

Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M. Hepatol Res. 2010 40: 347-68

12. 日本肝臓学会コンセンサス神戸 2009 : C 型肝炎の診断と治療 西口修平、泉 並木、日野啓輔、鈴木文孝、熊田博光、伊藤義人、朝比奈靖浩、田守昭博、平松直樹、林 紀夫、工藤正俊. 肝臓 2009; 50: 665-677.

2. 学会発表

1. セロタイプ 2 型に対するペグインターフェロン・リバビリン療法の治療期間と SVR 率。山口康徳、田守昭博、萩原淳司、藤井英樹、小林佐和子、岩井秀司、森川浩安、榎本大、木岡清英、倉井修、岡博子、河田則文。肝臓 2011;52:Supp.1 Page A155
2. セロ 1 高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対するリンバビリン併用療法における PEG-IFN2a と PEG-IFN2b の効果・安全性比較。田守昭博、木岡清英倉井修、坂口浩樹、萩原淳司、藤井英樹、小林佐和子、岩井秀司、森川浩安、榎本大、岡博子、河田則文。肝臓 2011;52:Supp.1. Page A374
3. セロタイプ 2 型に対するペグインターフェロン・リバビリン療法の治療期間と SVR 率。山口康徳、田守昭博、藤井英樹、小林佐和子、岩井秀司、森川浩安、榎本大、坂口浩樹、木岡清英、倉井修、岡博子、河田則文。肝臓 2010;51:Supp.1 Page A251
4. ペグインターフェロン・リバビリン療法無効・再燃例に対する治療の現状。田守昭博、林健博、藤井英樹、黒岡浩子、小林佐和子、岩井秀司、森川浩安、榎本大、坂口浩樹、河田則文。日消誌 2010;107:Supp. Page A272
5. 難治性 C 型肝炎に対するペグ IFN・リバビ

リン再治療による抗ウイルス効果。田守昭博、小林佐和子、岩井秀司、森川浩安、榎本大、坂口浩樹、木岡清英、岡 博子、河田則文。日消誌 2009;106:Suppl. Page A214

6. ペグインターフェロンあるいはインターフェロン単独療法の位置づけ。田守昭博、河田則文。肝臓 2009;50:Suppl.1 Page A30.

H. 知的所有権の取得状況
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

天然型 IFN α 少量長期投与の臨床的意義

研究分担者 八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター治療研究部長）

研究要旨 C型慢性肝炎に対し n-IFN α 少量長期投与療法 of 臨床的意義を、当院にて治療導入した症例 80 例について検討した。

ALT 値の改善が早期に認められるのに対し、アルブミン、プロトロンビン時間、ビリルビン値など肝予備能に関わる因子の改善は開始後 1 年半～2 年以上で認められた。ウィルス駆除率は 6.3% (5/80 例) であった。

投与継続期間中よりも、投与終了後に肝細胞癌の新規発生・再発が多い傾向が認められた。

C 型慢性肝炎に対する少量長期投与は、肝予備能の改善とともに発癌抑止に有効である可能性が考えられた。

研究協力者

佐伯 哲 長崎医療センター肝臓内科 医師

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療は、疾患自体の治癒を目的としてウィルス排除を目指す治療と、肝庇護療法などで肝炎を抑制できない症例に対し導入される少量長期投与による維持療法がある。前者はペグインターフェロン+リバビリンの使用が主流となり、さらに平成 23 年 11 月からプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルが保険収載となって、かつて難治例と言われた HCV I 型高ウィルス症例においても 60%前後のウィルス駆除率 (著効率) が得られるようになった。強力な薬剤の出現による治療成績の向上に反して、副作用による途中脱落の増加が懸念されている。日本における C 型慢性肝炎患者の多くは 60 歳以上の高齢者と、患者年齢分布層の高齢化も中途脱落を増加させる一因と考えられている。

少量長期投与による維持療法は、副作用や年齢など、種々の理由によりウィルス排除治療を施行

できない患者に対し、肝線維化抑止、発癌防止を目的として行われている。当院でも、n-IFN α (sumiferon) 及び Peg-IFN α 2a (pegasys) を用いた少量長期投与療法を行っている。

今回、我々は当院における n-IFN α 少量長期投与の臨床的意義について検討した。

B. 研究方法

2002 年 6 月から 2011 年 7 月までの期間に、長崎医療センターにて IFN 治療導入を行った C 型慢性肝疾患症例 990 例中、天然型インターフェロン α (n-IFN α) による少量長期投与治療を導入した 80 例を対象とした。当院の IFN 治療データベースから retrospective に対象症例を抽出し、カルテ上のデータと照合。IFN 治療介入による 1) 臨床検査 data の推移 2) sustained viral response (SVR) に至った症例 3) 治療中、あるいは治療終了後に肝細胞癌 (HCC) 発癌に至った症例 について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の解析に用いた患者情報や検査結果は、研究目的ではなく診療目的でえられたものであるが、研究目的に統計処理して使用する上では、書面にて患者の同意を得た。

C. 研究結果

解析対象となる 80 例の臨床背景を Figure 1 に示す。少量長期治療導入時に肝細胞癌の治療歴を有する症例を 15 例認めた。治療継続期間は、少量長期投与としながら、2 年以内の症例が 75% と高い割合を占めた。

1) 肝機能への影響

治療開始から 3 年間の、Child-Pugh score に関わる項目 (Table 1)、ALT 及び腫瘍マーカー (Table 2) の推移では、肝炎の抑制効果が早期より認められたのに対し、肝予備能の改善、及び AFP の低下は投与開始後 1.5 年を超えて認められた。

2) SVR に至った症例

全症例中、SVR に至った症例は 5 例 (6.3%)、その内 genotype 1b が 3 例 (3/64、4.7%)、2a 及び 2b が各 1 例 (非 1b 群として 2/16、12.5%) であった。

	n	average	S.D.	range	
PT (%)	投与前	71	79.49	13.21	42.2 ~ 113
	6ヵ月	45	84.02	13.11	45.9 ~ 123
	1年	33	83.40	14.38	40.6 ~ 110.4
	1.5年	22	89.40	16.86	60 ~ 124.7
	2年	15	96.20	13.75	69.8 ~ 115.5
	2.5年	10	90.94	10.16	72.6 ~ 103.8
	3年	7	87.76	10.37	71.7 ~ 101.6
Alb (g/dl)	投与前	79	3.78	0.51	2.3 ~ 5.2
	6ヵ月	61	3.83	0.46	2.8 ~ 5.1
	1年	46	3.87	0.55	2.6 ~ 5
	1.5年	35	3.89	0.48	3 ~ 4.6
	2年	21	4.17	0.38	3.2 ~ 4.7
	2.5年	14	4.13	0.48	3.1 ~ 4.8
	3年	10	3.87	0.53	2.9 ~ 4.6
T. Bil (mg/dl)	投与前	80	1.03	0.59	0.4 ~ 4.4
	6ヵ月	63	0.87	0.34	0.4 ~ 2
	1年	46	0.97	0.53	0.3 ~ 3.4
	1.5年	35	0.90	0.35	0.3 ~ 1.9
	2年	21	0.79	0.29	0.4 ~ 1.6
	2.5年	14	0.77	0.30	0.5 ~ 1.5
	3年	10	0.82	0.30	0.5 ~ 1.6

Mann-Whitney's U-test
S.D.: standard deviation *; P<0.05 †; P<0.01

Table 1. 肝機能への影響 (1)

	n	average	S.D.	range	
ALT (IU/L)	投与前	80	104.80	75.24	13 ~ 540
	6ヵ月	63	65.21	44.29	13 ~ 253
	1年	47	62.30	37.22	11 ~ 161
	1.5年	35	60.11	38.58	13 ~ 161
	2年	21	53.52	31.50	22 ~ 136
	2.5年	14	49.21	33.81	18 ~ 140
	3年	10	50.30	36.88	17 ~ 143
AFP (ng/ml)	投与前	78	69.79	109.55	3 ~ 796
	6ヵ月	61	39.25	58.50	3 ~ 236
	1年	44	41.48	57.27	2 ~ 236
	1.5年	32	43.44	64.89	3 ~ 246
	2年	20	23.40	35.97	3 ~ 141
	2.5年	13	17.89	26.86	3 ~ 82
	3年	8	38.50	68.79	3 ~ 200

Mann-Whitney's U-test
S.D.: standard deviation *; P<0.05 †; P<0.01

Table 2. 肝機能への影響 (2)

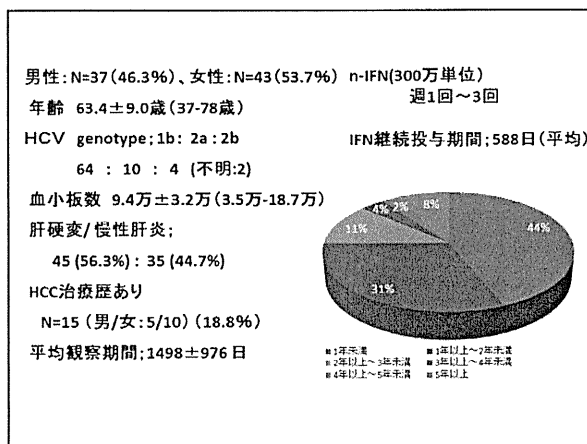


Figure 1. 患者背景

3) 治療中、あるいは終了後に肝細胞癌発癌に至った症例

総症例 80 例中、肝細胞癌治療歴のある 15 例、及び追跡不能であった症例 3 例を除く 62 例の内、長期投与療法中、あるいは終了後に肝細胞癌の出現を認めた症例を 16 例認めた (16/62; 25.8%)。非発癌群 (n=46, 男女比 21: 25) と発癌群 (n=16, 男女比 10: 6) 間に virus genotype, n-IFN α 投与期間、年齢に有意な差は認めなかった。全症例における cancer-free survival rate は、5 年で 72.2% であった (Figure 2)。同一症例の観察期間を投与中と投与終了後に分割すると、それぞれの cancer-free survival rate は、投与期間中は 5 年で 76.9% (発癌例 5/62, 8%) であったのに対し、投与終了後は 58.0% (8/45, 17.8%) と低下を認

めた (Figure 3)。また、肝細胞癌治療後に少量長期投与療法を導入した症例 (n=15) は、8 例 (53.3%) に肝細胞癌を認めたと、8 例中 7 例が投与終了後に再発を認めた。

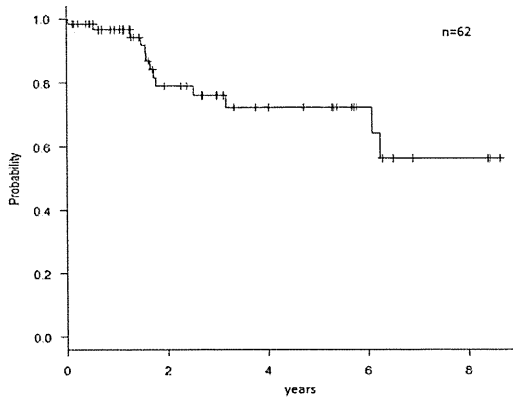


Figure 2. Cancer-free survival (1) 全症例

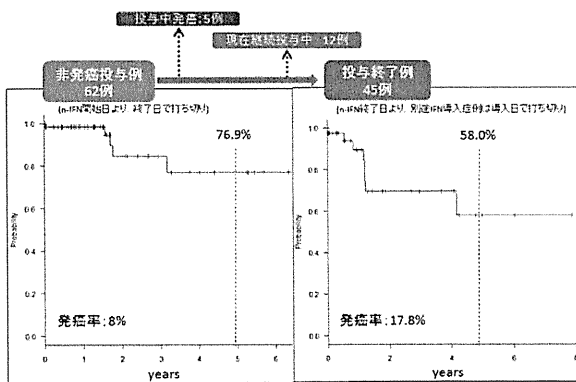


Figure 3. Cancer-free survival (2)
少量長期投与中と投与終了後

D. 考察

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法無効例、副作用の観点からペグインターフェロン・リバビリン併用療法の導入が困難な高齢者、発癌リスクの高い肝線維化高度進展例に対する新たな治療法として、種々の IFN を用いた少量長期投与法が試みられている。ウィルスの排除を目的とせず、肝線維化進展抑制、発癌抑制を目的とした治療であるが、その臨床的意義については、必ずしも一定しておらず。剤形による治療経過の違いも検討されていない。

HALT-C trial において、Di Bisceglie らは、PegIFN 単独 90 μ g 長期投与は、肝発癌抑止も含めて臨床的な有効性を示せなかったという結果を報告している (HALT-C Trial : NEJM 2008;359(23): 2429-41)。しかしながらその後、Lok AS らが、同症例において、長期の経過観察を継続したところ、肝硬変症例において発癌率が有意に低下していたことを報告した (Gastroenterology. 2011;140(3):840-9)。

本邦においても、同様の肝硬変症例における長期の経過観察をもとにした検討が必要と考えられた。

今回、我々の解析対象例の検討では、ALT 値が少量長期投与開始直後から低下を認めるのに対し、PT%、Alb 値、T.bil 値の改善は 1.5 年~2 年を超えて有意差を持つ改善が認められた。

また、発癌抑制としての観点から見ると、今回の検討では少量長期投与の継続中に比べて、治療終了後に発癌率が上昇する可能性が考えられた。さらに、肝細胞癌治療歴を有する症例に対しての少量長期投与例では、約半数に再発を認めたものの、その大部分は投与終了後の再発であり、少量長期投与によって発癌 (再発) が抑制されている可能性が考えられた。既に、IFN による HCC の前段階細胞に対するアポトーシスの誘導などによる発ガン抑制効果が *in vitro* で確認されており、今回の結果は基礎的検討を裏付けるものとも考えることも出来る。HCC 発癌抑制に関する厳密な評価は、コントロール群を設定した上での無作為介入試験が必要だが、現在の日本の医療環境の中で、そのような対象者の設定は、倫理の観点からも、その実施は困難が予想される。

E. 結論

C 型慢性肝炎に対する n-IFN α 少量長期投与療法では、肝予備能の改善の面からは少なくとも 2 年以上、発癌抑制の面からは出来る限り長く継続する必要性があると考えられた。

F. 研究発表

1.. 論文発表

- (1) Taura N, Fukushima N, Yatsushashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizon Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. Med Sci Monit. 2011 Feb;17(2):PH7-11.
- (2) Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2011 Jan;46(1):92-100.
- (3) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsushashi H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. J Gastroenterol. 2011 Mar;46(3):401-9.

2. 学会発表

なし。

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

インターフェロンの副作用軽減と有効性向上に関する基礎および臨床的研究に関する研究

研究分担者 福井 博（奈良県立医科大学 第三内科 教授）

研究要旨 ウイルス排除困難例に対して肝線維化進展抑制を図ることにより肝硬変への進展および将来の肝発癌抑制を目指すことを目的とした。低用量 IFN,Ribavirin,ACE 阻害薬による 3 剤の血管新生および肝星細胞増殖阻害相乗効果を論文発表し、臨床応用の可能性を開いた。

A. 研究目的

血小板減少で通常のインターフェロン治療が困難な症例に対して低用量 IFN, Rib に ACE 阻害薬 (ACE-I)を加えた治療にて肝線維化進展抑制を図る

B. 研究方法

低用量の IFN,Rib, ACE-I を用いて相乗的肝線維化抑制効果について in vitro および in vivo の両面より解析した。

(倫理面への配慮)

当大学動物委員会に実験計画を申請し、ラット個体を用いた検討を行った。

C. 研究結果

臨床用量に匹敵する低用量の IFN, Rib, ACE-I の共存下で最も強い血管新生や肝星細胞増殖阻害効果を伴う実験的肝線維化抑制効果を確認した。

D. 考察

血小板低値などにより通常用量での治療が困難な患者さんに対し、IFN と Rib の用量を低用量にしながら肝線維化の進展を抑制するには、IFN, Rib,さらに ACE-Iによる相乗効果を確認する必要があった。本研究によって同事実が生体における結果として確認できた。

3 者の相乗効果について臨床応用に向けた基礎的な裏付けが行われ、将来の臨床応用への可能性が示された。

E. 結論

IFN,Rib, ACE-I を用いた血管新生と肝星細胞に対する双方向作用に基づく肝線維化抑制新規治療法の可能性について生体を用いて初めて確認した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Yamazaki M, Yamao J, Toyohara M, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Fujimoto M, Uemura M, Fukui H Cocktail therapy with a combination of interferon, ribavirin and angiotensin-II type 1 receptor blocker attenuates murine liver fibrosis development. International journal of molecular medicine 28: 81-88, 2011.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療の効果と有害事象の検討

研究分担者 上田 佳秀（京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 講師）

研究要旨 肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の効果と有害事象の現状ならびにこれらに
関与する因子を明らかにするため、京都大学で行われた 125 例の抗ウイルス治療症例について解析を行
った。ウイルス排除(SVR)率は 43%であり、SVR の予測因子として、HCV 遺伝子型が非 1 型である
こと、移植前の HCV-RNA 量が低値であることの 2 点が同定された。治療中止率は 22%と高率であ
ったが、有害事象の予測因子は同定されなかった。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス(HCV)による肝硬変・肝細胞癌の治療法のひとつとして肝移植が定着しつつある。しかしながら、HCV 陽性肝疾患の肝移植後は大部分の症例で C 型肝炎が再発し、再発後は急速に進行するため、その長期予後は不良である。予後改善のために抗ウイルス治療が行われているが、標準的治療は確立されていない。今回、肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の効果と有害事象の現状を明らかにし、これらに関与する因子を同定することによって最適な治療法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

京都大学にて 2011 年 6 月までに行われた肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療施行例 125 例の治療効果ならびに有害事象ならびにこれらに関与する因子について解析を行った。

（倫理面への配慮）

当該施設における倫理委員会の承認の上で行った。

C. 研究結果

肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療施行例 125 例のうち、現在治療中の症例 8 例

を除く 117 例中、ウイルス排除(SVR)に至った症例は 50 例であり、SVR 率は 43%であった。SVR の予測因子として、HCV 遺伝子型が非 1 型であること、移植前の HCV-RNA 量が低値であることの 2 点が同定された。有害事象による中止例は 26 例(22%)と高率であったが、有害事象発現の予測因子は同定されなかった。

D. 考察

肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療効果は肝移植前のウイルス量と遺伝子型から予測可能である。有害事象の予測は困難であり、予防、早期発見、早期治療が重要であると考えられた。

E. 結論

肝移植後 C 型肝炎治療成績向上のためには、今後、治療効果を上げるための対策法ならびに有害事象を減らすための対策法の確立が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Mori A, Ogawa K, Yoshizawa A, Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, Haga

H, Egawa H, Takada Y, Uemoto S, Chiba T.
Effect of maintenance therapy with
low-dosepeginterferon for recurrent
hepatitis C after living donor liver
transplantation. *J Viral Hepat.* 2012;
19(1):32-38.

- 2) 上田 佳秀.肝移植後の C 型肝炎再発対策.
日本臨床. 69 巻 増刊号 4. 2011: 297-301.
- 3) 上田 佳秀.肝移植後の抗ウイルス治療.
肝硬変のマネジメント 改訂版 p152-157
2011 年 8 月 15 日発行 医薬ジャーナル社
- 4) 上田 佳秀、上本 伸二.HCV 感染者に対す
る肝移植.Pharma Media. 2011; 29: 27-31.

2. 学会発表

- 1) 上田 佳秀、他.肝移植における肝臓内科医
の役割.第 47 回日本移植学会総会 仙台、
2011 年 10 月 6 日
- 2) 上田 佳秀、他.肝移植後 C 型肝炎再発対策
の現状と今後の展望.第 39 回 日本肝臓学
会西部会、岡山、2011 年 12 月 9 日
- 3) Ueda Y, et al. Pretransplant serum HCV
RNA level is a predictor for virological
response of antiviral treatment after
living donor liver transplantation.
December 15-17, 2011. EASL Special
Conference "Liver Transplantation".
Lisbon, Portugal. 2011 年 12 月 16 日

H. 知的所有権の取得状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

- ① インターフェロン治療におけるうつ病発症と血小板数の検討
② 血小板数低値例のペグインターフェロン・リバビリン併用療法中の血小板数動態に関する検討

研究分担者 井出 達也（久留米大学医学部内科学講座 消化器内科部門 講師）

研究要旨 【目的】血小板数低値例では、肝組織進展例が多いと考えられるが、うつの発生との関連は不明で、血小板数や生化学検査とうつの発生の関連性について検討した。【方法】ペグインターフェロン・リバビリン治療を行った C 型慢性肝炎 514 例を対象とした。【成績】精神症状は、41 例(8.0%) に出現し、うち 27 例がうつであった。うつ発症例 27 例と非発症例 487 例の背景因子を検討したが、精神疾患の既往のみ有意差を認めた。【結論】インターフェロン治療におけるうつ病発症と血小板数の間に関連は認められなかった。研究②要旨：【目的】血小板数低値例でのインターフェロン治療において、治療中に、より血小板数が低下する例の背景因子を検討した。【方法】ペグインターフェロン・リバビリン治療を行った C 型慢性肝炎のうち、治療開始前血小板数が 7.0～9.9 万/mm² を対象とした。【成績】治療開始後 1 週目の血小板数低下が大(2.1 万以上)である例は、そうでない例に比し、治療前血小板数が高かった。【結論】血小板数の低下が大である例を検討したが、治療前血小板数が多い例であった。すなわち血小板数低値であるほど治療開始後の血小板数低下が少なく、治療開始前血小板数が 6.0 万代でも、治療後 5.0 万を維持できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

研究①：C 型慢性肝疾患における血小板数低値例では、肝組織進展例が多いと考えられ、肝組織進展例では、疾病に対する不安や加齢による不安などからインターフェロン治療中にうつの発生頻度が高いとも推測される。一方で血小板数とうつの発生と関連の検討の報告はまだない。今回、血小板数や生化学検査とうつの発生の関連性について検討した。

研究②：血小板数低値例でのインターフェロン治療において、治療中に血小板数が低下するが、その程度がどの因子により規定されるか不明である。そこで今回より血小板数低下が大である例の背景因子を検討した。

B. 研究方法

研究①：対象は当科および関連病院において、C

型慢性肝疾患と診断されペグインターフェロン・リバビリン(PEG・RBV)治療を行った 514 例である。検討項目は、精神疾患の種類・発生頻度、精神疾患の既往の有無、年齢、性別、肝機能検査値、検血、肝硬変の有無、である。

研究②：対象は当科において、C 型慢性肝疾患と診断され標準量のペグインターフェロン・リバビリン(PEG・RBV)治療を行った例のうち、治療開始前血小板数が 7.0～9.9 万/mm² の 42 例である。治療開始後 1 週目の血小板数の低下は、平均 2.1 万であったので、2.1 万以上低下した 19 例を「PLT 低下大群」、2.1 万未満であった 23 例を「PLT 低下小群」と定義した。背景の検討項目は、年齢、性別、肝機能検査値、検血、HCV RNA 量、ヒアルロン酸値、初回ペグインターフェロン量、初回リバビリン投与量である。

(倫理面への配慮)

この研究は、retrospective な調査であり、また患者個人の情報も提示されないため倫理面は問題ないと考えられる。

C. 研究結果

研究①：

(1) 精神症状発現率

対象の 514 例中、精神症状が出現したのは 41 例(8.0%)であった。精神症状の内訳は、うつ 27(18)例、イライラ感 9(3)例、不安 3(0)例、異常行動 2(1)例であった()内は治療中止例)。

(2) うつ発症例の性・年齢

うつを発症した 27 例中、男性は 10 例、37%であった。平均年齢は 56.7 ± 1.9 才であり、30 才台 2 例、40 才台 5 例、50 才台 6 例、60 才台 12 例、70 才台 2 例であった。高齢になるにつれ症例数は増加しているが、発症率は年代間で差は認めなかった。

(3) うつ発症例と非うつ発症例の比較

うつ例 27 例と非うつ例 487 例の背景を比較した。男性の割合(うつ例：非うつ例=37%：52.3%,NS)、年齢(うつ例：非うつ例= 56.7 ± 1.9 : 58.1 ± 0.57 ,NS)、血小板数(うつ例：非うつ例= 16.3 ± 0.9 $10^4/\text{mm}^3$: 15.2 ± 0.57 ,NS)、ALT 値(うつ例：非うつ例= 57.9 ± 8.2 : 77.7 ± 2.9 ,NS)、アルブミン値(うつ例：非うつ例= 4.13 ± 0.08 : 4.11 ± 0.01 ,NS)、Hb 値(うつ例：非うつ例= 13.6 ± 0.23 : 14.0 ± 0.06 ,NS)、肝硬変の割合(うつ例：非うつ例=7.4%：13.6%,NS)、精神疾患の既往(うつ例：非うつ例=14.8% (4/23) : 2.3% (11/476), $p=0.006$)であり、精神疾患の既往を有する例が有意にうつを発症した。

(4) うつ発症例と非うつ発症例の血小板数の分布

上述したように、血小板数はうつ例と非うつ発症例で平均値では優位差は認めなかったため、分布を検討した。図に示すように分布をみても、うつ例と非発症例で分布の違いは認められなかつ

た。

研究②：

(1) PLT 低下大群、PLT 低下小群の背景因子
背景因子の中で、PLT 低下大群と PLT 低下小群間で有意差を認めたものは、単変量解析では、血小板数 [PLT 低下大群= 9.0 ± 0.7 万/ mm^2 、PLT 低下小群= 8.5 ± 0.7] ($p=0.047$)とヒアルロン酸値 [PLT 低下大群= 321 ± 261 ng/ml、PLT 低下小群= 148 ± 35] ($p=0.036$)であった。しかしながら、ヒアルロン酸値と 1 週目の血小板数低下との相関関係をみてみると、相関がなく、上記の統計学的有意差は意味のないものと推察された。治療前血小板数と 1 週目の血小板数低下をみてみると、有意な相関が認められた。($p=0.046$, $r=0.31$)

(2) 治療前血小板数別に見た血小板数の推移
治療前血小板数が 9 万代では、1 週目の血小板数の低下は平均 2.4 万で、8 万代でのそれは 2.1 万、8 万代でのそれは 1.8 万であった。

D. 考察

研究①：C 型慢性肝疾患における血小板数低値例では、肝組織進展例が多いと考えられるが、肝組織進展例では、高齢者が多いことや、肝癌へ対する不安、インターフェロン治療効果に対する不安などからインターフェロン治療中にうつの発生頻度が高いと予測した。一方で血小板数とうつの発生と関連の検討の報告はまだない。しかしながら、血小板数とうつの発生頻度に差を認めなかった。しかし精神疾患の既往には優位差をみとめたことから、うつの発症には肝疾患の進展度より精神的問題が大きく左右することが判明した。今後は症状が発現していないが、うつを発症する要因に SNPs 解析などの応用が期待される。

研究②：血小板数低値例において、治療開始後の血小板数の低下は、治療継続の可否を決定する大きな問題である。しかし、いかなる例で血小板数がより低下するか不明である。今回治療前血小板数が 7.0~9.9 万までの例において、背景因子を検討したところ、有意な因子は、治療前の血小板

数のみであった。すなわち治療前血小板数が高い例では、治療開始後の血小板数の低下も大きく、治療前血小板数が低い例では、治療開始後の血小板数の低下も少なかった。

これらの値から推測すると、治療開始前血小板数が6.0万代でも、その低下は1.5万くらいであり、治療開始後も、5.0万以上を維持できる可能性が示唆された。

E. 結論

研究①: インターフェロン治療におけるうつ病発症と血小板数の間に関連は認められなかった。

研究②: 血小板数7.0~9.9万/mm²において、血小板数の低下が大である例を検討したが、治療前血小板数が多い例であった。

血小板数6万台において標準の治療を行っても、5万以上を維持できる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawaguchi T, Ide T, Ito M, Suetsugu M, Yoshioka S, Sakata M, Taniguchi E, Oriishi T, Sumie S, Tsuruta O, Sata M. Ischaemic colitis during interferon treatment for chronic hepatitis C: report of two cases and literature review. *J Viral Hepatitis* 2012; 19: e220-e224.
2. Iizuka N, Oka M, Sakaida I, Moribe T, Miura T, Kimura N, Tamatsukuri S, Ishitsuka H, Uchida K, Terai S, Yamashita S, Okita K, Sakata K, Karino Y, Toyota J, Ando E, Ide T, Sata M, Tsunedomi R, Tsutsui M, Iida M, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Tamesa T, Fujita Y, Hamamoto Y. Efficient detection of hepatocellular carcinoma by a hybrid blood test of epigenetic and classical protein markers. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 152-158.
3. Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I,

Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. Peginterferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C as assessed by a multi-institutional questionnaire in Japan. *Hepatol Res* 2010; 40: 557-565.

2. 学会発表

1. Ide T, Arinaga T, Ogata K, Miyajima I, Kuhara K, Kuwahara R, Sata M. Type IV collagen as predictive factor of relapsers in elderly women with chronic hepatitis C, genotype 1b, treated with peginterferon and ribavirin The 7th APASL Single Topic Conference "Hepatitis C Virus" Chiba, Japan, 2010.
2. Ogata K, Ide T, Arinaga T, Miyajima I, Kumashiro R, Kuwahara R, Sata M. Comparative study of mutations of HCV IRES is useful for the prediction of the effectiveness of the pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, USA, 2010.
3. Goto T, Yoshida H, Miyase S, Fujimaya S, Imazeki F, Yokosuka O, Matsumura H, Moriyama M, Yamamoto Y, Nishiguchi S, Kondo Y, Ueno Y, Sindo M, Yasutake A, Yamada G, Genda T, Ichida T, Ide T, Sata M, Shibuya A, Omata M, Koike K Prospective randomized controlled "Head to Head" trial of peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b in combination with ribavirin (IHIT-II) study: the second report 20th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver

- (APASL), Beijing, China 2010.
4. Ogata K, Kashiwagi T, Ide T, Hamada N, Watanabe H, Sata M. Strong correlation between mutations in internal ribosome entry site(IRES)domain III region of hepatitis C virus and sensitivity to anti-viral therapy for chronic hepatitis CBMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会) 神戸 2010.
 5. Miyajima I,Ide T, Arinaga T, Ogata K, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. Management for younger patients with chronic hepatitis B in Japan The 8th JSH Single Topic Conference,Tokyo,Japan,2009.
 6. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、佐田通夫.高齢女性におけるC型慢性肝疾患のインターフェロン治療効果の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形 2010.
 7. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、桑原礼一郎、佐田通夫 C 型慢性肝炎難治例に対する IFN β 1 日 2 回投与および二重濾過血漿交換療法の応用と HCV アミノ酸変異. 第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 2010.
 8. 井出達也、C 型慢性肝炎におけるインターフェロン治療. - 治療の工夫とウイルス側要因-第 22 回肝臓フォーラム(西部)大阪 2010.
 9. 有永照子、井出達也、宮島一郎、緒方 啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、古賀郁利子、鳥村拓司、神代龍吉、佐田通夫 自己免疫性肝炎における診断基準としての IAIHG 改訂版と simplified criteria の評価検討.第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 2010.
 10. 阿部和道、菅野有紀子、斉藤広信、高橋敦史、横川純子、有永照子、井出達也、西村順子、井上 恵、清家正隆、佐田通夫、入澤篤志、大平弘正 自己免疫性肝炎の肝硬変進展における IgG4 の関与についての検討.第 46 回日本肝臓学会総会 山形 2010.
 11. 宮島一郎、井出達也、桑原礼一郎、久原孝一郎、緒方 啓、有永照子、佐田通夫 B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤投与中止例の検討.第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 2010.
 12. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、桑原礼一郎、佐田通夫. C 型慢性肝疾患における線維化マーカーの年齢による推移. 第 47 回日本肝臓学会総会 東京 2010.
 13. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、桑原礼一郎、佐田通夫. C 型慢性肝炎のインターフェロン治療難治例と予測される症例への IFN β 1 日 2 回投与と二重濾過血漿交換療法. 第 97 回日本消化器病学会九州支部例会ワークショップ 5 久留米 2011.
 14. 緒方 啓、井出達也、桑原礼一郎、宮島一郎、有永照子、古賀郁利子、神代龍吉、佐田通夫. HCV IRES 領域の変異と治療感受性に関するウイルス学的検討. 第 15 回日本肝臓学会大会.福岡 2011.
 15. 川口 巧、長尾由実子、井出達也、佐田通夫. 慢性肝疾患患者における BCAA・亜鉛含有食品のインスリン抵抗性改善効果. 第 15 回日本肝臓学会大会.福岡 2011.
 16. Izumi N, Asahina Y, Yokosuka O, Imazeki F, Kawada N, Tamori A, Osaki Y, Kimura T,Yamamoto K, Takaki A, Sata M, Ide T,Ishikawa H, Ueki T, Yang R, McPhee F, Hughes E. Combination therapy of treatment-naive and nonresponder patients with HCV genotype 1 infection with BMS-790052, an NS5A replication complex inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin.The 62nd AASLD SanFrancisco USA, 2011.

G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

血小板減少の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果に関する研究

研究分担者 古庄 憲浩（九州大学大学院 感染環境医学 准教授）

研究要旨

（平成 22 年度）血小板数高度低値の C 型慢性肝炎 HCV 2 型に対する脾摘後のインターフェロン効果は高率であり、脾摘後のインターフェロン治療は考慮すべきである。

（平成 23 年度）血小板数低値であっても、HCV 2 型および IL28B TT 例の HCV 1b 型の C 型慢性肝炎に対しては PEG-IFN α 2b・RBV 治療を考慮すべきである。

研究協力者

林 純 九州大学大学院感染環境医学 教授
村田 昌之 九州大学病院総合診療科 講師
小川 栄一 九州大学病院総合診療科 助教

A. 研究目的

（平成 22 年度）血小板低値例は肝硬変症例も多く、抗ウイルス療法の効果は低い。血小板数増加目的に脾臓摘出や部分的脾動脈塞栓術などのインターベンションを行い、インターフェロン治療を行う場合もある。脾臓摘出後の肝機能の改善効果とインターフェロン治療の安全性及び治療成績に関しては十分なデータがなく、検証が必要である。血小板 8 万/ μ L 未満という高度の血小板数低値の C 型慢性肝炎に対して脾臓摘出を行い、その後インターフェロン治療を施行し、その安全性と治療成績を分析することで、肝炎診療の質の向上が期待できる。

（平成 23 年度）血小板数増加目的に脾臓摘出や部分的脾動脈塞栓術などの脾臓へのインターベンションにより血栓症や肺炎球菌血感染症などの偶発症の可能性や患者への侵襲もあり、同インターベンションを行うことへの抵抗感がある。脾臓へのインターベンションを行わずに、血小板低

値の C 型慢性肝炎にペグインターフェロン α およびリバビリン併用療法の安全性及び治療成績に関しては十分なデータがなく、検証が必要である。インターフェロン感受性遺伝子(IL28B 遺伝子)多型別の治療効果も併せて解析する。血小板 10 万/ μ L 未満という低値の C 型慢性肝炎例に対して、脾臓へのインターベンションを行わずに、抗ウイルス療法(ペグインターフェロン α およびリバビリン併用療法)を行い、その安全性と治療成績を分析することで、肝炎診療の質の向上が期待できる。

B. 研究方法

（平成 22 年度）血小板数高度低値(平均 4.7 万/ μ L)の C 型慢性肝炎 40 例（男性 21 例、女性 19 例、平均年齢 54.6 歳）に対して、本人および家族の同意のもと、腹腔鏡下脾臓摘出術を施行後にインターフェロン治療を行い、その効果について検討した。

（平成 23 年度）脾摘術や脾梗塞術などを受けていない、血小板数低値(10 万/ μ L 未満)の C 型慢性肝炎 72 例(男性 31 例、女性 41 例、平均年齢 60.9 歳)に対して、ペグインターフェロン α 2b およびリバビリン併用療法を行い、その効果および安

全性について検討した。

(倫理面の配慮)

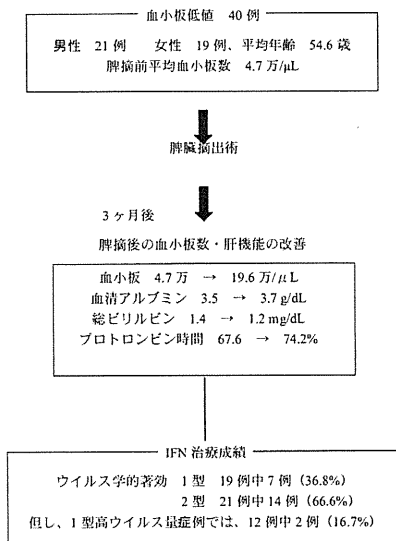
当病院の倫理委員会、ヒトゲノム遺伝子解析研究委員会の承認を得た。すべての患者へ十分なインフォームド・コンセントを行い、文書にて承諾を得た。

C. 研究結果

(平成 22 年度)

(H22 年度)

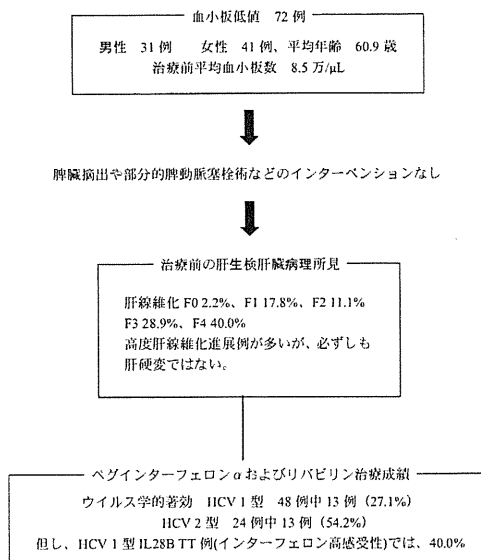
血小板数低 (8 万/micro-L 未満) C 型慢性肝炎例における、脾摘後のインターフェロンの治療効果・副作用の解析



(平成 23 年度)

(H23 年度)

血小板数低 (10 万/μL 未満) C 型慢性肝炎例における、ペグインターフェロン α およびリバビリン併用療法の治療効果・副作用の解析



D. 考察

(平成 22 年度) 高度の血小板低値の C 型慢性肝炎例に対して脾摘術を行い、肝機能の改善が認められ、インターフェロンを施行することができた。しかし、その効果には限界があり、HCV 1 型の治療効果は 36.8%にすぎず、高度肝線維化が進行しているため治療効果が低率であった。一方、HCV 2 型に対するインターフェロン効果は 66.6%と高率であり、HCV 2 型例に対しては脾摘後のインターフェロン治療は考慮すべきである。

(平成 23 年度) 肝線維化進行を意味する血小板減少例においても、治療量を十分行えば完治が可能である。ただし、肝線維化進行例であるためすでに肝臓の既往例が多いこと、治療中の肝臓発症が多いことを考慮し、治療中の肝臓発症に注意が必要である。HCV 2 型例は血小板減少例でも高率に SVR が期待でき、また、HCV 1 型で IL28B 遺伝子 TT 型にも高率に SVR が期待できる。

E. 結論

(平成 22 年度) 血小板数高度低値の C 型慢性肝炎 HCV 2 型に対するインターフェロン効果は高率であり、脾摘後のインターフェロン治療は考慮すべきである。

(平成 23 年度) 血小板数低値であっても、HCV 2 型および IL28B TT 例の HCV 1b 型の C 型慢性肝炎に対しては PEG-IFNα2b・RBV 治療を考慮すべきである。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maeda S, Sawayama Y, Furusyo N, Shigematsu M, Hayashi J. The association

- between fatal vascular events and risk factors for carotid atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis: Plaque number of dialytic atherosclerosis study. *Atherosclerosis* 2009; 204: 549-555.
2. Sawayama Y, Kikuchi K, Tatsukawa M, Hayashi S, Taira Y, Furusyo N, Hayashi J. Association of chlamydia pneumoniae DNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells and IgA Antibody with Atherosclerotic Diseases. *Fukuoka Acta Med* 2009; 100: 305-312.
 3. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Research* 2009; 83: 127-134.
 4. Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamura M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C, *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 4400-4409.
 5. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Taniai H, Otaguro S, Kainuma M, Murata M, Sawayama Y, Hayashi J. Excellent superiority and specificity of COBAS TaqMan HCV assay in an early viral kinetic change during pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin treatment, *BMC Gastroenterology* 2010; 10: 38.
 6. Furusyo N, Murata M, Ogawa E, Toyoda K, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Koga T, Kainuma M, Hayashi J. Ribavirin concentration in the later stages of 48-week pegylated interferon-alfa 2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is useful for predicting virological response. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1127-1139.
 7. Furusyo N, Ihara T, Hayashi T, Ogawa E, Toyoda K, Taniai H, Kainuma M, Murata M, Hayashi J. Abbott RealTime PCR Assay is useful for evaluating virological response to antiviral treatment for Chronic Hepatitis C. Ikezaki H, *J Infect Chemother* 2011; 17: 737-743.
 8. Furusyo N, Walaa AH, Eiraku K, Toyoda K, Ogawa E, Ikezaki H, Ihara T, Hayashi T, Kainuma M, Murata M, Hayashi J. Eradication treatment of Helicobacter pylori infection for chronic hepatitis C patients. *Gut and Liver* 2011; 5: 447-453.
 9. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Kazuhiro T, Taniai H, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Kainuma M, Hayashi J. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res* 2011; 41: 1178-1188.
 10. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamura M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J. The Kyushu University Liver Disease Study Group. An evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* (in press)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

C型慢性肝疾患における血小板減少の病態解析

研究分担者 富山 佳昭（大阪大学医学部 講師）

研究要旨 C型慢性肝疾患に合併する血小板減少機序に関しては、脾機能亢進による血小板分布異常とされているがその病態は未だ不明である。本研究では、C型慢性肝炎例に関して3年間にわたり症例を蓄積し、それらのPAIgG、網状血小板比率、血漿トロンボポエチン、さらには血小板に対する自己抗体である抗GPIIb-IIIa抗体を解析し、その病態を明らかにすることを目的とした。

研究協力者

柏木 浩和 大阪大学大学院医学系研究科 助教

A. 研究目的

C型慢性肝疾患においてはしばしば血小板減少を伴うことがあり、この病態が肝炎のインターフェロン治療の障害となっている。血小板減少機序に関しては、その多くが脾腫に伴う脾機能亢進に伴う血小板分布異常と考えられるが、脾腫を合併していない例においても血小板減少を合併しており、その病態は未だ不明である。

血小板減少機序としては、脾機能亢進に加え、血小板自己抗体の存在、肝機能低下に伴う血漿トロンボポエチン（TPO）濃度の低下、などが示唆されているが、その詳細は明らかではない。

本研究では、未だ不明であるC型慢性肝炎に合併する血小板減少の機序を解析し、インターフェロン療法の対象患者の拡大に寄与することを目指す。

B. 研究方法

1. 対象

C型慢性肝炎患者（血小板減少を合併している患者およびインターフェロン治療予定患者を含む）68例。また疾患対照として特発性血小板減少性紫斑病患者を解析した。

2. 測定項目

PAIgG、網状血小板比率、血漿TPO濃度を測定。網状血小板比率はフローサイトメーターを用いた方法（FCM法）を用いた。さらに血小板より抗体をエーテルにて解離し、GPIIb-IIIa発現CHO細胞への反応性を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究倫理委員会の承認を受け、対象者からは書面にてインフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

慢性肝炎患者68例の血小板数は 8.2 ± 3.2 万/ μl (mean \pm SD)であった。網状血小板比率は全例で検討したが、すべて正常範囲内であり、血小板の破壊亢進が示唆された例は認めなかった。一方、ITP55例では45例（82%）において網状血小板比率が増加していた。血漿TPO濃度測定は68例を解析したが、3例を除きすべて正常範囲（ $<106\text{pg/ml}$ ）であった。血漿TPO濃度の増加例のうち1例ではTPOが 1200pg/ml と著増しており、再生不良性貧血などの疾患の合併が考えられた。もう2例はインターフェロン後の血小板減少出現時における測定であった。

PAIgGの測定はフローサイトメーターを用いて行なった。正常コントロール7名のPAIgGの

MFI(mean fluorescent intensity)の mean および SD は 2.46 および 0.22 であり mean+3SD (3.13) 以上を陽性とした。その結果、慢性肝炎患者 68 例中 39 例 (57%) が陽性であった。また血小板解離液中の GPIIb-IIIa に対する抗体は 65 例中 13 例(20%)が陽性であったが、その活性は弱く、明らかな陽性は 6 例(9%)においてのみであった。

D. 考察

C 型慢性肝炎 68 例に関して網状血小板比率、血漿 TPO 濃度、PAIgG の測定を行なった。血小板回転率の指標になる網状血小板比率において、その増加例は観察されず、C 型慢性肝炎においては血小板の破壊亢進とのデータは、現在までのところ得られていない。また、血漿 TPO 濃度に関しては著増していた 3 例を除き正常範囲であった。また 57%で PAIgG の上昇、6 例(9%)において血小板関連抗 GPIIb-IIIa 抗体の明らかな存在を認めたが、免疫性血小板減少である ITP に較べて、網状血小板比率が正常であるなど、その病態は異なると考えられた。

E. 結論

C 型慢性肝炎に伴う血小板減少機序において網状血小板比率、血漿 TPO 濃度、PAIgG および抗 GPIIb-IIIa 抗体を測定した。C 型慢性肝炎において、網状血小板比率の増加例は現在までの解析では認めなかった。9 例において血小板関連抗 GPIIb-IIIa 抗体を有することが明らかになったが、これらの症例においても網状血小板比率は増加しておらず、血小板減少における免疫機序の関与はいまだ不明である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, Moroi M, Berndt MC, Kojima H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Presence of platelet-as-

sociated anti-glycoprotein (GP)VI autoantibodies and restoration of GPVI expression in patients with GPVI deficiency. *J Thromb Haemost* 7(8):1373-1383, 2009

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 富山佳昭：特発性血小板減少性紫斑病. *小児科診療* 73(12):2193-2196, 2010
- 8) 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(8):604-609, 2010
- 9) 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. Ess