

分担課題：後天性血友病 XIII(13)の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発

研究分担者 村田 幸平

吹田市民病院 外科 主任部長

#### 研究要旨

外科領域における後天性血友病 XIII(13)の実態調査を目的とし、外科・救急サブグループとして、臨床現場にて術後出血症例と創傷治癒症例から XIII 因子活性低下症例をスクリーニングしている。本年度は原因不明の出血をきたした症例から XIII 因子活性低下例はなく、新たな登録はなかった。平成 22 年度に登録した B サブユニットに対する抗体が陽性であった症例（疑い）をその後追跡しているが、出血イベントは発生していない。

#### A. 研究目的

外科領域では、術後に原因不明の少量出血が起こることがある。通常、woozing と呼ばれる少量の持続的な出血で、手術時にはいったん止血して、数時間後に再度出血することが多い。ドレンを挿入している場合はドレン排液の性状から判明するが、挿入していない場合は、増大する血腫のかたちでCT等の検査後にはじめて判明する。

再手術を要する場合と保存的に止血する場合とがあるが、ドレンに陰圧をかけて吸引している胸部外科の手術では、自然止血が困難であり、再手術となることが多い。

これらの一部には後天性血友病 XIII(13)が関与している可能性があるが、通常の止血検査では診断できず、XIII 因子活性の測定をしても結果が出るまでに血漿製剤等の治療で止血することが多く、また、一般臨床の場で本疾患の関与を考えつく医師は少ないのが現状である。

本分担研究は、臨床、特に外科領域における本疾患の実態調査と疾患の一般臨床医への啓蒙を目的とした。

#### B. 研究方法

外科領域における原因不明出血症例および難治性瘻孔等の創傷治癒遅延症例を検討し、後天性血友病 XIII(13)の可能性のある症例を拾い上げ、

精密検査を行っている。

具体的には、術後出血患者の XIII 因子活性を、患者血漿、正常人血漿、両者の 1 対 1 混合血漿にて測定し、インヒビターの有無をみている。さらに、主任研究者と相談の上、抗体測定等の精密検査を行っている。

#### （倫理面への配慮）

研究計画は当院 IRB の審査を受け、承認されている。症例の登録に際しては、説明の上、同意文書を得ている。個人情報省き、最小限の採血量、回数で検査を行っている。

#### C. 研究結果

本年度は術後出血例 3 例に XIII 因子活性測定を行ったが、いずれも 50%以上の活性。内視鏡症例では拾い上げができなかった。

術後の難治性瘻孔症例における XIII 因子活性の測定も 1 例行ったが 50%以上で、栄養状態の改善とともに活性は回復した。

#### D. 考察

本年度は後天性血友病 XIII(13)の疑いがもたれる症例を拾い上げることができなかった。

XIII 因子活性 50%以上でもインヒビターが存在する可能性は否定できず、現在のスクリ

ーニング法に問題がある可能性もある。

ただし、臨床的に問題がある出血例でない場合は、余分な検査をすることが困難な例もあり、術後の栄養状態や、出血による消費で低下している例との区別のためにも、今後は術前の全例測定も考慮すべきではないかと考える。

同時に一般外科医への啓蒙も行えらるゝと考ゑられる。

#### E. 結論

2年間における本研究で得られた経験と知見をもとに、今後も外科領域における原因不明出血例に遭遇した際に、つねに本疾患を念頭におくよう、一般外科医を啓蒙することができた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

Kohei Murata, Masataka Ikeda,  
Masayoshi Souri, Akitada Ichinose  
Unexplained post-operational bleeding  
in a patient with anti-factor XIII B  
subunit antibody.  
XXIII<sup>th</sup> Congress of the International  
Society on Thrombosis and Haemostasis,  
Kyoto, July 23-28, 2011.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

分担課題：凝固時間法による凝固第 XIII 因子活性の測定の試み

研究分担者 家子 正裕 北海道医療大学歯学部内科学分野 教授

#### 研究要旨

凝固第 XIII 因子（F XIII）活性を凝固時間法で測定する方法を開発した。その原理は、0.1M KI と 3.25 NIH U トロンビンを用いて作成したサンプル中の可溶性フィブリンが、サンプル中の F XIII および CaCl<sub>2</sub> の添加でフィブリン塊を形成するまでの時間を測定する。希釈系における見料線は良好だったが、CV 値は 10%以上で再現性に若干の問題を認めた。本法で測定した活性は、LPIA F XIII による F XIII 抗原量およびベリクローム F XIII による F XIII 活性と相関を認めたが、乖離する症例も認めた。乖離症例の解析は今後の課題である。

#### A. 研究目的

現在、凝固第 XIII 因子（F XIII）活性の測定はベリクローム F XIII（シスメックス）を用いて血中 Transglutaminase 酵素活性を測定しており、凝固反応における F XIII の働きを直接測定するものではない。ベリクローム F XIII で測定されている F XIII 活性は本当に凝固反応に影響する活性であろうかという疑問は常に存在している。今年度は凝固時間法による F XIII 活性を測定する方法を開発することを目的とした。

#### B. 研究方法

##### 1) 対象：

対象は、当科または北海道医療大学関連医療施設に通院中の出血性疾患患者および当科に検査依頼があった患者、計 32 名の血漿を測定対象とした。また、凝血的に異常を認めない健康成人 4 名および市販コントロール血漿（血液凝固試験用標準ヒト血漿：シスメックス）をコントロール血漿として用いた。患者および健康人対象者はインフォームドコンセントを行い同意を得た。クエン酸採血管を用いて静脈血を採血し、3000rpm 15 分間遠心分離後上清を採取し、測定まで-80℃で冷凍保存した。

##### 2) 凝固法による F XIII 測定方法：

被検血漿 10μl と F XIII 欠乏血漿 10 μl、および 1 mM EDTA と 0.2M KI を含む反応液 1（R1）30 μl を混和し 37℃ で 1 分間インキュベーション後、10 mM CaCl<sub>2</sub> および 3.25 NIH U Thrombin（協和メデックス）を含む反応液 2（R2）を加え、COAGTRON-180（協和メデックス）を用いて凝固時間を測定した。

##### 3) 既存の測定方法との比較：

LPIA F XIII（三菱化学メディエンス）による抗原量、およびベリクローム F XIII（シスメックス）による活性を同一サンプルで測定し、本法による活性と比較検討した。

##### 4) 阻害因子の影響の検討：

R1 に①シスタミン（SIGMA）、②抗 F XIII-A 抗体（Nordic Immunology）を加えて F XIII 活性を測定し、本法による F XIII 活性測定に及ぼすこれらの F XIII 活性阻害物質の影響を検討した

#### C. 研究結果

1) 凝固試験用標準ヒト血漿（シスメックス）の希釈系を用いた本法による 12.5~100%領域における F XIII 活性の検量線は良好であった

が、同時再現性は CV 値 10.3~10.8%と若干低い結果であった。

2) 出血性疾患を有する患者 17 名での検討では、本法を用いた F XIII 活性は 37.7~136.0%で、LPIA F XIII による F III 抗原量との間に  $r=0.852$  の良好な相関を認めた (図 1)。

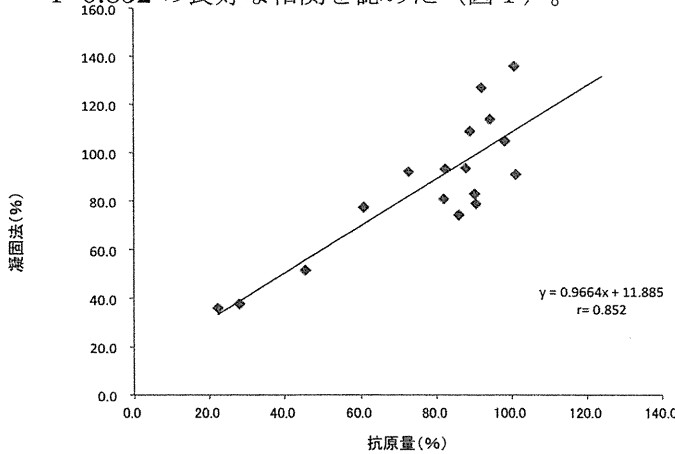


図 1. 本法 (凝固時間法) と抗原量との相関

3) F XIII 活性抑制試験 :

(1) シスタミン添加試験 : 健常人血漿にシスタミンを 0~10 mM を投与し、本法 (凝固時間法) でその影響を確認した。シスタミン 2.5 mM, 5mM および 10mM の添加で本法で測定した F XIII 活性は、19.8%, 44.9% おおび 78.6% 抑制した。20mM 以上のシスタミンでは凝固しなかったため本法での測定はできなかった。

(2) 抗 F XIII-A 抗体添加試験 : 健常人血漿 (F XIII 活性 : 101.1%) に抗 F XIII-A 抗体を 1/10 容添加し 37°C、1 時間インキュベーション後、遠心分離し上清の F XIII 活性は、ベリクロー M F XIII では 9.1% で本法では 17.0% であった (表 1)。

(表 1) 抗 F XIII-A 抗体抑制試験

	ベリクロー M	本法
抗体処理	9.1%	17.0%
対照	101.1%	114.3%

4) 原因不明の出血傾向を含む 15 名の患者血漿における F XIII 活性は、本法とベリクロー M F XIII で測定した結果は  $r=0.608$  の相関を認めたが、乖離例も認めた (図 2)。

#### D. 考察

近年、凝固第 XIII 因子 (F XIII) 活性の低下に伴う出血傾向が注目されている。現在、F XIII 活性測定は F XIII による

transglutaminase 活性を測定するベリクロー M F XIII が用いられるが、安定化フィブリン形成に影響する F XIII 因子活性が反映されているかは明確ではない。

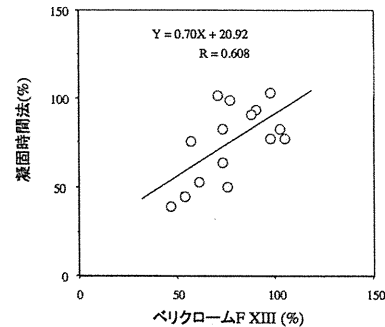


図 2. 患者血漿における本法と既存法との比較

ベリクロー M F XIII による活性が 50~60% 前後の症例でも出血症状を認める場合があり、F XIII 活性低下による出血危険域の判定が難しい状況である。

そこで我々は、KI 添加により作成された可溶性フィブリンを重合する F XIII の活性を物理学的な凝固時間測定方法を用いて定量する方法を開発した。光学的な測定原理では F XIII によるフィブリンモノマー (FM) の重合を検出できなかったため、物理学的測定方法を応用した。本法は FM の  $\gamma$ - $\gamma$  結合を反映する測定法と推察できるが、詳細な検討は今後行う予定である。再現性に多少難点があることや、12.5% 以下の測定に難度があることなど、今後検討すべき問題点も多い。また、開発した凝固時間法による測定値は既存の F XIII 測定方法による結果と良好な相関を示したが、乖離するサンプルも認めた。乖離症例の原因解明は今後の検討課題である。

#### E. 結論

本法は F XIII 活性を凝固時間法で測定する方法として有用と思われたが、再現性や低活性領域の測定などさらなる工夫が必要である。また、既存の活性測定法との乖離例も少なくなく、その原因など今後の検討と思われた。

研究要旨

後天性血友病 XIII(13)が疑われた症例で Thrombin generation assay (TGA) の各種パラメーターが正常に比べて低下していることが判明した。そのため、第 XIII 因子欠乏血漿や第 XIII 因子に対する抗体を使って TGA と第 XIII 因子との関係をさらに検討した。その結果、第 XIII 因子欠乏血漿の TGA では、Peak height や ETP などのパラメーターが正常に比べて明らかに低下していた。一方、第 XIII 因子に対する抗体を使用した系では、TGA の各種パラメーターは有意な低下を示さなかった。以上の結果より、TGA は患者の出血傾向のスクリーニング検査に有用である可能性が示唆されたが、さらなる検討が必要と思われた。

A. 研究目的

TGA が後天性血友病 XIII(13)の出血傾向のスクリーニング検査として役立つ可能性が示唆された。そのため、第 13 因子欠乏血漿や第 13 因子に対する抗体を使って TGA と第 13 因子との関係をさらに検討した。

B. 研究方法

第 XIII 因子欠乏血漿を使って TGA を行い、正常人と比較した。また、正常血漿に抗第 XIII 因子抗体を添加し、30 分後、60 分後に TGA を施行した。TGA はサーモエレクトロン社のトロンビン生成蛍光測定システムによって測定し、Peak height や Area under the curve (ETP) などの各種パラメーターを健常人と比較した。

C. 研究結果

第 XIII 因子欠乏血漿での TGA において、Lag time は 2.56 (健常人平均 2.75) と正常人とほぼ同等であった。しかし、Peak height は 147 (健常人平均 307)、ETP は 699 (健常人平均 1728) とこれらの値は正常人に比べて明らかに低下していた。一方、正常人血漿に第 XIII 因子の抗体を添加して行った TGA

では、正常コントロールに比して TGA の各種パラメーターが低下傾向にはあったものの、有意ではなかった。

D. 考察

第 XIII 因子欠乏血漿で認められた TGA のパターン (Lag time は正常で Peak height や ETP が低下) は、後天性血友病 XIII(13)が疑われた症例と同様のパターンであった。しかし、第 XIII 因子に対する抗体を使用した系では、TGA は正常人と同様のパターンであった。この理由として、抗体が第 XIII 因子活性を低下させていない可能性が考えられ、今後別の抗体や第 XIII 因子に対する自己抗体を持った患者の血清を使用して実験する必要があると考えられた。

E. 結論

第 XIII 因子欠乏血漿で認められた TGA のパターンは後天性血友病 XIII(13)患者と同様であり、TGA は出血傾向のスクリーニング検査に有用である可能性が示唆された。しかし、第 XIII 因子が欠乏すると、何故 TGA の各種パラメーターが低下するのが不明であり、さらなる検討が必要と思われた。

F. 健康危険情報  
なし。

G. 研究発表  
1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

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

分担課題：後天性第 XIII 因子欠乏疾患における止血血栓学的臨床研究  
—Henoch・Schönlein Purpura における第 XIII 因子活性の検討—

研究分担者 前田美穂 日本医科大学教授(小児科学)

研究要旨

Henoch・Schönlein Purpura(HSP)は、紫斑、腹部症状、関節症状、腎症状を主徴とし、後天的に第 XIII 因子が低下する疾患である。平成 22 年度の研究では、腹部症状と第 XIII 因子の低下および FDP、D-Dimer の上昇に関係があることを報告した。本年度の結果では第 XIII 因子の低下、凝固線溶マーカーと炎症性サイトカインとの関係については有意な結果は得られなかった。また、急性期では遠隔期より炎症性サイトカイン(IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ )の上昇が見られたが、腹部症状との関係においては、IL-6 と IL-8 は、腹部症状が強いもので、高い傾向が見られたが、IL-1 $\beta$  は、症状が強いものでは逆に低下しているという結果であった。

A. 研究目的

Henoch・Schönlein Purpura(HSP)は、紫斑、腹部症状、関節症状、腎症状を主徴とする疾患であり、第 XIII 因子が低下する。平成 22 年度は、本症において、腹部症状が強い場合は、第 XIII 因子の低下および FDP、D-Dimer の上昇傾向が見られると言う報告をした。本症は小動脈毛細血管の血管炎といわれているので、第 XIII 因子活性や凝固線溶マーカーと炎症性サイトカインとの関係を見るのが病態解明に重要と考えられ、本年は HSP の臨床症状と炎症性サイトカインとの関係を中心に検討した。

B. 研究方法

HSP と診断された 1～10 歳の 19 名(男子 10 名女子 9 名)について、臨床的スコアリングシステム (Deniz Yilmaz, et al. Pediatric Hematology and Oncology 22:41-48, 2005 を一部改変)により、皮膚(紫斑)、関節、腹部、腎臓の症状をスコアリング化し、重症度の評価を行った。診断時に第 XIII 因子活性、およびサイトカイン(IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、IL-6、IL-8)、FDP、D-Dimer、TAT、FDP、フィブリノーゲン、APTT、

PT、 $\alpha$ 2 プラスミンインヒビター、血算、CRP、IgA を測定し、XIII 因子とサイトカインおよび血液凝固、線溶マーカーとの関係および臨床的スコアリングとの関係を検討した。さらに診断時(急性期)と症状改善後(最短期間として診断後 1 か月：遠隔期)における変化を検討した。

C. 研究結果

第 XIII 因子活性とまた炎症性サイトカイン(IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ )との関係では有意なものは見られなかった。症状とサイトカインとの関係では、腹部症状が Score1 以上のもので TNF $\alpha$  がやや高く、皮膚症状が強いもので IL-1 $\beta$  がやや高かったが、有意な関係が見られたものはなかった。

急性期では遠隔期より炎症性サイトカイン(IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ )の上昇が見られたが、腹部症状との関係においては、IL-6 と IL-8 においては腹部症状が強いもので、高い傾向が見られたが、IL-1 $\beta$  は、症状が強いものでは逆に低下しているという結果であった。

D. 考察

HSP では血管の炎症から何らかのサイトカイン

ンの放出を介して、エラスターゼの関与により第 XIII 因子の破壊がおこるのではないかとの推測をしたが、今回の結果では HSP における血管の炎症がサイトカインを介して第 XIII 因子の低下に関していることは証明できなかった。その原因として、対象となった症例数が少なく第 XIII 因子低下とサイトカインとの関係、凝固・線溶との関係など、統計処理が正確に出来なかったことが上げられる。腹部症状の強いときに、炎症性サイトカインである IL-6 および IL-8 が上昇する例が多いことと第 XIII 因子の関係が明らかでなく、第 XIII 因子の低下の原因について明らかにすることは出来なかった。今回測定した以外のサイトカインの動態やプロテアーゼの測定なども行いながら、さらに HSP における第 XIII 因子低下のメカニズムについて明らかにしていきたいと考えている。

#### E. 結論

HPS において炎症性サイトカイン(IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ )が第 XIII 因子の低下に関与していることは証明できなかった。

#### F. 健康危険情報

とくにない

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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



分担課題：後天性血友病 XIII(13)の実態調査，発症機序の解明と治療方法の開発

研究分担者 花房 規男 東京大学 血液浄化療法部 講師

#### 研究要旨

凝固因子第 13 因子(F13)のアフェレシス治療中の動態について，治療のモダリティ，補充液の選択，治療強度・頻度との関連を検討した．治療のモダリティとの関連では，免疫吸着療法は二重濾過血漿分離交換法(DFPP)と比較して，IgG に比較した F13 の低下は軽微であった．また，FFP 置換の単純血漿交換を行うことで，DFPP によって低下した F13 が回復することが明らかになった．さらに通常の治療強度では，DFPP 中に F13 が低下する可能性が示唆された．アフェレシスの対象疾患の病勢と，F13 の動態との双方を勘案し，治療法を選択する必要がある．

#### A. 研究目的

二重濾過血漿分離交換法(DFPP)では，凝固因子第 13 因子(F13)が高度に低下することが明らかになった．F13 因子のアフェレシス治療中の動態を明らかにすることは，後天性血友病 13 患者における血漿交換療法の適正な施行だけではなく，一般的なアフェレシス治療への医療資源の適正な分配，さらには，アフェレシスに伴う特に出血性合併症の予防から合併症治療に関わる医療費の抑制など様々な効果を持つことが想定される．

このため，DFPP を含むアフェレシス療法において，治療面から F13 の低下を抑制できないか，治療のモダリティ，補充液の選択，治療強度・頻度の調整について，基礎的検討を行った．その結果，治療効果を維持しながら，合併症である F13 をはじめとする凝固因子の減少を認めない条件を設定することを目標とした．

#### B. 研究方法

治療施行前は F13 抗原量は正常で，アフェレシスにともない経過中に低下した症例を解析した．DFPP が 12 名，IAPP が 3 名，血漿交換を併用した DFPP が 2 名であった．

東大病院で血漿交換療法を行った患者で，治療前後に，1) 治療の指標である IgG，2) 合併症の指標であるフィブリノゲン，F13 を測定した．さらに，残血漿を利用し，各種凝固因子の血中濃度を測定し，それぞれの治療頻度あるいは治療のモダリティとの関連について検討を行った．

治療は原疾患の病勢に従い，そのモダリティ，頻度は設定を行い，本検討への参加の有無で治療内容は変更しなかった．

(倫理面への配慮)

検査時・解析時には連結可能匿名化とし，個人を判別できない形で検討を行った．さらに，本研究は東京大学医学部倫理委員会で承認されている．

#### C. 研究結果

##### ●モダリティと F13 の動態との関連

血漿交換のモダリティの一つである免疫吸着療法では，IgG の低下度は大きくはなかったが，IgG に比較した F13 の低下は軽微であった．

血液型不適合生体腎移植前の DFPP では，4 回目の治療後には高度(<10%)の F13 の低下がみられた．一方，FFP を置換液とする単純血

漿交換を行うことで、F13 はほぼ正常にまで回復した。

●各種凝固因子の DFPP 治療における動態

治療前後で各種凝固因子を検討した。一連の治療前の凝固因子の量が高かったため、各治療前には、F13、フィブリノゲン以外ではほぼ正常値にとどまった。一方、各治療後では、比較的高度の低下を認めるものもあった。

10 日程度の治療間隔でも、F13 は低下することが明らかになった。一方、フィブリノゲンも含め、各凝固因子は 3～5 日ごとの治療では低下はみられなかった。ただし、連日あるいは隔日の治療では、こうした凝固因子の低下も懸念された。

D. 考察

今回の検討から、他の条件が許せば、免疫吸着療法を優先することが望ましいこと、また、術前日の血漿交換療法としては、FFP 置換の単純血漿交換が望ましいことが明らかになった。

一方、DFPP で治療を行う場合には、仮に 10 日程度の間隔でも、F13 は低下する可能性があった。また、週 1～2 回程度の頻度での施行では、多くの凝固因子は低下することが明らかになった。DFPP を行う原因疾患の病勢を考慮し、治療施行頻度を調整することが望ましいが、通常自己抗体除去を目的として、週 1～2 回の治療では、F13 の低下が避けられず、必ず F13 の測定が必要と考えられた。一方、他の凝固因子については、通常頻度であれば、考慮する必要はないものと思われた。ただし、連日の治療が必要な場合には、FFP 置換の単純血漿交換を行うことが必要である。

以上のことから、後天性血友病 13 の自己抗体除去には、通常 DFPP は適さず、FFP 置換の血漿交換か、少なくとも F13 の補充が必要である可能性が考えられる。

E. 結論

アフェレシス治療では、F13 の動態を念頭においた、治療法の選択、補充液の選択、さらには治療強度・頻度の設定が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hanafusa N. Theoretical basis of pathogenic substance removal during plasmapheresis. Ther Apher Dial. 2011;15(5):421-30.

Hanafusa N, Aozasa N, Fujita T. A patient whose factor XIII level was decreased by double filtrate plasmapheresis and successfully recovered by infusion of factor XIII concentrate. Ther Apher Dial. 2010 ;14(4):432-3.

Hanafusa N, Satonaka H, Doi K, Noiri E, Fujita T. Virus removal and eradication by modified double filtration plasmapheresis decreases factor XIII levels. Ther Apher Dial. 2010;14(3):287-91.

2. 学会発表

第 55 回日本透析医学会学術集会 (2010 年 6 月:神戸)花房規男, 河原崎宏雄, 木戸亮, 山本裕子, 渡邊恭通, 柴垣有吾, 野入英世, 石川晃, 藤田敏郎. ABO 血液型不適合生体腎移植の術前アフェレシス治療 FXIII 値からみた治療法の選択. 日本透析医学会雑誌 2010; 43(Suppl.1): 823.

第 8 回国際アフェレシス学会 (2011 年 9 月:ウイーン) Hanafusa N, Noiri E, Kaneko M, Yatomi Y, Ichinose A, Fujita T. Removal of Coagulation Factor XIII during Immunoabsorption Plasmapheresis. Ther Apher Dial. 2011;15(4):A9.

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

分担課題：後天性血友病 XIII(13)の実態調査研究

研究分担者 石田文宏 信州大学内科学准教授

研究要旨

後天性血友病 XIII(13)の実態を調査するため、出血傾向で受診した症例で各種凝血学的調査および臨床情報に関して検討した。3例の XIII 因子抗体陽性者があり、2例で後天性 XIII 因子欠乏による出血をきたしていた。うち1例はこれまで基礎疾患として報告例がない夜間血色素尿症があり、血小板減少も伴っていた。後天性 XIII 因子欠乏症の基礎疾患は多様であり、また、止血機構の異常を疑う場合に XIII 因子検索も一般的凝血学的検査の異常の有無にかかわらず考慮する必要があると考えられた。

A. 研究目的

後天性血友病 XIII(13)の臨床的な背景、至適治療法、予後について情報を収集するため、出血傾向を呈した症例に関して、XIII 因子に関連する凝血学的検査を含め解析する。

B. 研究方法

後天性血友病 XIII(13)の実態を調べるため、原因が特定できない出血傾向が疑われて当科に受診する症例を前向きに連続的に登録し凝固 XIII 因子活性を含む各種凝血学的検査により XIII 因子低下や欠乏の関与、病態との関連性を検討する。

（倫理面への配慮）

「国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患および血栓性疾患の調査研究」（研究代表施設：山形大学）の分担研究施設として信州大学医学部医倫理委員会より平成 22 年 6 月 7 日承認された。説明文書により対象症例より同意を得て検体を採取し、連結可能匿名化して研究に供している。

C. 研究結果

前向き研究での登録症例には XIII 因子活性の低下を 2 例に認めた。正常血漿との混合試験ではインヒビターは検出されなかった。1例で XIII 因子抗体が弱陽性であった。後ろ向き検討で 1 例の後天性 XIII 因子欠乏症が認め

られた。発作性夜間血色素尿症（PNH）による血小板減少を認めていたが、血小板数の変動がないにも関わらず出血のエピソードを繰り返しており、XIII 因子抗原量の低下と XIII 因子に対する抗体が検出された。XIII 因子製剤の輸注は出血のコントロールに有効であった。

D. 考察

前向き研究では後天性血友病 XIII と確定できる症例は認めなかったが、XIII 因子活性低下例の原因は明確でなく、さらに検討する必要がある。

後天性 XIII 因子欠乏症の基礎疾患は多岐にわたるがこれまで PNH に合併した報告はなく、後天性 XIII 因子欠乏症の多様性を示すものと考えられた。また、PNH に伴う血小板減少を認めていたが、一般的な凝血学的検査で異常を認める場合 XIII 因子の検索に至る機会は極めて少ないのが現状であり、出血症状や臨床所見とあわせて XIII 因子の検査までのアルゴリズムの確立が望まれる。また、本症例でも XIII 因子製剤が臨床的に有用であったことより、後天性 XIII 因子欠乏症での治療としての XIII 因子製剤の投与の位置づけを明確にするとともに、他の後天性凝固因子インヒビター疾患との相違も明らかにする必要があると考えられた。

E. 結論

後天性血友病 XIII (13) の基礎疾患は多岐に渡り、血小板減少といった一般的凝血学的検査で異常を認めた場合でも臨床所見とあわせ、XIII 因子欠乏の可能性を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Ishida F, Okubo K, Ito T, Okumura N, Souri M, Ichinose A. Discrepancy between activity and antigen levels of Factor(F) XIII after administration of FXIII concentrates in hemorrhagic acquired FXIII deficiency due to its autoantibody. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし

2. 実用新案登録

該当事項なし

その他

なし

分担課題：播種性血管内凝固（DIC）患者における FXIII 値

研究分担者 和田 英夫 三重大学検査医学 准教授

#### 研究要旨

三重大学に 2010 年に入院した DIC 疑い症例について、以下の検討をした。ISTH 基準による DIC の合併は、212 例中 57 例であった。血漿 FXIII 抗原値は、非 DIC 症例に比べて DIC 症例で有意に低下した。また、DIC スコアと FXIII 抗原値は負の相関を示した。DIC 基礎疾患別の検討では、FXIII 抗原値は悪性腫瘍、感染症群、その他の 3 群で有意な差は見られなかった。また、FXIII 抗原値は 28 日後の生存群と死亡群間に有意な差は見られなかった。一方、ヘモグロビン低下例では、FXIII 抗原値の有意な低下がみられた。以上の成績から、FXIII 抗原値は DIC で低下し、出血症状に関係している可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

播種性血管内凝固（DIC）は凝固・線溶系が全身性に亢進して、重篤化すると出血や血栓性の臓器症状を呈する病態である。2001 年に国際血栓止血学会（ISTH）により、国際的な定義・概念や診断基準が提案された。DIC の出血傾向は線溶亢進によることも多いが、消耗性凝固障害に起因することも多いと考えられる。血液凝固 XIII 因子(FXIII)は、凝固の最終相であるフィブリンの安定化に関与する凝固因子であり、DIC でも消費により減少している可能性がある。本研究では、DIC における FXIII の動態を検討し、出血と FXIII との関係を解明することを目的とする。

#### B. 研究方法

2010 年 1 月 4 日から 2010 年 12 月 27 日まで三重大学附属病院に入院した 212 例で、悪性腫瘍 82 例、感染症 52 例、その他 78 例であった。そのうち、57 例（悪性腫瘍 24 例、感染症 19 例、その他 14 例）が ISTH の overt-DIC 診断基準により DIC と診断された。FXIII の測定はラテックス免疫凝集法により、エルピア FXIII（三菱化学メディエンス社製）を用いて行われた。

#### （倫理面への配慮）

倫理委員会の承認を得て、倫理委員会の指針に従い、個人情報の保護に留意して、患者名は匿名化して行った。

#### C. 研究結果

FXIII 抗原値は、DIC 群 {44.7 (33.4 - 56.3)%}、非 DIC 群 {59.8 (43.3 - 76.6)%} と、DIC 群で有意 ( $p < 0.001$ ) に低値であった。基礎疾患別の FXIII 抗原値は、悪性腫瘍 DIC 群 {47.7(26.0 - 64.8)%}、感染症 DIC 群 {46.5(37.5 - 53.5)%}、その他 {34.8(25.8 - 52.1)%} と、それぞれ非 DIC 群に比べて有意に低値であった ( $p < 0.001$ )。一方、3 群間の FXIII 抗原値に有意な差は見られなかった。DIC スコア (X) と FXIII 抗原値 (Y) の相関は、 $Y = 92.9213 - 9.9291X$  ( $r = -0.5946$ ,  $p < 0.001$ ) であった。また、FXIII 抗原値は 28 日後の生存群 {46.7 (34.7 - 56.7)%}、死亡群 {38.4 (24.2 - 51.8)%} であり、両群間に有意な差は見られなかった。ヘモグロビン (Hb) が 9.0g/dl 以上の群と、9.0g/dl 未満の比較では、Hb > 9.0g/dl 群 {52.0 (36.3 - 61.6)%} に比べて、Hb < 9.0g/dl 群 {38.0 (24.7 - 48.5)%} であり、FXIII 抗原値は Hb < 9.0g/dl 群で有意に ( $p < 0.05$ )

低値であった。

#### D. 考察

DIC 症例では著しいフィブリノゲンならびにフィブリン分解産物(FDP)の増加がみられ、微小血栓形成が全身性に多発していることが考えられる。FXIII はフィブリンの安定化因子であることから、大量のフィブリン形成に伴い、血中の FXIII が著しく消費される可能性がある。また、DIC ではトロンビン、プラスミン、カテプシン G、エラスターゼなどの蛋白分解酵素が血中に放出される。このため、FXIII が分解される可能性もある。さらに、DIC では FXIII の産生の低下を合併する可能性もある。

DIC では臓器障害のほかに、出血症状をしばしば認める。DIC の出血原因としては、血小板数の低下、フィブリノゲンの低下などが線溶の著しい亢進が言われてきた。我々の検討では、Hb 低下例では、有意に FXIII 抗原値が低下していた。このことから、DIC の出血の原因として FXIII 値の低下が考えられた。DIC の出血に対する治療法の一つとして、FXIII の補充の可能性も考えられた。

#### E. 結論

DIC 症例では血漿中の FXIII 抗原値は低下し、DIC スコアと相関した。また、Hb の低下群では FXIII 値が有意に低下し、FXIII の低下が DIC の出血に関係している可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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(1): 40-44
- 2) 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(2): 255-261

- 3) 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(1): 47-52
- 4) Kanemitsu S, Shimono T, Nakamura A, Yamamoto K, Wada H, Shimpo H: Molecular diagnosis of nonaneurysmal infectious aortitis. *J Vasc Surg.* 2011; 53(2): 472-4
- 5) Mizuno S, Wada H, Hamada T, Nobuoka Y, Tabata M, Nobori T, Isaji S.: Lethal hepatic infarction following plasma exchange in living donor liver transplant patients. *Transpl Int.* 2011; 24(7):e57-8
- 6) Kawasugi K, Wada H, Hatada T, Okamoto K, Uchiyama T, Kushimoto S, Seki Y, Okamura T, Nobori T: Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Prospective evaluation of hemostatic abnormalities in overt DIC due to various underlying diseases. *Thromb Res.* 2011; 128(2):186-90
- 7) Ota S, Yamada N, Ogihara Y, Tsuji A, Ishikura K, Nakamura M, Wada H, Ito M: High Plasma Level of Factor VIII. *Circ J.* 2011; 75(6): 1472-1475
- 8) Nakamura A, Abe K, Masuya M, Imai S, Ohishi K, Mori Y, Kojima T, Wada H, Katayama N, Nobori T: Efficiency of diversion of the first aliquot of blood and prestorage leukoreduction for preventing bacterial contamination in red blood cell concentrates assessed using a rapid polymerase chain reaction-based bacterial detection system. *Transfus Med.* 2011; 21(6): 365-70.
- 9) Yamaguchi Y, Moriki T, Igari A, Nakagawa T, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M.: Epitope analysis of autoantibodies to ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic

- thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2011 128(2):169-73
- 10) Yoshida K, Wada H, Hasegawa M, Wakabayashi H, Ando H, Oshima S, Matsumoto T, Shimokariya Y, Noma K, Yamada N, Uchida A, Nobori T, Sudo A : Monitoring for anti-Xa activity for prophylactic administration of fondaparinux in patients with artificial joint replacement. *Int J Hematol.* 2011; 94(4): 355-360
  - 11) Shindo A, Ikejiri M, Ii Y, Nakatani K, Wada H, Nobori T, Tomimoto H.: A novel protein S gene mutation combined with protein S Tokushima mutation in a patient with superior sagittal sinus thrombosis. *J Neurol.* 2012; 259(1): 178-9
  - 12) Sakata K, Matsumoto T, Wada H; Kumamoto T, Iwamoto S, Ohishi K, Takahashi J, Katayama N, Komada Y: A case of 3-year-old male with severe haemophilia A on prophylaxis identified with a chronic subdural haematoma two years after the first episode of acute subdural bleeding. *Hemophilia,* 2012;18(1):e1-2
  - 13) Kanemitsu S, Shimono T, Yamamoto K, Shimpo H, Nakamura A, Wada H: Reply, *J Vasc Surg.* 2012; (in press)
  - 14) Habe K, Wada H, Ito-Habe N, Hatada T, Matsumoto T, Ohishi K, Maruyama K, Imai H, Mizutani H, Nobori T : Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (VWF) and VWF Propeptide Profiles in Patients with DIC and Related Diseases. *Thromb Res.* 2012 (in press)
  - 15) Hatada T, Wada H, Kawasugi K, Okamoto K, Uchiyama T, Kushimoto S, Seki Y, Okamura T, Imai H, Kaneko T, Nobori T.: Analysis of the Cutoff Values in Fibrin-Related Markers for the Diagnosis of Overt DIC. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012 (in press)
  - 16) Yoshida K, Wada H, Hasegawa M, Wakabayashi H, Matsumoto T, Shimokariya Y, Noma K, Yamada N, Uchida A, Nobori T, Sudo A.: Increased fibrinolysis increases bleeding in orthopedic patients receiving prophylactic fondaparinux. *Int J Hematol.* 2012 (in press)
  - 17) Ikejiri M, Shindo A, Ii Y, Tomimoto H, Yamada N, Matsumoto T, Abe Y, Nakatani K, Nobori T, Wada H.: Frequent association of thrombophilia in cerebral venous sinus thrombosis. *Int J Hematol.* 2012 (in press)
2. 学会発表
- 1) 和田英夫：血栓・止血異常症診療センターの役割について、第21回日本臨床検査専門医会春季大会、2011年6月10-11日、岩手アイーナ
  - 2) 和田英夫：凝血学的所見、Reversed Clinicopathological Conference (RCPC), 第58回日本臨床検査医学会学術集会、2011年11月17-20日、岡山コンベンションセンター
  - 3) 和田英夫：血液学的所見、Clinicopathological Conference (CPC), 第58回日本臨床検査医学会学術集会、2011年11月17-20日、岡山コンベンションセンター
  - 4) Wada H, Nishioka J, Sakamoto Y, Shimokariya Y, Noma K, Abe Y, Nakatani K, Wada H, Hayashi T, Suzuki K, Nobori T: Change of behavior in C4B binding protein and protein S in the patient with inflammatory disease, XXIIIth ISTH Congress, July 25, 2011 in Kyoto, Japan
  - 5) Igari A, Moriki T, Yamaguchi Y, Nakagawa T, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Soejima K, Murata M: Quantitative analysis of the domain-specific autoantibodies to ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, The 53th Annual Meeting of The American Society of Hematology, San Diego, December 10-13, 2011
  - 6) Fujieda A, Nakamura A, Ohishi K, Minma F, Masuya M, Nakase K, Matsushima Y, Wada H, Nobori T, Katayama N: PCR analysis of bacteria and fungi in early phase of hematopoietic stem cell transplantation. The 53th Annual Meeting of The

American Society of Hematology, San  
Diego, December 10-13, 2011

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  
特になし



平成 23 年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

分担課題：後天性第 XIII 因子欠乏症の凝血学的評価に関する研究

研究分担者 嶋 緑倫 奈良県立医科大学 小児科学 教授

研究要旨

今年度の後天性第 XIII 因子 (FXIII) 欠乏症診断例はなく、血友病患者における FXIII 活性について ROTEM を用いた凝血学的評価を実施した。血友病患者 16 例において、非出血時の FXIII 活性は  $72.9 \pm 17.3\%$  であった。出血時の FXIII 活性 (7 例) は  $46.6 \pm 22.8\%$  と有意に低下した。臨床的にも治癒遷延や再出血をきたした 5 例において FXIII 製剤を実際に投与したところ、FXIII 活性は有意に上昇し、臨床的にも概ね有効であった。ROTEM による clot stability 解析では、再構成 FXIII 欠乏全血において、in vitro で添加した FXIII 製剤は濃度依存性にパラメータが改善し、FXIII 製剤投与患者においても投与後の改善を認めた。血友病患者の FXIII 活性は出血時に低下しており、ROTEM を用いた clot stability 解析がその評価に有用であった。本法は健常人に発症した後天性 FXIII 欠乏症においても有用と思われた。

A. 研究目的

凝固機能の評価は後天性第 XIII 因子 (FXIII) 欠乏症の重症度、診断、止血計画に重要であるが、第 XIII 因子レベルの評価以外に臨床的に有用な凝血学的評価法が確立されていない。今年度の当施設においては後天性 FXIII 欠乏症の症例を認めなかったが、血友病診療を専門とする当科では血友病患者の出血後治癒遷延例や再出血例を経験することが少なくない。近年、血友病患者における FXIII 活性の低下例 (Brummel-Ziedins KE, et al. *Discordant fibrin formation in hemophilia. JTH* 7:825-832, 2009) や、重症血友病 A インヒビター症例における遺伝子組み換え型活性化型第 VII 因子製剤 (rFVIIa) 治療の際に、FXIII 製剤の併用の有効性が報告されている (Rea CJ, et al. *Factor XIII combined with recombinant factor VIIa: a new means of treating severe hemophilia A. JTH* 9:510-516, 2011)。我々は FXIII 活性が低下し、FXIII 製剤投与が有効であった血友病症例を経験した。そこで、血友病患者における FXIII 活性とその凝血学的評価に着目して研

究を実施した。

B. 研究方法

FXIII の機能評価においては血小板との相互作用が重要であることがすでに報告されている (Kasahara K, et al. *impaired clot retraction in factor XIII A subunit-deficient mice. Blood* 115:1277-1279, 2010)。我々は、Rotational thromboelastometry (ROTEM) を使用し、チトラート採血した全血に凝固トリガーとして Ca と TF を加え、さらに tPA を同時に添加することで線溶抵抗性を評価 (clot stability 解析) し、凝固最大堅固度 (MCF) 等を用いて FXIII の機能的評価を実施しており、我々はこの方法を採用した。まず健常ボランティアから採取した洗浄血球成分に市販の FXIII 欠乏血漿を添加することで再構成 FXIII 欠乏全血を作成し、FXIII 製剤を in vitro で添加し、MCF を評価した。次に血友病患者で非出血時、出血時、症例によっては FXIII 製剤補充時の FXIII 活性を評価した。FXIII 補充治療を実施した患者では clot stability 解析も実施した。

#### (倫理面への配慮)

採血は、健常ボランティア及び患者の同意のもと実施した。また、患者採血は診療上の必要性のある時に合わせて実施し、本研究のみを目的とした採血は実施していない。

#### C. 研究結果

血友病患者 16 例（血友病 A 15 例、うちインヒビター保有 8 例、血友病 B 1 例。平均年齢  $18.3 \pm 16.4$  歳、0.2-48 歳）において、非出血時の FXIII 活性は平均  $72.9 \pm 17.3\%$  であった。このうち 7 例では出血時の FXIII 活性も評価でき、平均  $46.6 \pm 22.8\%$  と有意な低下を認めた。さらに血友病の標準的治療に対して、治癒遷延や再出血をきたしている 5 例において FXIII 製剤（フィブログミン P）を実際に投与したところ、FXIII 活性は平均  $104.4 \pm 33.5\%$  と有意に上昇し、臨床的にも概ね有効であった。次に ROTEM による clot stability 解析では、再構成 FXIII 欠乏全血において、in vitro で添加した FXIII 製剤は濃度依存性に MCF を増加させたが、その効果は 1.0U/ml 前後でプラトーに達した。FXIII 製剤投与患者においても投与後に MCF の増加を認めた。

#### D. 考察

Ca/TF/tPA をトリガーとした ROTEM の clot stability 解析は、他の補充療法やトランサミンの影響を受ける点を考慮しつつも、FXIII 機能評価に有用であった。さらに健常者の洗浄血球と保存血漿検体を混和する再構成全血を用いることで利用機会が増えることが期待できる。今回の血友病患者の結果は FXIII の重要性を示しており、本研究は血友病研究の進展にも寄与した。一方、汎用性と再現性の観点からは Clot stability 解析の原理を凝固波形解析に応用し、血漿検体のみで実施する方法についても検討の余地がある。

#### E. 結論

本研究結果は、血友病患者における FXIII 活性の重要性を示し、ROTEM を用いた clot stability 解析がその評価に有用であった。本法は健常人に発症した後天性 FXIII 欠乏症においても有用と思われた。

#### F. 健康危険情報

本研究における健康上有害となる問題は起こらなかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shirahata A, Fukutake K, Mimaya J, Takamatsu J, Shima M, Hanabusa H, Takedani H, Takashima Y, Matsushita T, Tawa A, Higasa S, Takata N, Sakai M, Kawakami K, Ohashi Y, Saito H. Clinical pharmacological study of a plasma-derived factor VIIa and factor X mixture (MC710) in haemophilia patients with inhibitors - Phase I trial. Haemophilia. 2012 18(1):94-101
- 2) Ljung R, Oldenburg J, Auerswald G, van den Berg M, Shima M, Dimichele D. Report of the Fifth Meeting of the International Network for Pediatric Hemophilia: a focus on prophylaxis and immune tolerance induction. Int J Hematol 2011 94(4):415-21
- 3) Soeda T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M. Interactions between residues 2228-2240 within factor VIIIa C2 domain and factor IXa Gla domain contribute to propagation of clot formation. Thromb Haemost 2011 22;106(5):893-900
- 4) Ogiwara K, Nogami K, Shima M. Factor VIII activation by factor VIIa analog (V158D/E296V/M298Q) in tissue factor-independent mechanisms. Thromb Haemost 2011 106(4):665-674
- 5) Shibata M, Nakagawa T, Akioka S, Giddings JC, Kanehiro H, Matsumoto T, Ogiwara K, Yada K, Shima M. Hemostatic Treatment Using Factor VIII Concentrates for Neutralizing High-Responding Inhibitors Prior to CVAD Insertion for Immune-Tolerance Induction Therapy. Clin Appl Thromb Hemost 2011 18(1):66-71
- 6) Shirahata A, Fukutake K, Higasa S, Mimaya JI, Oka T, Shima M, Takamatsu J, Taki M, Taneichi M, Yoshioka A: STUDY GROUP ON FACTORS INVOLVED IN FORMATION OF INHIBITORS TO FACTOR VIII AND IX PREPARATIONS. An analysis of factors affecting the incidence of inhibitor formation in patients with congenital haemophilia in Japan. Haemophilia 2011 17(5):771-6
- 7) Nogami K, Ogiwara K, Matsumoto T, Nishiya K, Takeyama M, Shima M. Mechanisms of human neutrophil elasta-

- se-catalysed inactivation of factor VIII(a). *Thrombosis and Haemostasis*. 2011 105(6):968-80.
- 8) Yada K, Nogami K, Ogiwara K, Shibata M, Shima M. Effects of anti-factor VIII inhibitor antibodies on factor VIIa/tissue factor-catalysed activation and inactivation of factor VIII. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011 105(6):989-98.
- 9) Kasuda S, Tatsumi K, Sakurai Y, Kato J, Taminishi S, Takeda T, Ohashi K, Okano T, Hatake K, Shima M. Expression of coagulation factors from murine induced pluripotent stem cell-derived liver cells. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2011 22(4):271-9.
- 10) Teitel J, Berntorp E, Dolan G, Fischer K, Gringeri A, Kessler C, Lambert T, Leissinger C, Nemes L, Shima M. A consensus statement on clinical trials of bypassing agent prophylaxis in inhibitor patients. *Haemophilia* 2011 17(3):516-21.
- 11) Tatsumi K, Ohashi K, Taminishi S, Sakurai Y, Ogiwara K, Yoshioka A, Okano T, Shima M. Regulation of coagulation factors during liver regeneration in mice: Mechanism of factor VIII elevation in plasma. *Thrombosis Research*. 2011 128(1):54-61.
- 12) Tsukamoto S, Tanaka Y, Matsuda T, Shinohara Y, Taniguchi A, Kumai T, Tomiwa K, Tanaka I, Shima M, Yoshioka A. Arthroscopic ankle arthrodesis for hemophilic arthropathy: Two cases report. *The Foot* 2011 21(2):103-5.
- 13) Hayashi T, Sakurai Y, Fukuda K, Yada K, Ogiwara K, Matsumoto T, Yoshizawa H, Takahashi Y, Yoshikawa Y, Hayata Y, Taniguchi S, Shima M. Correlations between global clotting function tests, duration of operation, and postoperative chest tube drainage in pediatric cardiac surgery. *Paediatric Anaesthesia* 2011 21(8) 865-71
- 14) Hamada M, Sugimoto M, Matsui H, Mizuno T, Shida Y, Doi M, Fukushima H, Nishio K, Yoshioka A, Shima M. Antithrombotic properties of pravastatin reducing intra-thrombus fibrin deposition under high shear blood flow conditions. *Thrombosis and Haemostasis* 2011 105(2):313-20.
2. 学会発表
- 1) Basis and clinical practice for hemophilia with inhibitor Shima M 52nd spring meeting of the Korean society of hematology 5月23日 Seoul, Korea
- 2) Diagnosis of type 2n von willebrand disease in a Japanese patient by pharmacokinetics, factor VII binding assay and gene analysis Chikasawa Y, Amano K, Shinozawa K, Matsumoto T, Inaba H, Shima M, Fukutake K XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月25日 Kyoto
- 3) Isoelectric focusing analysis with a large-pore agarose-acrylamide composite gel identified two forms of adams13, unbound and bound to von willebrand factor, in plasma milieu Hori Y, Isonishi A, Soejima K, Matsumoto M, Shima M, Fujimura Y XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月25日 Kyoto
- 4) Imaging evaluation of arthropathy at the beginning of prophylactic therapy for severe hemophilia children Kitsukawa K, Takedani H, Shima M, Taki M XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月25日 Kyoto
- 5) Fine (feiba inhibitor entry) post-authorization safety surveillance (pass) : capturing long-term experience in Japanese inhibitor subjects under routine clinical management Higasa S, Amano K, Hanabusa H, Muto S, Matsushita T, Shima M, Fujii T, Sakai M XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月25日 Kyoto
- 6) Antithrombotic properties of pravastatin reducing intra-thrombus fibrin deposition under high shear blood flow conditions Sugimoto M, Hamada M, Matsui H, Doi M, Matsunami Y, Fukushima H, Nishino K, Yoshioka A, Shima M XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月26日 Kyoto
- 7) Markedly shortened half-life of the

- administered factor XII concentrates during first replacement therapy in a newborn with severe congenital FXII deficiency Fujii N, Souri M, Shima M, Tomoyasu C, Isoda K, Ichinose A XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月26日 Kyoto
- 8) The post-authorization safety Surveillance program confirmed actual clinical safety and efficacy of recombinant plasma/albumin-free method factor VII in Japan Fukutake K, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Shima M, Shirahata A XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月26日 Kyoto
- 9) Clinical experience previously untreated patients with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method from post-authorization safety surveillance in Japan Taki M, Hanabusa H, Fukutake K, Matsushita T, Shima M, Shirahata A XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月26日 Kyoto
- 10) Prospective advance immune tolerance registry in Japanese hemophilia A patients with inhibitors: an interim report Matsushita T, Hanabusa H, Fukutake K, Taki M, Shima M, Shirahata A XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月26日 Kyoto
- 11) Clinical and laboratory results from adepttm 1, a phase 2 trial investigating the use of recombinant activated FVII analogue in congenital haemophilia patients with inhibitors Erich de Paula, Kaan Kavakli, Johnny Mahlangu, Yasmin Ayob, Steven R Lentz, Massimo Morfini, Laszlo Nemes, Silva Zupancic Salek, Shima M, Jerzy Windyga, Silke Ehrenforth, Henning Friis Andersen, Ampaiwan Chuansumrit XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月27日 Kyoto
- 12) Clinical pharmacological study of a plasma-derived factor VIIa and factor X mixture (MC710) in haemophilia patients with inhibitors-phase 1 trial Matsushita T, Shirahata A, Fukutake K, Mimaya J, Takamatsu J, Shima M, Hanabusa H, Takedani H, Takashima Y, Tawa A, Higasa S, Takata N, Sakai M, Kawakami K, Ohashi Y XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月27日 Kyoto
- 13) Functional characterization of immobilized factor VIII in intrathrombus fibrin network formation under whole blood flow conditions with high shear rates Doi M, Sugimoto M, Matsui H, Matsumoto M, Shima M XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月27日 Kyoto
- 14) Coagulation velocity and acceleration correlate with clinical phenotype of patients with acquired factor V inhibitors Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, Tsujii N, Shima M XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月27日 Kyoto
- 15) Elevated plasma levels of factor VII enhance thrombus formation through excess thrombin generation in rabbit jugular vein Sugita C, Yamashita A, Matsuda S, Goto S, Matsumoto T, Inoue O, Iwakiri T, Matsuura Y, Shima M XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月27日 Kyoto
- 16) The first national survey of pediatric thromboembolism in Japan Ishiguro A, Taki M, Manabe A, Ogawa C, Shima M XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月27日 Kyoto
- 17) An analysis of factors affecting the incidence of inhibitor formation in patients with congenital haemophilia in Japan Shirahata A, Fukutake K, Higasa S, Mimaya J, Oka T, Shima M, Takamatsu J, Taki M, Taneichi M, Yoshioka A XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 7月27日 Kyoto
- 18) Perioperative hemostatic management for coarctation of aorta in a nearly infant with severe haemophilia A Furukawa S, Yoshizawa H, Ogiwara K, Nogami K,