度) 2. 要支援 3. なし		
生活状況	社会活動(1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他()) 日常生活(1. 正常 2. やや不自由であるが自力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)					初回認定年月 1. 昭和 年 月 2. 平成
受診状況(最近1年)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院(/月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他()					
病状及び所見						
発症と経過(前回申請からの変化を中心に具体的に記述)						
【WISH入力不要】						
この1年間の出血症状(複数選択可) 1. 紫斑 2. 歯肉出血 3. 鼻出血 4. 血尿 5. 下血 6. 月経過多 7. 脳出血 8. その他() 9. なし						
現在の出血症状(複数選択可) 1. 紫斑 2. 歯肉出血 3. 鼻出血 4. 血尿 5. 下血 6. 月経過多 7. 脳出血 8. その他() 9. なし						
この1年間の最低値 血小板数 万/μl 検査日:平成 年 月 日						
現在の検査成績 血小板数 万/μl 検査日:平成 年 月 日						
現在までの治療状況						
治療	現在行っている治療(記入時点でやっている治療)			全経過での既治療		
1. ヒロリ菌除菌				1. 施行 2. 未施行		
2. 副腎皮質ステロイド	プレドニゾロン換算 mg/日			1. 施行 2. 未施行		
3. 換骨				1. 施行 2. 未施行		
4. 免疫抑制剤	薬剤名()と投与量()			1. 施行 2. 未施行		
5. グロブリン大量療法				1. 施行 2. 未施行		
6. TPO受容体作動薬	薬剤名()と投与量()			1. 施行 2. 未施行		
7. 血小板輸血	血小板輸血			1. 施行 2. 未施行		
8. リンキシマブ				1. 施行 2. 未施行		
9. その他()	薬剤名()と投与量()			1. 施行 2. 未施行		
この1年間の経過	1. 治癒 2. 軽快 3. 不変 4. 徐々に悪化 5. 急速に悪化 6. その他()					
現在までの合併症						
合併症	この1年間の合併症			全経過での合併症		
1. 脳出血	1. あり 2. なし ありの場合、脳出血時の血小板数 万/μl			1. あり 2. なし		
2. 重症感染症	1. あり 2. なし ありの場合、病名()			1. あり 2. なし ありの場合、病名()		
3. 糖尿病	1. あり 2. なし			1. あり 2. なし		
4. 病的骨折	1. あり 2. なし ありの場合、骨折部位()			1. あり 2. なし ありの場合、骨折部位()		
5. 悪性腫瘍	1. あり 2. なし ありの場合、病名()			1. あり 2. なし ありの場合、病名()		
6. その他	1. あり 2. なし ありの場合、病名()			1. あり 2. なし ありの場合、病名()		
医療上の問題点						
【WISH入力 不要】						
医療機関所在地・医療機関名						
電話番号 ()						
医師の氏名 印 記載年月日:平成 年 月 日						

添付資料

様式2号-10-1 10 特発性血小板減少性紫斑病 臨床調査個人票(案) (1. 新規、2. 再発) 医師記入用

ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生年月日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日生 (満 歳)
氏名							
住所	郵便番号		電話 ()		出生都道府県	発病時在住都道府県	
発病年月(再発)	1. 昭和 年 月 2. 平成 (満 歳)	初診年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成 年 月 日	保険種別		1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 後	
身体障害者手帳	1. あり(等級 級) 2. なし		介護認定		1. 要介護(要介護度) 2. 要支援 3. なし		
生活状況	社会活動(1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他()) 日常生活(1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)						
家族歴	1. あり 2. なし 3. 不明 ありの場合(続柄)		受診状況		1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院(/月) 4. 往診あり 5. 入院なし 6. その他()		
発症と経過(具体的に記述)							
[WISH入力不要]							
発病(再発)からの期間		1. 3カ月未満 2. 3~12カ月 3. 12カ月以上					
病状及び所見							
A. 出血症状		1. あり 2. なし 3. 紫斑 4. 歯肉出血 5. 鼻出血 6. 血尿 7. 下血 8. その他()					
B. 末梢血検査		平成 年 月 日 C. その他、参考となる検査所見(検査されている場合はご記入ください)					
(最近6カ月以内で血小板数が最低のもの)		抗血小板自己抗体検査		抗GPIIb/IIIa抗体		1. 陽性 2. 陰性 3. 不明	
白血球形態異常	1. あり 2. なし			抗GPIb抗体		1. 陽性 2. 陰性 3. 不明	
赤血球形態異常	1. あり 2. なし			その他の抗GPI抗体		1. 陽性 2. 陰性 3. 不明	
白血球数	/mm ³	網状血小板比率				1. 高値 2. 正常 3. 不明	
赤血球数	万/mm ³	トロンボポエチン値				1. 高値 2. 正常 3. 不明	
ヘモグロビン	g/dl	HBs抗原				1. 陽性 2. 陰性 3. 不明	
MCV(平均赤血球容積)	fL	抗HCV抗体				1. 陽性 2. 陰性 3. 不明	
血小板数	万/mm ³	ヘリコバクター・ピロリ菌				1. 陽性 2. 陰性 3. 不明	
白血球分画	好中球 % リンパ球 % 好酸球 % 好塩基球 % 単球 %	骨髄検査 有核細胞数 万/μL 巨核球数 /μL M/E比		骨髄所見			
		骨髄染色体検査所見					
鑑別診断(以下の疾患が鑑別できること)							
1. 再生不良性貧血 2. 骨髄異形成症候群 3. 白血病 4. 血栓性血小板減少性紫斑病 5. 薬剤性血小板減少症 6. 膠原病 7. 抗リン脂質抗体症候群 8. 先天性血小板減少疾患 9. 肝硬変 10. HIV感染症							
以上の疾患を 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない							
現在までの治療状況							
治療	1. 無治療 2. 治療あり(治療ありの場合、下記の治療した項目に○をしてください)						
実施した治療	1. ビロリ除菌 2. 副腎皮質ステロイド 3. 摘脾 4. 免疫抑制剤 5. 免疫グロブリン大量療法 6. トロンボポエチン受容体作動薬 7. 血小板輸血 8. リンキナーゼ 9. その他()						
医療機関名							
医療機関所在地							
医師の氏名	印	電話番号 ()		記載年月日:平成 年 月 日			
(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載)							
症状が悪化したことを医師が確認した年月日		平成	年	月	日		
特定疾患登録者証交付年月日		平成	年	月	日		

注) 1. 記入漏れのある場合や鑑別診断が不十分な場合は、認定できないことがありますのでご注意ください。
再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などの鑑別診断が必要な場合は、骨髄検査を実施すること。
2. 認定となった場合の有効期間の開始日は、保健所受理日からとなります。早めの手続きにご協力をお願いします。

平成 20-22 年度 TMA サブグループ研究報告

グループリーダー：藤村吉博 奈良県立医科大学輸血部 教授
班員：和田英夫 三重大学医学部臨床検査医学 准教授
小亀浩市 国立循環器病研究センター研究所 室長

研究協力者：森木隆典 慶應義塾大学
日笠聡 兵庫医科大学
松本雅則 奈良県立医科大学

グループ総括

研究分担者：藤村吉博

研究要旨

血栓性微小血管障害症 (TMA) グループは、TMA および血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態解析と治療法の開発を目指している。現在までに TMA グループから Upshaw-Schulam 症候群 (USS) の遺伝子解析、ADAMTS13 活性測定法の開発、ADAMTS13 の立体構造解析など世界をリードする研究成果を発表してきた。その中でも中心的な活動として、1998 年から奈良医大輸血部での TMA 解析センターとしての活動を通じて、本邦 TMA のデータベース化を継続している。その結果、2010 年 12 月末でその症例数は 1028 例と世界に例を見ない多数例のデータベースとなった。この中から、妊娠時に診断された USS 9 症例の報告、膠原病合併 TMA の疾患別解析、チクロピジンとクロピドグレル TMA についての日米共同研究の結果などを原著論文として報告した。これらの報告は、日本独自の症例の解析結果であり、本邦 TMA 患者の診断および治療法の選択に大きく貢献している。

A. 研究の目的

血栓性微小血管障害症 (TMA) グループは、TMA および血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態解析と治療法の開発を基礎と臨床の両面から行うことを目標として活動している。

B. 研究方法

平成 20-22 年度に TMA グループとして、以下の項目を行った。

分担研究者

藤村吉博 (松本雅則)

1) 奈良医大輸血部 TMA データベースの個別解析 (継続)

(1) USS の phenotype 追跡調査

(2) USS 患者で発見した ADAMTS13 遺伝子異常の発現

(3) 後天性特発性 TTP の解析

2) ADAMTS13 と同インヒビター複合体の可視化法の開発

3) インフルエンザ重篤化要因としての TMA 解析

和田英夫

1) ADAMTS13 に起因しない TMA の解析ならびに VWFpp の意義

2) 三重大での TMA 症例の解析

小亀浩市・宮田敏行

1) ADAMTS13 の立体構造解析 (構造未決定のドメインおよび変異体)

2) ADAMTS13 活性測定法の改良

研究協力者

森木隆典

1) VWF および TTP 患者 IgG と ADAMTS13 の反応に関連するアミノ酸配列の解析

日笠聡

1) 新規 TMA 患者の集積

2) 妊娠 USS 患者の FFP 定期補充と ADAMTS13 解析

上田恭典

1) 新規 TMA 患者の集積

2) 新たな治療法の検討

これらの研究項目の中で、TMA サブグル

ープの中心的な活動である本邦TMA症例のデータベースの構築結果について報告する。

(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

TMA データベースは、日本全国の医療機関から ADAMTS13 とその自己抗体 (インヒビター) の解析による TMA 診断のために奈良医大輸血部に送られた症例を集積したものである。これらの症例での ADAMTS13 活性測定は、1998 年に VWF マルチマー法で開始し、2005 年からはより簡便で高感度な act-ELISA 法にて行っている。TMA データベースへの登録症例数は図 1 に示すように、1998 年より年々増加して、2008 年 12 月の段階で 919 例となった。(Inter Med 49:7-15, 2010)。日本国内での ADAMTS13 活性およびインヒビターの測定は、2008 年頃より外注検査として対応が可能となったことより、本データベースへの登録症例数は減少傾向にあるが、2010 年 12 月時点でもさらに増加し 1028 例となった。1028 例の内訳は、先天性と考えられる症例が 75 例、後天性 953 例であった。このうち、Upshaw-Schulman 症候群 (USS) は 41 例で、この 2 年間増加していない。それ以外の 34 例は現在までは病因不詳と分類している。後天性の中で特発性 TTP に分類される症例が 330 例と最も多く、その中には ADAMTS13 活性著減によるもの 240 例 (72.7%) と TTP の 5 徴候によって診断された 90 例 (27.3%) が存在した。次に症例数が多いのが、膠原病に関連した TMA で 244 例であり、詳細な特徴については論文報告した (Thromb Haemost 102:371-378, 2009)。また、チクロピジンとクロピドグレルによる TMA について日米共同研究を行い、その機序の違いを明らかにした (Kidney Int 75: S20-S24,

2009)。最近の 2 年間でチクロピジン TTP 報告は 1 例であったが、日本でも 2008 年よりクロピドグレルが発売されたことで、チクロピジン使用頻度が減ったことによる可能性がある。しかし、我々の経験したチクロピジン TTP はジェネリックであり、従来製薬会社が行っていた副作用警告などの薬剤情報が主治医に十分周知されておらず、TTP と診断されていない可能性が危惧される。

D. 考察

我々の TMA 解析センターとしての 1998 年から 2010 年の活動により、1028 例という世界に類を見ない症例数のデータベースを構築した。ただ、最近では ADAMTS13 活性測定などが外注検査として対応できるようになり、TMA 解析センターに紹介される TMA 症例が減ってきている。そのため、USS やチクロピジン TTP などの症例数が減少しており、このような症例が見逃されることで十分な治療・対応ができていないのではないかと危惧している。また、このデータベースでは ADAMTS13 を中心に解析してきたが、先天性で USS ではない症例は病因不詳と分類してきた。欧米からは、このような症例で Factor H, Factor I, MCP などの補体制御因子の異常が報告されている。これらの症例で、補体制御因子を中心とした解析を行って、病態を明らかにすることが、今後の TMA グループの重要なテーマであると考えている。

E. 結論

1998 年から 2010 年の過去 12 年にわたり、1028 例の多数例の TMA を集積し、データベース化を行った。これらの症例の中から、USS、チクロピジン TTP、膠原病 TMA などの詳細な解析を行い、報告してきた。これらの報告は、日本人における解析であり、本邦の TMA の特徴を明らかにして、TMA 症例の診断や治療法の選択に有用な情報を提供している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- 1) Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Matsuyama T, Isonishi A, Ishikawa M, Yagita M, Morioka C, Yoshiji H, Tsujimoto T, Kurumatani N, Fukui H. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 99:1019-1029, 2008
- 2) Furukoji E, Tanaka N, Yamashita A, Matsumoto M, Fujimura Y, Yamamoto R, Tamura S, Asada Y. Ecto-nucleotide triphosphate diphosphohydrolase inhibits ATP- and ADP-induced vasoconstriction. *Thromb Res* 121:583-585, 2008
- 3) Kokame K, Aoyama Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. Inherited and *de novo* mutations of *ADAMTS13* in a patient with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost* 6:213-215, 2008 (letter)
- 4) Shida S, Nishio K, Sugimoto M, Mizuno T, Hamada M, Kato S, Matsumoto M, Okuchi K, Fujimura Y, Yoshioka A. Functional imaging of shear-dependent activity of ADAMTS13 in regulating mural thrombus growth under whole blood flow conditions. *Blood* 111:1295-1298, 2008
- 5) Horii M, Uemura S, Uemura M, Matsumoto M, Ishizashi H, Imagawa K, Iwama H, Takeda Y, Kawata H, Nakajima T, Fujimura Y, Saito Y. Acute Myocardial Infarction as a Systemic Prothrombotic Condition Evidenced by Increased von Willebrand Factor Protein Over ADAMTS13 Activity in Coronary and Systemic Circulation. *Heart and Vessels* 23:301-307, 2008
- 6) Morioka C, Uemura M, Matsuyama T, Matsumoto M, Kato S, Ishikawa M, Ishizashi H, Fujimoto M, Sawai M, Yoshida M, Mitoro A, Yamao J, Tsujimoto T, Yoshiji H, Urizono Y, Hata M, Nishio K, Okuchi K, Fujimura Y, Fukui H. Plasma ADAMTS13 activity parallels the APACHE II score, reflecting an early prognostic indicator for patients with severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 43:1387-1396, 2008
- 7) Kanno M, Nakamura S, Kawahara M, Ueno S, Nakamine H, Matsumoto M, Fujimura Y. Chemotherapy-resistant intravascular lymphoma accompanied by ADAMTS13 inhibitor successfully treated with rituximab. *Int J Hematol* 88:345-347, 2008. (letter)
- 8) Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H. Thrombotic microangiopathy. *Recent Advances of Thrombosis and Hemaostasis*. Springer Verlag, pp625-639, 2008.
- 9) Uemura M, Fujimura Y, Matsuyama T, Matsumoto M, Ishikawa M, Ishizashi H, Tsujimoto T, Yoshiji H, Fukui H. Potential roles of ADAMTS13 in the development of alcoholic hepatitis. *Current Drug Abuse Reviews* 1: 188-196, 2008
- 10) Kobayashi T, Wada H, Nishioka J, Yamamoto M, Matsumoto T, Tamaru T, Nomura S, Masuya M, Mori Y, Nakatani