

- K, Nishikawa M, Katayama N, Nobori T: ADAMTS13 Related Markers and Von Willebrand Factor in Plasma from Patients with Thrombotic Microangiopathy (TMA), *Thromb Res.* 2008;121: 849-854
- 11) Ota S, Wada H, Abe Y, Yamada E, Sakaguchi A, Nishioka J, Hatada T, Ishikura K, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Elevated Levels of Prothrombin Fragment 1 + 2 Indicate High Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008; 14: 279-285
- 12) Tamaru S, Kitajima K, Nakano T, Eto K, Yazaki A, Kobayashi T, Matsumoto T, Wada H, Katayama N, Nishikawa M: Calyculin A retraction of mature megakaryocytes proplatelets from embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 366: 763-8.
- 13) Kaneko T, Wada H, Onishi K, Abe Y, Ota S, Yamada N, Matsumoto T, Katayama N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Cutoff values of D-dimer and FDP in plasma for the diagnosis of thrombosis. *Vascular Disease Prevention* 2008; 5: 81-88
- 14) Matsumoto T, Wada H, Tamaru S, Sugimoto Y, Fujieda A, Yamamura K, Kobayashi T, Kaneko T, Yamaguchi M, Nobori T, Katayama N: Central venous catheter-related thrombosis after replacement therapy for intracranial bleeding in a patient with afibrinogenaemia. *Haemophilia.* 2008; 14:153-6.
- 15) Nomura H, Wada H, Mizuno T, Katayama N, Abe Y, Noda M, Nakatani K, Matsumoto T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Int J Hematol.* 2008; 87: 250-255
- 16) Matsumoto T, Kaneko T, Seto M, Wada H, Kobayashi T, Nakatani K, Tonomura H, Tono Y, Ohyabu M, Nobori T, Shiku H, Sudo A, Uchida A, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S: The measurement membrane proteinase 3 expression on neutrophils was downregulated after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008; 14: 186-92
- 17) Kato S, Onishi K, Yamanaka T, Takamura T, Dohi K, Yamada N, Wada H, Nobori T, Ito M: Exaggerated Hypertensive Response to Exercise in Patients with Diastolic Heart Failure. *Hypertension Research*, 2008: 31: 679-684
- 18) Tsuji A, Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Ota S, Yamada N, Sugiyama T, Sudo A, Onishi K, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T: Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism. *Int J Hematol.* 2008; 88: 448-453
- 19) Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, Mckoy JM, Yarnold PR, Raisch DW, Winters JL, Raife TJ, Cursio JF, Luu TH, Richey EA, Fisher MJ, Ortel TL, Tallman MS, Zheng XL, Matsumoto M, Fujimura Y, Bennett C. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int* 75:S20-S24, 2009

- 20) Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, Isonishi A, Soejima K, Akiyama N, Tomiyama J, Kazuhiko 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 thrombotic microangiopathy in Upshaw-Schulman syndrome: Clinical observations and *ADAMTS13* gene analysis in nine patients representing six families. *Br J Haematol* 144:742-754, 2009
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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 steato-hepatitis. *Thromb Haemost* 102: 371-378, 2009.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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.

- 40) 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.
- 41) 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 thrombo- cytopenic purpura caused by inhibitory IgG-autoantibody to ADAMTS13. *Pediatr Hematol Oncol* 27:56–61, 2010.
- 42) Kurita T, Onishi K, Dohi K, Takamura T, Fujimoto N, Tanigawa T, Imanaka-Yoshida K, Wada H, Nobori T, Ito M: Conventional therapy with an ACE inhibitor diminishes left ventricular dyssynchrony during the progression of heart failure. *Int J Cardiol.* 2010; 140: 48–54
- 43) Ikejiri M, Tsuji A, Wada H, Sakamoto Y, Nishioka J, Ota S, Yamada N, Matsumoto T, Nakatani K, Nobori T, Itoh M: Analysis three abnormal Protein S genes in a patient with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010; 125: 529–532
- 44) Okamoto K, Wada H, Hatada T, Uchiyama T, Kawasugi K, Mayumi T, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Asakura H, Koga S, Iba T, Maruyama I; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb Res.* 2010; 126: 74–78
- 45) Nakamura A, Sugimoto Y, Ohishi K, Sugawara Y, Fujieda A, Monma F, Suzuki K, Masuya M, Nakase K, Matsushima Y, Wada H, Katayama N, Nobori T: Diagnostic Value of PCR Analysis of Bacteria and Fungus from Blood in Empiric Therapy-Resistant Febrile Neutropenia. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 2030–2036
- 46) 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; 126: 18–23
- 47) Sugiyama T, Kobayashi T, Nagao K, Hatada H, Wada H, Sagawa N: Group A streptococcal toxic shock syndrome with extremely aggressive course in the third trimester. *J Obstet Gynaecol Res,* 2010; 36: 852–855
- 48) 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.* 2010; 16: 266–272
- 49) Kaneko T, Wada H, Nobori T, Yamada N, Nakamura M, Ito M: Prevention of venous thromboembolism according to the guidelines of a domestic manual. *Int J Hematol.* 2010; 91: 909–911
- 50) Hosoki K, Nakamura A, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Wada H, Nobori T, Fujisawa T: Differential activation of eosinophils by 'probiotic' *Bifidobacterium bifidum* and 'pathogenic' *Clostridium difficile*. *Int Arch Allergy Immunol.*

2010; 152 Suppl 1: 83-9

51) Ito-Habe N, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M, Izuno T, Sugita M, Ikeda Y: A second national questionnaire survey of TMA. *Int J Hematol.* 2010. 92: 68-75

52) Ikejiri M, Wada H, Sakamoto Y, Ito N, Nishioka J, Nakatani K, Tsuji A, Yamada N, Nakamura M, Ito M, Nobori T: The association of protein S Tokushima-K196E with a risk of deep vein thrombosis. *Int J Hematol.* 2010 ; 92: 302-305

53) Wada H, Hatada T, Okamoto K, Uchiyama T, Kawasugi K, Mayumi T, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Okamura T, Toh CH; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. : Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC: *Am J Hematol.* 2010; 85: 691-694

54) Hikari Miura, Koji Hashida, Hirofumi Sudo, Yoshitaka Awa, Mika Takarada-Iemata, Koichi Kokame, Tetsuya Takahashi, Masayasu Matsumoto, Yasuko Kitao, Osamu Hori: Deletion of Herp facilitates degradation of cytosolic proteins. *Genes Cells* 15, 843-853, 2010

55) Yuji Shono, Chiaki Yokota, Yuji Kuge, Shinsuke Kido, Akina Harada, Koichi Kokame, Hiroyasu Inoue, Mariko Hotta, Kenji Hirata, Hideo Saji, Nagara Tamaki, Kazuo Minematsu: Gene expression associated with an enriched environment after transient focal ischemia. *Brain Res.* (In press).

56) 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

57) 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. *Inter Med*, 49; 689-693, 2010

58) 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 Hematol Oncol.* 27:53-58. 2010

59) Okano E, Ko S, Matsumoto M, Fujimura Y, Nakajima Y. ADAMTS13 activity decreases after hepatectomy, reflecting a postoperative liver function. *Hepato-Gastroenterology* 57:316-320, 2010

60) 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* 52:485-487, 2010

61) Ishikawa M, Uemura M, Matsuyama T, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Morioka C, Fujimoto M, Kojima H, Yoshiji H, Tsujimoto T, Takimura C, Fujimura Y, Fukui H. Potential Role of

Enhanced Cytokemia and Plasma Inhibitor on the Decreased Activity of Plasma ADAMTS13 in Patients With Alcoholic Hepatitis: Relationship to Endotoxemia. *Alcohol Clin Exp Res* 34;S25-S33, 2010

62) Hiura H, Matsui T, Matsumoto M, Hori Y, Isonishi A, Kato S, Iwamoto T, Mori T, Fujimura Y. Proteolytic fragmentation and sugar chains of plasma ADAMTS13 purified by a conformation-dependent monoclonal antibody. *J Biochem* 148: 403-411, 2010

63) Kato K, Kobayashi C, Katayama Y, Moriyama N, Shiono J, Kudo K, Koike K, Aoki K, Fujisawa K, Okada M, Matsumoto M, Fujimura Y, Tsuchida M. Forty-two-day-old boy with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int.* 52:485-487, 2010

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

65) Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, Sugiyama T, Yamada N, Maruyama K, Katayama N, Isaji S, Shimpo H, Kusunoki M, Nobori T: Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2011; 105: 40-44

66) Kanemitsu S, Shimono T, Nakamura A, Yamamoto K, Wada H, Shimpo H: Molecular diagnosis of nonaneurysmal infectious aortitis. *J Vasc Surg.* 2011 Nov 17. [Epub ahead of print]

Jinda S, Nakatani K, Nishioka J, Yasuda K, Soya Y, Hayashi A, Wada H, Nobori T.: Personalized treatment in the eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Int J Mol Med.* 2011: 27: 255-261

67) Ito-Habe N, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Toyoda H, Ishikawa E, Nomura S, Komada Y, Ito M, Nobori T, Katayama N Elevated Von Willebrand factor propeptide for the diagnosis of thrombotic microangiopathy and for predicting a poor outcome. *Int J Hematol.* 2011; 93: 47-52

68) Akiyama R, Komori I, Hiramoto R, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y. H1N1 influenza (swine flu)-associated thrombotic microangiopathy with a gigantically high plasma ratio of von Willebrand factor to ADAMTS13. *Intern Med* (in press)

和文

1) 加藤誠司、藤村吉博. 凝固因子活性測定 VWF 切断酵素 (VWF-CP) ≪ADAMTS13 ≫ von Willebrand factor- cleaving protease. *臨床検査データブック* 2009-2010. pp371、2009

2) 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
松本雅則、藤村吉博. ADAMTS13 と TTP—最近の進歩—. *Annual Review 血液* 2009. pp209-216、2009

3) 松本雅則、藤村吉博. von Willebrand 病—最近の進歩. *Annual Review 血液* 2008. pp211-220、2008

4) 植村正人、藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病. *血栓と循環* 16: 15-21,

2008

5) 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病. 講義録 血液・造血器疾患学. pp250-252, 2008

6) 藤村吉博. 溶血性尿毒症症候群. 講義録 血液・造血器疾患学. pp253-255, 2008

7) 藤村吉博. TTP/TMA の診断と治療. CLINICIAN 55 : 110-114, 2008

8) 藤村吉博. TTP/の診断と治療. 日本血栓止血学会誌 19 : 358-362, 2008

9) 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療. 日本内科学会雑誌 97 : 295-302, 2008

10) 藤村吉博、植村正人. 肝産生酵素 ADAMTS13 と血栓症. 臨床血液 49 : 1420-1433, 2008

11) 植村正人、藤村吉博. TTP. 腎と透析. 65:421-427, 2008

12) 小西康司、吉田克法、多山幸、切畑屋智史、岩下裕一、横田基次、萱島道徳、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

13) 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9 4回日本消化器病学会総会記念誌 pp262-266, 2009.

14) 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.

15) 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4 5回 2008年度ベルツ賞受賞論文一 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.

16) 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.

17) 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.

18) 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

19) 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.

20) 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.

21) 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.

22) 秋山正志、武田壮一、小亀浩市、高木淳一、宮田敏行: VWF 切断酵素 ADAMTS13 のエキソサイト認識機構. 生化学 82, 950-956 (2010)

23) 伊藤晋, 山本茂一, 林司, 加藤誠司, 日裏久英, 松本雅則, 藤村吉博. ADAMTS13 活性測定用 ELISA キットの開発. 日輸細治会誌. 56;27-35, 2010

24) 藤村吉博. 抗血栓性:ADAMTS13. 動脈硬化予防 MEDICAL VIEW 9 :110-112, 2010.

25) 藤村吉博, 八木秀男. IV-3 赤血球破砕症候群. 血液診療エキスパート 貧血. 中外医学社 pp196-203, 2010.

26) 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群. 血液疾患最新の治療 2011-2013. 南江堂. pp289-294.

27) 松本雅則 藤村吉博. ADAMTS13. 分子脳血管病. 10:74-77, 2011.

28) 藤村吉博. Q.48 TMA-TTP/HUS. DIC のすべて. 救急・集中治療. 総合医学社. 22 1637-1641, 2010

2. 学会発表

1) 西口貴司, 西尾健治, 田渕由希子, 浅井英樹, 北岡寛教, 石西綾美, 松本雅則, 藤村吉博, 渡邊知朗, 奥地一夫. 血漿交換・ステロイドパルス療法に抵抗するもリツキマシブが奏効したTTPの一例. 第70回日本血液学会総会 (於: 国立京都国際会館, 平成20年10月11日)

2) 東浦壮志, 岡田恵子, 朴永東, 大杉夕子, 松尾崇史, 大塚康義, 宇城敦司, 徳平夏子, 鳴岡英輝, 松本雅則, 石西綾美, 藤村吉博, 原純一. 早期のRituximab投与が奏功した血栓性血小板減少性紫斑病の小児例. 第70回日本血液学会総会 (於: 国立京都国際会館, 平成20年10月12日)

3) 植村正人, 福井博, 藤村吉博. 重症

肝臓疾患とADAMTS13. 第29回日本アフェレーシス学会学術大会 (於: 広島国際会議場, 平成20年11月23日)

4) 小西康司, 森田友規, 切畑屋智史, 岩下裕一, 横田基次, 萱島道德, 米田龍生, 吉田克法, 石西綾美, 松本雅則, 藤村吉博. 第29回日本アフェレーシス学会学術大会 (於: 広島国際会議場, 平成20年11月22日)

5) 藤田百合, 武山雅博, 内田賀子, 柴田真理, 釜本智之, 新居育世, 井崎和史, 西久保敏也, 高橋幸博, 佐道俊幸, 赤坂珠理晃, 西岡和弘, 小林浩, 西田幸世, 前田美和, 辻内智美, 門池真弓, 結石杏奈, 松本雅則, 藤村吉博. 胎児期治療で管理した重症Rh不適合妊娠の2例. 第52回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会学術講演会 (於: 奈良県立医科大学, 平成20年11月29日)

6) 松本雅則, 石西綾美, 藤村吉博. 造血幹細胞移植後TMAに対するFFP定期輸注による治療効果. 第52回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会学術講演会 (於: 奈良県立医科大学, 平成20年11月29日)

7) 西田幸世, 前田美和, 辻内智美, 門池真弓, 結石杏奈, 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をめざして. 第52回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会学術講演会 (於: 奈良県立医科大学, 平成20年11月29日)

8) 松本雅則, 植村正人, 加藤誠司, 石指宏通, 松山友美, 石川昌利, 森岡千恵, 辻本達寛, 藤本正男, 福井博, 藤村吉博. 新鮮凍結血漿 (FFP) の予防的投与は造血幹細胞移植後の肝VOD発症を予防する. 第44回日本肝臓学会総会 (於: 愛媛県民文化会館, 平成20年6月6日)

- 9) 石西綾美、藤村吉博、松本雅則、加藤誠司、小亀浩市、宮田敏行. 本邦 Upshaw-Schulman 症候群 37 例の phenotype-genotype 解析. 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (於: 大阪国際交流センター、平成 20 年 11 月 21 日)
- 10) 竹田知広、松本雅則、櫻井嘉彦、嶋緑倫、藤村吉博. ADAMTS13 活性の低下がみられた悪性高血圧の 1 例. 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (於: 大阪国際交流センター、平成 20 年 11 月 21 日)
- 11) 松本雅則、石西綾美、藤村吉博、中山京子、井上雅美、河敬世. 造血幹細胞移植後 TMA に対する FFP 定期輸注による治療効果. 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (於: 大阪国際交流センター、平成 20 年 11 月 21 日)
- 12) 山口雄亮、森木隆典、和田英夫、松本雅則、藤村吉博、池田康夫、村田満. 血栓性血小板減少性紫斑病にみられる自己抗体 IgG が結合する ADAMTS13 エピトープ配列. 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (於: 大阪国際交流センター、平成 20 年 11 月 22 日)
- 13) 岩田宏紀、鈴木崇、松本雅則、藤村吉博、一瀬白帝. 重度 Plasminogen 欠損症における代替的線溶機構の解析. 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 (於: 大阪国際交流センター、平成 20 年 11 月 22 日)
- 14) Yusuke Yamaguchi, Takanori Moriki, Hideo Wada, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Terumichi Nakagawa, Atsuko Igari, Yasuo Ikeda, Mitsuru Murata. Identification of ADAMTS13 peptide sequences recognized by autoantibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. 50th ASH annual meeting. San Francisco (USA), 2008
- 15) Masatoshi Ishikawa, Masahito Uemura, Tomomi Matsuyama, Masanori Matsumoto, Masao Fujimoto, Hiromichi Ishizashi, Seiji Kato, Chie Morioka, Tatsuhiro Tsujimoto, Toshiyuki Kitazawa, Hidehito Kawaratani, Yoshihiro Fujimura, Hiroshi Fukui. Potential role of enhanced cytokinemia and endotoxemia on the decreased activity of plasma ADAMTS13 in patients with alcoholic hepatitis. 50th ASH annual meeting. San Francisco (USA), 2008
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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

20) 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

21) 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)

22) 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)

23) 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)

24) 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)

25) 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)

26) 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)

27) 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)

28) 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)

29) 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)

30) 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)

31) 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)

32) 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)

33) 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)

34) 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)

35) 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)

36) 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)

37) 和田英夫。DIC 診断に関する最新のエビデンス、教育講演、第 8 回日本検査血液学会冬季セミナー、2010 年 2 月 20-21 日

38) 和田英夫。第三世代のフィブリン関連マーカー(SF)による血栓症の診断、教育講演、第 33 回日本血栓止血学会学術集会、2010 年 4 月 22 日-24 日

39) Wada H: Guidelines for management of DIC, The 6th Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and haemostasis, Bali 10/13-16/2010

40) 和田英夫、山田典一、杉山隆、池尻誠、中村真潮: 静脈血栓塞栓症における二次的血栓性素因異常の検討のための臨床研究、学術標準化委員会シンポジウム「静脈血栓塞栓症予防ガイドライン改

訂の方向性と今後の課題」、シンポジウム、第 33 回日本血栓止血学会学術集会、2010 年 4 月 22 日-24 日

41) 畑田剛、和田英夫: 日本血栓止血学会プロスペクティブスタディの解析報告、日本救急医学会ジョイントシンポジウム「DIC-診断と治療の最前線」、第 33 回日本血栓止血学会学術集会、2010 年 4 月 22 日-24 日

42) 和田英夫: DIC の新しい概念と治療への展望~臨床検査部の立場から~、シンポジウム「DIC 治療の新しい展開~リコモジュリン製剤の登場~」、第 11 回日本検査血液学会学術集会、2010 年 7 月 24-25 日、東京ビッグサイト

43) 和田英夫: 血栓症の臨床 up-to-date、シンポジウム III「血栓症高まる検査の役割」、第 42 回日本臨床検査自動化学会、2010 年 10 月 7 日-9 日、神戸国際会議場

44) 和田英夫: プロスペクティブスタディの解析結果からの DIC 診断における止血系マーカーの評価、第 5 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、東医会館、2010、10 月 30 日

45) 和田英夫: 静脈血栓塞栓症におけるフィブリン関連マーカーの有用性の検討、第 5 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、東医会館、2010、10 月 30 日

46) 秋山正志、武田壮一、小亀浩市、高木淳一、宮田敏行: 立体構造にもとづく ADAMTS13 のドメイン間相互作用の解析。第 33 回日本血栓止血学会学術集会、鹿児島、2010 年 4 月。

47) 樋口(江浦)由佳、宮田敏行、小亀浩市: 小胞体関連分解(ERAD)で機能す

る膜タンパク質 Herp の欠損は耐糖能と虚血耐性の低下につながる。第8回血液・血管オルビス，東京，2010年8月。

48) Hirofumi Sudo, Mika

Takarada-Iemata, Koji Hashida, Koichi Kokame, Yasuko Kitao, Osamu Hori: Roles of ERAD molecule Herp in the Parkinson's disease (PD) models. 第33回日本神経科学大会・第53回日本神経科学学会大会・第20回日本神経回路学会大会，神戸，2010年9月。

49) 平田健司，久下裕司，横田千晶，生野雄二，小亀浩市，原田晃名，半澤宏子，河嶋秀和，佐治英郎，峰松一夫，玉木長良：脳虚血後の環境刺激による神経機能回復において proBDNF の関与は小さい。第22回日本脳循環代謝学会総会，豊中，2010年11月。

50) 樋口(江浦)由佳，宮田敏行，小亀浩市：小胞体関連分解 (ERAD) 因子の発現量は臓器依存的に調節されており Derlin-3 欠損の影響を受ける。第83回日本生化学会大会・第33回日本分子生物学会年会，神戸，2010年12月。

51) Yuka Eura, Yuji Arai, Toshiyuki Miyata, and Koichi Kokame: Derlin-1 and Derlin-2 but not Derlin-3 deficient mice were embryonic lethal. 50th ASCB Annual Meeting, Philadelphia, USA, December, 2010.

52) 中川央充，森木隆典，山口雄亮，猪狩敦子，副島見事，松本雅則，藤村吉博，村田満。ADAMTS13 活性に関するディスインテグリンドメイン内のペプチド配列。第33回日本血栓止血学会学術集会。(鹿児島、平成22年4月22日)

53) 山口直子，八木秀男，松本雅則，志田泰明，杉本充彦，藤村吉博。TTP モデ

ルの血流下におけるシロスタゾールの有用性の検討。第33回日本血栓止血学会学術集会。(鹿児島、平成22年4月22日)

54) 日裏久英，松井太衛，堀勇二，石西綾美，松本雅則，藤村吉博。精製した血漿 ADAMTS13 の3種プロテアーゼによる切断修飾と糖鎖部分構造解析。第33回日本血栓止血学会学術集会。(鹿児島、平成22年4月22日)

55) 松本雅則，石西綾美，加藤誠司，堀勇二，八木秀男，藤村吉博。後天性・特発性 TTP で ADAMTS13 活性著減を示す195例と古典的 pentad で診断された89例の比較検討。第33回日本血栓止血学会学術集会。(鹿児島、平成22年4月22日)

56) 八木秀男，松本雅則，石西綾美，藤村吉博。乳幼児期発症の後天性・特発性 TTP-hitherto poorly recognized-6 例の臨床学的検討。第33回日本血栓止血学会学術集会。(鹿児島、平成22年4月22日)

57) 藤村吉博。TTP モデルの血小板輸血禁忌の病態。第58回日本輸血・細胞治療学会総会。(教育講演，於：名古屋国際会議場、平成22年5月29日)
Koichi Kokame, Yoshihiro Fujimura.

58) Fluorogenic and chromogenic assays of ADAMTS13 activity. 56th Annual Scientific and Standardization Committee Meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. May 23 2010

59) Michiko Kajiwara, Toshiaki Ono, Shuuki Mizutani, Naoyuki Miyasaka, Toshirou Kubota, Ayami Isonishi, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura. Periodical plasma infusion

is useful in management of pregnancy in typical Upshaw-Schuman syndrome.
第 72 回日本血液学会学術集会. (於:パシフィコ横浜、平成 22 年 9 月 26 日)

60) 井上明威、濱崎あゆ美、藤原志保、宮川寿一、宮家宏定、内場光浩、米村雄士、松本雅則、藤村吉博. 長期間 ADAMTS13 の変動を観察し得た TTP2 症例. 第 72 回日本血液学会学術集会. (於:パシフィコ横浜、平成 22 年 9 月 26 日)

61) 松本雅則、藤村吉博. 血小板減少症における HIT 抗体検査の重要性-奈良医大での経験. 2010 年度第 31 回日本アフェレシス学会学術大会. (シンポジウム, 於:ディズニーアンバサダーホテル、平成 22 年 11 月 6 日)

62) 前田美和、西田幸代、辻内智美、長谷川真弓、原田純子、門池真弓、早川正樹、松本雅則、藤村吉博. 血漿分画製剤管理の現状と問題点. 第 54 回日本輸血・細胞治療学近畿支部総会(於:ピアザ淡海、平成 22 年 11 月 27 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図1 奈良医大輸血部で集積したTMA症例数の推移

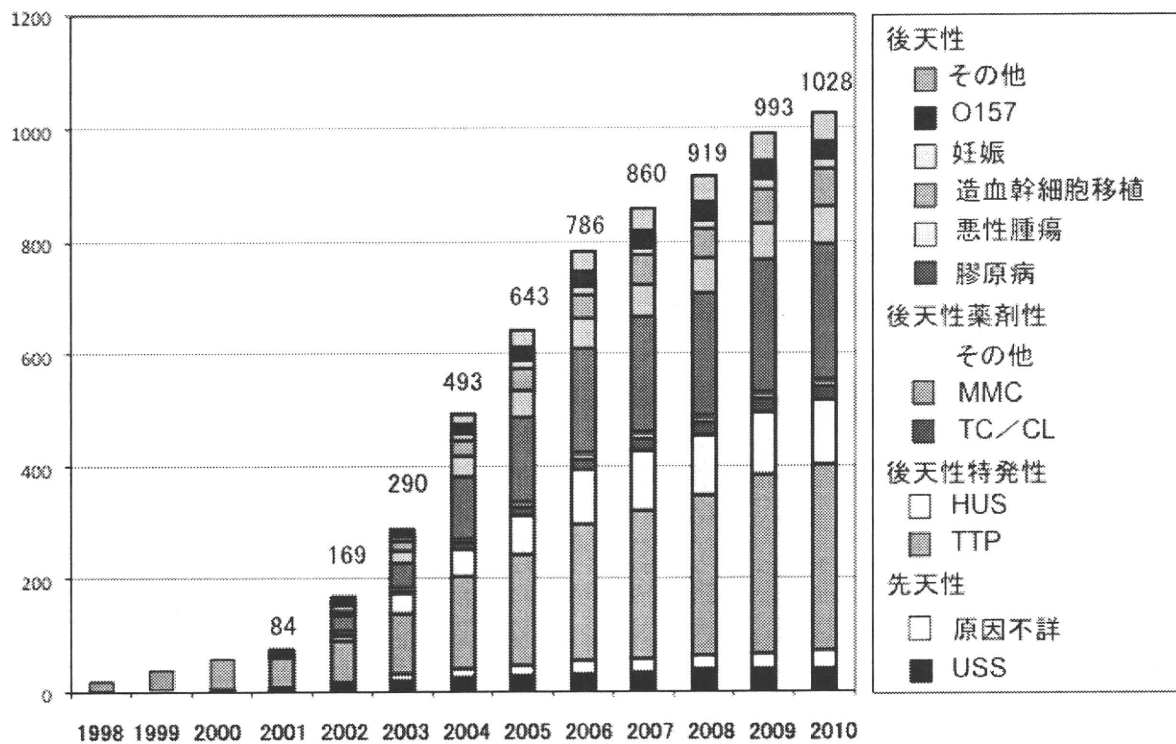


Table 1. Plasma levels of ADAMTS13:AC and ADAMTS13:INH in 1028 patients with thrombotic microangiopathies (TMAs) registered at Nara Medical University during July 1998- December 2010.

	Congenital TMAs		Acquired TMAs											Total (n=1028)
	Upshaw-Schulman syndrome (USS) (n=39)	Unknown etiology (n=34)	Idiopathic		Secondary									
			Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (n=330)	Hemolytic-uremic syndrome (HUS) (n=113)	Drug-induced			Connective tissue diseases and Autoimmune diseases (CTDs/ADs) (n=244)	Malignancies (n=67)	Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (n=54)	Pregnancy (n=18)	E. coli O157: H7 infection (n=32)	Others (Liver cirrhosis, etc) (n=49)	
					Ticlopidine (n=23)/ Clopidogrel (n=1)	Mitomycin C (n=10)	Pegylated-interferon (n=1) / Sildenafil (n=1)							
ADAMTS13:AC (%)	(n=41)	(n=34)	(n=330)	(n=113)	(n=23/n=1)	(n=10)	(n=1/n=1)	(n=244)	(n=67)	(n=54)	(n=18)	(n=32)	(n=49)	(n=1028)
<3	40	0	240	0	20	0	2	52	7	0	6	0	14	381
3 - <25	1	4	70	22	2	2	0	72	24	21	5	5	17	245
25 - <50	0	12	17	52	1	5	0	73	24	30	4	17	6	241
≥50	0	18	3	39	1	3	0	47	12	13	3	10	12	161
ADAMTS13:INH (U/ml)	(n=41)	(n=41)	(n=328)	(n=50)	(n=23/n=1)	(n=7)	(n=1/n=1)	(n=209)	(n=32)	(n=25)	(n=11)	(n=17)	(n=26)	(n=813)
≥2	0	0	148	0	18	0	0	30	6	0	3	0	9	212
0.5 - <2	0	1	143	3	6	0	2	93	9	10	5	1	10	283
<0.5	41	40	37	47	2	7	0	86	17	15	3	16	7	318

() Sample number determined

平成 20-22 年度 特発性血栓症サブグループ

グループリーダー：小嶋哲人 名古屋大学医学部 保健学科 教授

班員：坂田洋一 自治医科大学 教授

宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長

川崎富夫 大阪大学医学部 心臓血管外科 助教

横山健次 慶應義塾大学医学部 内科 講師

辻 肇 京都府立医科大学附属病院 部長

研究協力者：窓岩清治 自治医科大学

グループ総括

研究分担者：小嶋哲人

研究要旨

本研究班における特発性血栓症サブグループ研究は、近年増加している我が国における静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、静脈血栓塞栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、エコノミークラス症候群として国民から注目される静脈血栓塞栓症の予知・予防のための対策の確立を目的とする。本研究は、全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究と日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究から構成される。アンケート調査研究として本邦における静脈血栓塞栓症に対する「ワルファリン使用に関するアンケート調査」、その二次調査として「本邦における静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する全国実態個別調査」を行った結果、大半の調査対象施設において静脈血栓塞栓症予防ガイドラインに準じた用量調節ワルファリン療法が行われていたにもかかわらず出血症状や血栓症再発の合併症がみられ、さらに「ワルファリン服用患者におけるPT-INR 自己測定の有効性と安全性についての検討」が計画された。また、静脈血栓塞栓症治療における「ヘパリン在宅自己注射療法の指針（案）」に対するアンケート調査が全国の大学附属病院産婦人科教室を対象に実施され、諸意見を検討の上まとめられた。また、「先天性血栓性傾向（AT、PC、PS 欠損症）日本人患者の実態調査」を実施し、計 162 例の詳細な情報が得られ、それぞれ若年で静脈血栓塞栓症を発症する例が多く、また再発の危険性も高いことが示唆された。日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究としては、日本人の静脈血栓塞栓症患者 173 名中に PS K196E 変異のヘテロ接合体 13 名、ホモ接合体 2 名が同定され、また、妊娠中および産褥期に深部静脈血栓症を発症した 44 名中 17 名が血栓性素因をもち、なかでも PS 欠損症が 7 名で最も多く、日本人の血栓性素因として PS 欠損症が多いことが確認された。一方、凝固第 V 因子の低下が日本人における新しい深部静脈血栓塞栓症の危険因子の可能性が指摘された。さらに、静脈血栓塞栓症家族内発生の見られた先天性 AT 欠損症ならびに拡張型心筋症合併症家系において、それぞれ原因と思われる遺伝子変異が同定された。また、後天的血栓性素因として知られる妊娠や経口避妊薬服用の原因が、高女性ホルモン・ 17β -estradiol により PS α 遺伝子 (*PROS1*) 発現が抑制され、PS 血中濃度低下をもたらす分子機構を明らかにした。さらに、新たな先天性血栓症性素因の遺伝子異常が同定された。その他、日本人一般住民を対象にした研究より、アテローム血栓症に関与する血小板数、ADP 凝集能とコラーゲン凝集能の個人差に影響する因子として、性・年齢・脂質量が明らかとなった。

A. 研究目的

本研究班における特発性血栓症サブグループ研究は、近年増加している我が国における静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、静脈血栓

塞栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、エコノミークラス症候群として国民から注目される静脈血栓塞栓症の予知・予防のための対策の確立を目的とする。

B. 研究方法

特発性血栓症研究班サブグループ研究は、以下に示す如く全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究と日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究から構成される。

・全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究 —

(1) 本邦における静脈血栓塞栓症に対するワルファリン使用の実態調査研究：

我が国におけるワルファリン使用の実態に関するアンケート調査結果に基づき平成21年4月1日から6月30日までの3ヶ月の調査期間内にワルファリン療法を実施している静脈血栓塞栓症症例全例（入院および外来患者）を登録用紙に記入する形式で行う前向き二次調査を行い（添付資料1-1～1-3）、PT-INR自己測定の有効性と安全性についての調査研究を発案した。

(2) ヘパリン在宅自己注射に関する治療指針：

ヘパリンの自己注射の実態に関するアンケート調査を実施し、血栓性素因をもつ妊娠経過中などにおけるヘパリン療法の有効かつ安全な治療指針（案）をまとめ、この「ヘパリン在宅自己注射の指針（案）」に関するアンケート調査を実施した（添付資料2-1）。

(3) 先天性血栓性傾向（AT、PC、PS欠損症）日本人患者の実態調査：

先天性血栓傾向を有する患者での静脈血栓塞栓症の発症頻度、好発年齢、再発予防治療法、再発頻度など日本人患者における実態アンケート調査を施行し（添付資料3-1～3-2）、その集計解析を行った。

・日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究 —

(1) 特発性血栓症サブグループとして収集した日本人静脈血栓塞栓症発症患者173名における血栓リスクとなる3つの遺伝子（PC、PS、AT）変異解析による調査研究、ならびにPS Tokushima 変異に関する調査研究を行った。また、妊娠と関連した静脈血栓塞栓症と血栓性素因を検討した。

(2) 深部静脈血栓症患群123名と、年齢・性一致させた100名のコントロール群を対象とし、凝固第V因子の抗原量とリン脂質結合能を測定し、比較検討を行った。

(3) 家族内静脈血栓塞栓症発生の見られる先天性AT欠損症ならびに拡張型心筋症合併症家系において、それぞれ原因遺伝子変異の解析を行った。

(4) 今まで原因不明であった家族内静脈血栓塞栓症発生の見られる家系において、その発症原因候補遺伝子の変異解析を行った。

・その他：

(1) 女性ホルモン・ 17β -estradiol (E2) によるPS α 遺伝子 (*PROS1*) 発現抑制について、ヒト肝癌細胞株 HepG2 由来のER α 安定発現細胞株 (HepG2-ER α) を樹立し、女性ホルモンE2によるPS低下に関わる詳細な分子機構を解析した。

(2) 吹田研究での都市部地域日本人一般住民を対象に、血小板数、血小板凝集能、血清脂質量を測定し、血小板数ならびに血小板凝集能を男女別四分位 (Q1-Q4) に分類し、脂質量との関連を年齢等の調整による共分散分析を用いて解析した。

(3) 特定疾患・特発性血栓症での治療費公的助成の対象とする病型につ

いて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究のアンケート調査は自治医科大学生命倫理委員会、あるいは慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た後実施した。また、遺伝子解析研究では、国立循環器病センター、大阪府立母子保健総合医療センター、および名古屋大学医学部の倫理審査委員会にてそれぞれ承認され、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行った。研究対象者には人権を配慮し、研究への参加は自由意思で書面にてインフォームドコンセントを得て施行した。

C. 研究結果

・全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究 —

(1) 本邦における静脈血栓塞栓症に対するワルファリン使用の実態調査研究：

アンケート調査の結果、静脈血栓塞栓症の再発、出血などの見られる例がかなりあり、併用薬剤、基礎疾患や誘因などの背景因子との関連を明らかにするための二次調査を施行し、38施設 58 診療科から 678 症例の調査票が回収され、日本人に適したワルファリン療法を確立するための重要な知見が得られた。静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する全国実態個別調査を実施し、併用薬剤、基礎疾患および誘因などの背景因子との関連を明らかにした。さらに、静脈血栓塞栓症に対する日本人に適したワルファリン療法を確立するための調査研究として、「PT-INR 簡易型迅速測定装置の導入に関する全国調査」を発案、自治医科大学臨床研究倫理審査委

員会に申請し、平成 23 年 1 月 23 日に承認された (第臨 A10-47 号)。(添付資料 4-1 ~ 4-2)。

(2) ヘパリン在宅自己注射に関する治療指針：

アンケート調査の結果、概ね適切との回答が得られたが、さらに個々の寄せられた意見、要望などについて、その詳細を検討した上で修正し、最終的に研究班として治療指針をまとめた (添付資料 2-2)。

(3) 先天性血栓性傾向 (AT、PC、PS 欠損症) 日本人患者の実態調査：

先天性血栓傾向を有する日本人患者の血栓症発症時年齢、血栓症発症の誘因、抗凝固療法の現状などを明らかにすることを目的に、慶應義塾大学医学部の倫理委員会の承認のもと、日本血栓止血学会、日本静脈学会、日本血管外科学会の理事会からの承諾を得た後、各評議員 (医師) あてにアンケート調査を施行した (添付資料 3-1 ~ 3-2))。その結果、計 162 例 (AT 欠損症 42 例、PC 欠損症 54 例、PS 欠損症 55 例、複数因子欠損症 12 例) の詳細な情報が得られた。その中で AT 欠損症患者は、PC 欠損症、PS 欠損症患者と比較して若年で静脈血栓塞栓症を発症する例が多く、また再発の危険性も高いことが示唆された。また静脈血栓塞栓症を発症した先天性血栓傾向を有する患者の多くでは、発症後長期間抗凝固薬を継続している傾向がみられた。

・日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究 —

(1) 特発性血栓症サブグループとして収集した日本人静脈血栓塞栓症患者 173 名中に、プロテイン SK196E 変異のヘテロ接合体 13 名、ホモ接合体 2 名が同定された。また、プロテイン S

K196E 変異保有者の半数以上の患者(8名)が、別の変異(ホモ接合体も含めて)を併せもつことが判明した。一方、妊娠と関連した深部静脈血栓症発症患者16名のPS活性を測定したところ4名(25%)がPS欠損症と判定された。また、37名および39名のPC活性およびAT活性を測定し、5名(14%)および4名(10%)の欠損症を見出した。

(2) 深部静脈血栓症患群と、年齢・性を一致させたコントロール群のオッズ比は、第V因子抗原量において6.1、リン脂質結合能においては6.7となり、凝固第V因子低下は日本人における深部静脈血栓症の危険因子の一つであることが推測された。

(3) 家族内静脈血栓塞栓症発症の見られた先天性AT欠損症ならびに拡張型心筋症合併症家系において、それぞれ原因と思われる遺伝子変異

(*SERPINC1*; c.1391C>A: p.Pro439Thr [AT Budapest5]、および *LMNA*; c.1283G>C: p.Asp357His) を同定した。

(4) 今まで原因不明であった家族内静脈血栓塞栓症発症の見られた家系において、その発症原因候補遺伝子の変異解析を行った結果、プロトロンビンのAT結合領域に変異を同定した。

・その他

(1) 女性ホルモン・17 β -estradiol (E2) による *PROS1* 遺伝子発現抑制における詳細な分子機構が明らかにし、妊娠や経口避妊薬服用によるE2の上昇がPS血中濃度低下をもたらし、静脈血栓塞栓症の発症リスクとなることを示した。

(2) 日本人一般住民の男女共に、血小板数は年齢と負に相関した。女性では、血小板数はHDL-Cと負に、LDL-C/HDL-C比と正に相関した。また、女性でのADP凝集能とコラーゲン凝集

能は年齢と相関し、コラーゲン凝集能はLDL-C、LDL-C/HDL-C比、non-HDL-Cと相関した。

(3) 特定疾患・特発性血栓症での治療費公的助成の対象とする病型について、「家族性血栓性素因重症型の認定基準(診断基準):(素案)」を作成し、検討した(添付資料5)。

D. 考察

本邦におけるワルファリン使用の実態調査研究は、静脈血栓塞栓症の再発や出血と併用薬剤、基礎疾患や誘因などの背景因子との関連を明らかにし、個々の症例に応じたより安全なワルファリン療法へと繋げる必要がある。すなわち、簡易型PT-INR測定機器を導入した患者自身の測定による詳細なPT-INR値を測定により、出血および血栓症イベントとの関わりや自己測定がイベント発症率の軽減に繋がるか否かを、臨床研究「ワルファリン服用患者におけるPT-INR自己測定の有効性と安全性についての検討」を通して明らかにすることが重要であると考えられる。ヘパリン在宅自己注射療法は現在のところ保険適用されておらず、経費面での負担や実施に関する問題点について各医療機関における倫理委員会などの取り決めに従い慎重に協議した上で行われるべきであるが、「ヘパリン在宅自己注射療法の指針(改正案)」がその実施の一助になることを期待する。先天性血栓性傾向(AT、PC、PS欠損症)日本人患者の実態調査の中で、AT欠損症患者は、PC欠損症、PS欠損症患者と比較して若年で静脈血栓塞栓症を発症する例が多く、再発の危険性も高いことが示唆された。また、静脈血栓塞栓症を発症した先天性血栓傾向を有する患者の多くでは、発症後長期間抗凝固薬を