

- diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2011; 105: 40-44
12. 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
 13. 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
 14. Kanemitsu S, Shimono T, Nakamura A, Yamamoto K, Wada H, Shimpo H: Molecular diagnosis of nonaneurysmal infectious aortitis. *J Vasc Surg.* 2011; 53: 472-4
 15. 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:e57-8
 16. 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; 128:186-90
 17. 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
 18. 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.
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. Kanemitsu S, Shimono T, Yamamoto K, Shimpo H, Nakamura A, Wada H: Reply, *J Vasc Surg.* 2012; (in press)
 23. 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)
24. 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)
 25. 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)
 26. 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* (in press)
 27. Yuji Shono, Chiaki Yokota, Yuji Kuge, Shinsuke Kido, Akina Harada, Koichi Kokame, Hiroyasu Inoue, Mariko Hotta, Kenji Hirata, Hideo Saji, Nagara Tamaki, and Kazuo Minematsu: Gene expression associated with an enriched environment after transient focal ischemia. *Brain Res* 2011;1376, 60-65
 28. Megumi Hatori, Tsuyoshi Hirota, Michiko Iitsuka, Nobuhiro Kurabayashi, Shogo Haraguchi, Koichi Kokame, Ryuichiro Sato, Akira Nakai, Toshiyuki Miyata, Kazuyoshi Tsutsui, and Yoshitaka Fukada: Light-dependent and circadian clock-regulated activation of SREBP, XBP1 and HSF pathways in the pineal gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108, 4864-4869
 29. Kenji Hirata, Yuji Kuge, Chiaki Yokota, Akina Harada, Koichi Kokame, Hiroyasu Inoue, Hidekazu Kawashima, Hiroko Hanzawa, Yuji Shono, Hideo Saji, Kazuo Minematsu, and Nagara Tamaki: Gene and protein analysis of brain derived neurotrophic factor expression in relation to neurological recovery induced by an enriched environment in a rat stroke model. *Neurosci Lett* 2011;495, 210-215
 30. Koichi Kokame, Toshiyuki Sakata, Yoshihiro Kokubo, and Toshiyuki Miyata: von Willebrand factor-to-ADAMTS13 ratio increases with age in a Japanese population. *J Thromb. Haemost* 2011;9, 1426-1428
 31. Toshihiro Marutani, Tomoji Maeda, Chiaki Tanabe, Kun Zou, Wataru Araki, Koichi Kokame, Makoto Michikawa, and Hiroto Komano: ER-stress-inducible Herp, facilitates the degradation of immature nicastrin. *Biochim Biophys Acta* 2011;1810, 790-798
 32. Hitomi Yamamoto, Koichi Kokame, Tomohiko Okuda, Yukako Nakajo, Hiroji Yanamoto, and Toshiyuki Miyata: NDRG4 protein-deficient mice exhibit spatial learning deficits and vulnerabilities to cerebral ischemia. *J Biol Chem* 2011;286, 26158-26165
 33. Koichi Kokame, Yoshihiro Kokubo,

- and Toshiyuki Miyata: Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost* 2011;9, 1654-1656
34. Toshiaki Takeichi, Mika Takarada-Iemata, Koji Hashida, Hirofumi Sudo, Tomohiko Okuda, Koichi Kokame, Taku Hatano, Masashi Takanashi, Sayaka Funabe, Nobutaka Hattori, Osamu Kitamura, Yasuko Kitao, and Osamu Hori: The effect of NdrG2 expression on astroglial activation. *Neurochem Int* 2011;59, 21-27
 35. Reiko Neki, Tomio Fujita, Koichi Kokame, Isao Nakanishi, Masako Waguri, Yuzo Imayoshi, Noriyuki Suehara, Tomoaki Ikeda, and Toshiyuki Miyata: Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol* 2011;94, 150-155
 36. Masayuki Fujioka, Takafumi Nakano, Kazuhide Hayakawa, Keiichi Irie, Yoshiharu Akitake, Yuya Sakamoto, Kenichi Mishima, Carl Muroi, Yasuhiro Yonekawa, Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Kenji Nishio, Kazuo Okuchi, Katsunori Iwasaki, Michihiro Fujiwara, and Bo K. Siesjo: ADAMTS13 gene deletion enhances plasma high-mobility group box1 elevation and neuroinflammation in brain ischemia-reperfusion injury. *Neurol Sci*, In press
- しょうか、血栓と循環19, 73-75, 2011
2. 藤村吉博、松本雅則、八木秀男、溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、日本内科学会雑誌, 5, 1296-1307, 2011
 3. 藤村吉博、八木秀男、石西綾美、山口直子、早川正樹、松本雅則、佐道俊幸、血栓性微小血管障害症 (TMA) と妊娠 -その診断と治療-、日本産婦人科・新生児血液学雑誌、20, 83-92, 2011
 4. 八木秀男、藤村吉博、血栓の増大・成長とADAMTS13-VWFシステム、血管医学、12, 21-29, 2011
 5. 松本雅則、藤村吉博、ADAMTS13、分子脳血管病、10, 74-77, 2011
 6. 藤村吉博、血栓性血小板減少性紫斑病、脾臓 -基礎と臨床- (沖永功太 編)、151-158, 2011
 7. 藤村吉博、吉田瑤子、石西綾美、堀勇二、早川正樹、八木秀男、松本雅則、血栓性微小血管障害性 (TMA) の診断と治療戦略、血液フロンティア, 21, 43-59, 2011
 8. 小亀浩市: 日本人のADAMTS13. 日本血栓止血学会誌 22, 368-373, 2011
 9. 宮田敏行, 小亀浩市, 秋山正志, 坂野史明, 中山大輔, 武田壮一: ADAMTS13研究の最先端. 臨床血液, 印刷中

和文

1. 八木秀男、藤村吉博、血栓症に関するQ&A: 動脈血栓症の病態診断におけるADAMTS13測定の意義はなんで
2. 学会発表
 1. 藤村吉博. (シンポジウム) VWF 研

- 究深化で示された TTP 診断と血漿交換療法のエビデンス. 第 59 回日本輸血・細胞治療学会 (2011 年 4 月 14 日、東京)
2. Seiji Kato, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura. A 10 min-assay for ADAMTS13 activity with an automated biochemistry analyzer. 57th Annual meeting of the Scientific and Standardization Committee. Kyoto, July 23, 2011
 3. Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Hideo Yagi, Koichi Kokame, Kenji Soejima, Mitsuru Murata, Toshiyuki Miyata, (State-of-the-Art Lecture) Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 28, 2011
 4. Hiroaki Takaya, Masahito Uemura, Masao Fujimoto, Tomomi Matsuyama, Chie Morioka, Masatoshi Ishikawa, Tatsuhiro Tsujimoto, Hideto Kawaratani, Shinya Takeyama, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Hiroshi Fukui, Determination of ADAMTS13 and its clinical significance related to endotoxemia in patients with hepatic failure, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 5. Hideo Yagi, Naoko Yamaguchi, Yasuaki Shida, Masanori Matsumoto, Mitsuhiro Sugimoto, Kazuo Tsubaki, Yoshihiro Fujimura, Cilostazol down-regulates the height of mural platelet thrombi formed under a high shear rate flow in the absence of ADAMTS13 activity, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 6. Yuji Hori, Ayami Isonishi, Kenji Soejima, Masanori Matsumoto, Midori Shima, Yoshihiro Fujimura, Isoelectric focusing analysis with a large-pore agarose-acrylamide composite gel identified two forms of ADAMTS13, unbound and bound to von willebrand factor, in plasma milieu, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 7. Chie Morioka, Masahito Uemura, Hiroaki Takaya, Masayoshi Sawai, Motoyuki Yoshida, Akira Mitoto, Jyunichi Yamao, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Hiroshi Fukui, Potential role of ADAMTS13 associated with post ERCP pancreatitis, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 8. Masahito Uemura, Yoshihiro

- Fujimura, Masanori Matsumoto, Hiromichi Ishibashi, Tomomi Matsuyama, Seiji Kato, Yuji Hori, Chie Morioka, Hiroaki Takaya, Masao Fujimoto, Tatsuhiro Tsujimoto, Hideo Kawaratani, Hiroshi Fukui, The ADAMTS13 activity reflects the cumulative survival of patients with liver cirrhosis, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
9. Tsunenari Soeda, Hiroyuki Kawata, Ji-Hee Sung, Satoshi Somekawa, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Shiro Uemura, Yoshihiko Saito, CD39 in atherosclerotic lesion contributes to the vascular pleiotropic effects of stain, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 10. Hidetada Fukushima, Kenji Nishio, Kazuo Okuchi, Ayami Isonishi, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Keisuke Takano, Hideki Asai, Tomoo Watanabe, Shingo Ito, Tadehiko Seki, Yasuyuki Urizono, Michiaki Hata, Masaaki Doi, Yasuaki Shida, Hideto Matsui, Mitsuhiro Sugimoto, Transitions of plasma vWF propeptide, vWF and ADAMTS13 in patients with septic DIC, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 11. Noriko Koyama, Masanori Matsumoto, Shinji Tamaki, Masanori Yoshikawa, Yoshihiro Fujimura, Hiroshi Kimura, Dynamic changes in von Willebrand factor multimers reflect the severity of obstructive sleep apnea, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
 12. Ayami Isonishi, Barbara Plaimauer, Friedrich Scheifflinger, Kenji Nishio, Mitsuhiro Uchiba, Yuji Yonemura, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting with plasma exchange in acquired TTP: characterization of inhibitors and efficient treatment with Rituximab, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
 13. Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto, Yoko Yoshida, Ayami Isonishi, Seiji Kato, Yoshihiro Fujimura, Estimated patient number of congenital atypical HUS within a TMA patient registry across Japan: A registry of Nara Medical University, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and

- Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
14. Masanori Matsumoto, Kayo Yamada, Keiko Nakayama, Ayami Isonishi, Masaki Hayakawa, Masami Inoue, Keisei Kawa, Yoshihiro Fujimura, Size of vWF multimers, modulated by therapeutic regimens in hematopoietic stem cell transplantation, determine an adverse reaction to bleeding or thrombotic microangiopathy, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
 15. Taei Matsui, Yukio Suzuki, Fumio Matsushita, Jiharu Hamako, Izumi Furuta, Youhei Nashimoto, Masanori Matsumoto, Yoshihiko Sakurai, Yoshihiro Fujimura, cDNA cloning and expression of botrocetin-like protein, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
 16. Hiroyuki Kawata, Yasuhiro Takemoto, Soeda Tsunenari, Ji-Hee Sung, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Yasuhiko Tabata, Yoshihiko Saito, CD39 gene-eluting stent prevents subacute in-stent thrombosis in injured artery, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
 17. Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Hideo Yagi, Koichi Kokame, Kenji Soejima, Mitsuru Murata, Toshiyuki Miyata, Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, October 16, 2011
 18. Masanori Matsumoto, Charles Bennett, Ayami Isonishi, Zaina Qureshi, Yuji Hori, Masaki Hayakawa, Yoko Yoshida, Hideo Yagi, Yoshihiro Fujimura, Acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, October 16, 2011
 19. Ayami Isonishi, Barbara Plaimauer, Friedrich Scheiflinger, Kenji Nishio, Mitsuhiro Uchiba, Yuji Yonemura, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting with plasma exchange in acquired TTP, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, October 16, 2011
 20. Yukako Kawasaki, Hidemi Toyoda, Shouichiro Ootuki, Shoutaro Iwamoto, Tadashi Iwasa, Hiroki Hori, Eiichi Azuma, Yoshihiro Komada, Naomi Habe, Hideo Wada, Yoshihiro Fujimura, Tomohiro

- Morio, Kousuke Imai, Shigeaki Nonoyama, A novel Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) protein complex mutation in an infant with TTP, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, October 15, 2011
21. Tomohiro Kajiguchi, Yutaka Kamiura, Toshihiro Sakakibara, Ryuichi Hasegawa, Ayami Isonishi, Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Toshihito Ohno, Rituximab in a patient with daily plasma exchange-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, October 15, 2011
22. Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Yuji Hori, Masaki Hayakawa, Kenji Soejima, Yoshihiro Fujimura, A large-pore gel electrophoresis separates the complex in both of ADAMTS13 bound to VWF and to the IgG autoantibodies from the unbound in plasma milieu, The 54th American Society of Hematology annual meeting and exposition, San Diego, December 8, 2011
23. Atsuko Igari, Takanori Moriki, Yusuke Ymaguchi, Terumichi Nakagawa, Hideo Wada, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Kenji Soejima, Mituru Murata, Quantitative analysis of the domain-specific autoantibodies to ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenia purpura, The 54th American Society of Hematology annual meeting and exposition, San Diego, December 8, 2011
24. Kenji Nishio, Hidetada Fukushima, Tomoro Watanabe, Tadahiko Seki, Hideto Matsui, Mitsuhiro Sugimoto, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Kazuo Okuchi, The ratio of ADAMTS13 to VWF-Propeptide can reflect the disease severity and the extent of inflammation of the patients with severe sepsis or septic shock, The 54th American Society of Hematology annual meeting and exposition, San Diego, December 10, 2011
25. 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
26. 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
27. 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

28. 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
29. 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
30. 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
31. Koichi Kokame: Findings from ADAMTS13 activity assay. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.
32. Koichi Kokame, Yoshihiro Kokubo, and Toshiyuki Miyata: Estimation of the number of individuals with a congenital ADAMTS13 deficiency in Japan. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.
33. Hitomi Yamamoto, Koichi Kokame, Tomohiko Okuda, Yukako Nakajo, Hiroji Yanamoto, and Toshiyuki Miyata: NDRG4-deficient mice exhibit spatial learning deficits and vulnerabilities to cerebral ischemia with the decreased level of BDNF in the cortex. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.
34. Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Hiroji Yanamoto, Koichi Kokame, Koji Iihara, and Toshiyuki Miyata: Generation of knock-in mice carrying a K196E point mutation in protein S. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.
35. 井本（山本）ひとみ, 小亀浩市, 奥田智彦, 中城有香子, 柳本広二, 宮田敏行: NDRG4 欠損マウスは、大脳皮質 BDNF 量の低下とともに、記憶学習能力の低下と局所脳虚血による梗塞巣の増大を示す. 第 9 回血液・血管オルビス, 東京, 2011 年 8 月
36. 中山大輔, 秋山正志, 武田壮一, 小亀浩市, 高木淳一, 宮田敏行: P475S 型 ADAMTS13 の非触媒領域の立体構造決定. 第 16 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会, 豊中, 2011 年 8 月
37. 井本（山本）ひとみ, 小亀浩市, 奥田智彦, 中城有香子, 柳本広二, 宮田敏行: NDRG4 は大脳皮質中の BDNF 量を正常に保ち、記憶学習能力の維持作用と虚血性脳卒中に対する脳保護作用を示す. 第 84 回日本生化学会大会, 京都, 2011 年 9 月

38. 秋山正志, 中山大輔, 武田壮一, 小亀浩市, 高木淳一, 宮田敏行: P475S型 ADAMTS13 タンパク質の部分立体構造決定. 第 84 回日本生化学会大会, 京都, 2011 年 9 月
39. 宮田敏行, 小亀浩市, 秋山正志, 武田壮一, 坂野史明 ADAMTS13 研究の最先端. 第 73.回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011 年 10 月
40. Yusuke Satoh, Takafumi Yokota, Hirokazu Tanaka, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Itaru Matsumura, Kenji Oritani, and Yuzuru Kanakura: SATB1 induces early lymphocyte differentiation from primitive hematopoietic progenitors. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011 年 10 月
41. Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Koichi Kokame, Kenji Soejima, Mitsuru Murata, and Toshiyuki Miyata. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011 年 10 月
42. 樋口(江浦)由佳・宮田敏行・小亀浩市: ハイドロダイナミクス法による in vivo 遺伝子導入を用いた ERAD 基質の解析. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

小児期発症の ADAMTS13 活性著減後天性 TTP の解析

分担研究者 藤村 吉博 奈良県立医科大学 輸血部 教授

研究協力者 松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部 准教授

研究要旨

TTP は、ADAMTS13 活性著減により診断されることが多くなったが、同活性著減症例として、先天性 TTP である Upshaw-Schulman 症候群(USS)と、IgG 型の自己抗体 (インヒビター) による後天性 TTP がある。小児期発症 ADAMTS13 活性著減後天性 TTP は、USS との鑑別が困難な場合があり、また TTP は主として成人に発症するものと考えられていることから、小児期発症 TTP は的確に診断されていない可能性がある。

奈良医大輸血部は本邦 TMA 解析センターとして活動し、1998 年から 2008 年までに 919 例の TMA のデータベースを構築した。このうち、ADAMTS13 活性著減例 (<3%) が 324 例存在し、41 例が USS で、残り 283 例が後天性 TTP であった。今回、同活性著減・後天性 TTP で 15 才以下の 17 例についてその臨床的特徴について解析した。

17 例のうち、14 例は基礎疾患のない後天性特発性(ai-)TTP で、3 例は膠原病合併(CTD-)TTP であった。小児期発症例は、ADAMTS13 活性著減 ai-TTP195 例中 14 例 (7.2%)、CTD-TTP は 46 例中 3 例 (6.5%) であった。ADAMTS13 活性著減後天性 TTP は自己免疫疾患であり、CTD との関連が注目されている。CTD が先に発症する場合と、ai-TTP が先に発症し、後に SLE を発症した症例もあり、嚴重な経過観察が必要である。小児期に発症する後天性 TTP は決して稀ではなく、注意すべき疾患と考えられた。

A. 研究の目的

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は、ADAMTS13 活性著減により診断されることが多くなったが、同活性著減症例として、先天性 TTP である Upshaw-Schulman 症候群(USS)と、IgG 型の自己抗体 (インヒビター) による後天性 TTP がある。小児期発症 ADAMTS13 活性著減・後天性 TTP は、USS との鑑別が困難な場合があり、また TTP は主として成人に発症するものと考えられていることから、小児期発症 TTP は的確に診断されていない可能性がある。

奈良医大輸血部は本邦 TMA (血栓性微小血管

障害症) 解析センターとして活動し、1998 年から 2008 年までに 919 例の TMA のデータベースを構築した (Inter Med 2010)。このうち、ADAMTS13 活性著減例 (<3%) が 324 例存在し、41 例が USS で、残り 283 例が後天性 TTP であった。今回、同活性著減後天性 TTP で 15 才以下の 17 例についてその臨床的特徴について解析した (Presse Med, in press)。

B. 研究方法

対象 : 1998 年 7 月から 2008 年 12 月までに奈良医大輸血部で集積した 919 例の TMA。このうち

ADAMTS13 活性が 3%未満に著減した症例は 324 例であった。同活性著減例で 15 才以下は 17 例で、14 例が後天性特発性 (ai) TTP で、3 例が膠原病 (CTD) TTP であった。なお、919 例で、ai-TTP が 284 例でそのうち ADAMTS13 活性著減症例 195 例 (68.7%)、CTD-TMA は 221 例でこのうち同活性著減例は 46 例 (20.8%) であった。

(倫理面への配慮)

検体採取に際しては、主治医より十分な説明を行い、同意を得た。

C. 研究成果

図 1 の上に ADAMTS13 活性著減 ai-TTP、下には同 CTD-TTP の年齢別分布を示した。15 才以下の小児期発症例は、同活性著減 ai-TTP195 例中 14 例 (7.2%)、CTD-TTP は 46 例中 3 例 (6.5%) であった。17 例の臨床的特徴や治療のまとめを表 1 と 2 に示す。ai-TTP の最年少は 8 ヶ月で、2 才未満が 5 例も存在した。年齢中央値 11 才で、男性 9 例、女性 5 例と男性が優位であった。インヒビターは全例で認められたが、1 例のみ 0.5 BU/ml と非常に低く、血漿交換は行われず軽快した。また、7 才の男児にリツキシマブが使用され寛解となっており、成人のみならず小児の TTP においてもリツキシマブは有効な治療法となることが示唆された。

表 3 に示すように、ai-TTP で 15 才以下の小児例と 16 才以上の成人例と比較すると、男性の比率が高く、血小板数、ヘモグロビン値が高く、血清クレアチニンが低く、発熱の割合が高く、致死率が低い傾向が認められた。14 例中で、7 例に血小板輸血が行われており、特に 2 才未満の 5 例全例で血小板輸血が行われていることから、的確に診断されていない現状が示された。

CTD-TMA 221 例中 SLE-TMA は 92 例と最も多く、ADAMTS13 活性著減例は 24 例 (26.1%) であった。同活性著減 CTD-TTP のうち、小児期発症は 3 例 (SLE 2 例、MCTD1 例) であった。3 例とも

2 BU/ml 未満の低いインヒビターで、血漿交換とステロイドパルス療法で寛解となった。

ADAMTS13 活性著減後天性 TTP は IgG 型の自己抗体が産生されて発症する自己免疫疾患であり、CTD との関連が注目されている。実際、ai-TTP を発症後 SLE となった症例や抗核抗体を有する症例が存在した。CTD が先に発症する場合と、ai-TTP を先に発症する場合は考えられ、ai-TTP 症例では特に膠原病の発症について嚴重な経過観察が必要であると考えられた。

D. 考察

TTP は従来成人の疾患と考えられており、小児期での発症は少ないと考えられてきた。しかし、今回の検討では ADAMTS13 活性著減 ai-TTP 患者では、7.2% (195 例中 14 例) もの 15 才以下の症例が存在することが明らかとなった。特に 2 才未満の症例が 5 例も存在し、USS との鑑別が困難と思われた。また、これらの 2 才未満で発症した症例では、ロタウイルス感染や上気道炎などの先行感染が認められ、TTP と的確に診断されず、血小板輸血を全例で受けていた。それにも関わらず、死亡例は 1 例のみであったが、脳梗塞が 2 例に発症していた。脳梗塞は、血小板輸血による可能性が否定できないが、最終的に TTP と診断し、血漿交換を行うことで生命予後が良い可能性がある。逆に、臨床医の認識不足から全く TTP と診断されずに死亡している症例の存在が危惧される。

ADAMTS13 活性著減 ai-TTP は、自己免疫疾患であり、TTP の再発が多いと報告されている。本研究のような小児期発症 TTP の場合、TTP の再発以外にも他の自己免疫疾患、特に膠原病の合併に注意が必要と考えられた。従来から、SLE と TTP の合併は注目されており、小児期に発症した TTP では、嚴重な経過観察が必要と考えられた。

E. 結論

TTPは成人に発症する疾患と考えられているが、小児期の発症例も一定の割合で存在することが本研究で明らかになった。しかし、現状では的確な診断はされておらず、臨床医への啓蒙が重要である。小児期発症のADAMTS13活性著減TTPでは、寛解に至っても、その後のSLEなどの膠原病に注意して、厳重な経過観察が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, Murata M, Miyata T. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:283-301.
2. Akiyama R, Komori I, Hiramoto R, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y. H1N1 influenza (swine flu)- associated thrombotic microangiopathy with a markedly high plasma ratio of von Willebrand factor to ADAMTS13. *Intern Med* 2011;50 : 643-647.
3. 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 : 169-173.
4. Takaya H, Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Matsuyama T, Kato S, Morioka C, Ishizashi H, Hori Y, Fujimoto M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Kurumatani N, Fukui H. The ADAMTS13 activity may predict the cumulative survival of patients with liver cirrhosis - in comparison with the Child-Turcotte-Pugh score and the MELD score. *Hepatol Res* (in press).
5. Matsuyama T, Uemura M, Takaya H, Matsumoto M, Kato S, Ishizashi H, Morioka C, Fujimoto M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Hori Y, Koyama N, Hatake K, Fujimura Y, Fukui H. Decreased plasma ADAMTS13 activity during moderate to much consumption of ethanol in healthy volunteers: Differences between normal and heterozygous mutant aldehyde dehydrogenase-2 Alleles. *Hepatol Res* (in press).
6. Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H. Determination of ADAMTS13 and Its Clinical Significance for ADAMTS13 supplementation therapy to improve the survival of patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol (Review)* (in press).
7. Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y. Paradigm shift of childhood TTP with severe ADAMTS13 deficiency. *Le Presse Médicale (Review)* (in press).
8. Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H. Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apneic episodes *Eur Respir J* (in press)
9. Taguchi F, Yagi H, Matsumoto M, Sadamura S, Isonishi A, Soejima K, Fujimura Y, The homozygous p.C1024R- ADAMTS13 gene mutation links to a late-onset phenotype of Upshaw - Schulman syndrome in Japan. *Thromb Haemost* (in press)
10. Matsumoto M, Bennett C. L., Isonishi A, Qureshi Z, Hori Y, Hayakawa M, Yoshida Y, Yagi H, Fujimura Y. Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan. *PLoS ONE* (in press)

和文

1. 八木秀男、藤村吉博、血栓症に関するQ&A : 動脈血栓症の病態診断におけるADAMTS13測定の意義はなんでしょうか、血栓と循環19, 73-75, 2011

2. 藤村吉博、松本雅則、八木秀男、溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、日本内科学会雑誌, 5, 1296-1307, 2011
 3. 藤村吉博、八木秀男、石西綾美、山口直子、早川正樹、松本雅則、佐道俊幸、血栓性微小血管障害症 (TMA) と妊娠 - その診断と治療 -、日本産婦人科・新生児血液学雑誌, 20, 83-92, 2011
 4. 八木秀男、藤村吉博、血栓の増大・成長とADAMTS13-VWFシステム、血管医学, 12, 21-29, 2011
 5. 松本雅則、藤村吉博、ADAMTS13、分子脳血管病, 10, 74-77, 2011
 6. 藤村吉博、血栓性血小板減少性紫斑病、脾臓 - 基礎と臨床 - (沖永功太 編)、151-158, 2011
 7. 藤村吉博、吉田瑤子、石西綾美、堀勇二、早川正樹、八木秀男、松本雅則、血栓性微小血管障害性 (TMA) の診断と治療戦略、血液フロンティア, 21, 43-59, 2011
2. 学会発表
1. 藤村吉博. (シンポジウム) VWF 研究深化で示された TTP 診断と血漿交換療法のエビデンス. 第 59 回日本輸血・細胞治療学会 (2011 年 4 月 14 日、東京)
 2. Seiji Kato, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura. A 10 min-assay for ADAMTS13 activity with an automated biochemistry analyzer. 57th Annual meeting of the Scientific and Standardization Committee. Kyoto, July 23, 2011
 3. Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Hideo Yagi, Koichi Kokame, Kenji Soejima, Mitsuru Murata, Toshiyuki Miyata, (State-of-the-Art Lecture) Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 28, 2011
 4. Hiroaki Takaya, Masahito Uemura, Masao Fujimoto, Tomomi Matsuyama, Chie Morioka, Masatoshi Ishikawa, Tatsuhiro Tsujimoto, Hideto Kawaratani, Shinya Takeyama, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Hiroshi Fukui, Determination of ADAMTS13 and its clinical significance related to endotoxemia in patients with hepatic failure, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 5. Hideo Yagi, Naoko Yamaguchi, Yasuaki Shida, Masanori Matsumoto, Mitsuhiro Sugimoto, Kazuo Tsubaki, Yoshihiro Fujimura, Cilostazol down-regulates the height of mural platelet thrombi formed under a high shear rate flow in the absence of ADAMTS13 activity, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 6. Yuji Hori, Ayami Isonishi, Kenji Soejima, Masanori Matsumoto, Midori Shima, Yoshihiro Fujimura, Isoelectric focusing analysis with a large-pore agarose-acrylamide composite gel identified two forms of ADAMTS13, unbound and bound to von willebrand factor, in plasma milieu, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 7. Chie Morioka, Masahito Uemura, Hiroaki Takaya, Masayoshi Sawai, Motoyuki Yoshida, Akira Mitoto, Junichi Yamao, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Hiroshi Fukui, Potential role of ADAMTS13 associated with post ERCP pancreatitis, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 8. Masahito Uemura, Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto, Hiromichi Ishibashi, Tomomi Matsuyama, Seiji Kato, Yuji Hori, Chie Morioka, Hiroaki Takaya, Masao Fujimoto, Tatsuhiro Tsujimoto, Hideo Kawaratani, Hiroshi Fukui, The ADAMTS13 activity reflects the cumulative survival of patients with liver cirrhosis, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 9. Tsunenari Soeda, Hiroyuki Kawata, Ji-Hee

- Sung, Satoshi Somekawa, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Shiro Uemura, Yoshihiko Saito, CD39 in atherosclerotic lesion contributes to the vascular pleiotropic effects of stain, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
10. Hidetada Fukushima, Kenji Nishio, Kazuo Okuchi, Ayami Isonishi, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Keisuke Takano, Hideki Asai, Tomoo Watanabe, Shingo Ito, Tadehiko Seki, Yasuyuki Urizono, Michiaki Hata, Masaaki Doi, Yasuaki Shida, Hideto Matsui, Mitsuhiko Sugimoto, Transitions of plasma vWF propeptide, vWF and ADAMTS13 in patients with septic DIC, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 25, 2011
 11. Noriko Koyama, Masanori Matsumoto, Shinji Tamaki, Masanori Yoshikawa, Yoshihiro Fujimura, Hiroshi Kimura, Dynamic changes in von Willebrand factor multimers reflect the severity of obstructive sleep apnea, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
 12. Ayami Isonishi, BarbaraPlaimauer, Friedrich Scheifflinger, Kenji Nishio, Mitsuhiko Uchiba, Yuji Yonemura, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting with plasma exchange in acquired TTP: characterization of inhibitors and efficient treatment with Rituximab, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
 13. Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto, Yoko Yoshida, Ayami Isonishi, Seiji Kato, Yoshihiro Fujimura, Estimated patient number of congenital atypical HUS within a TMA patient registry across Japan: A registry of Nara Medical University, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
 14. Masanori Matsumoto, Kayo Yamada, Keiko Nakayama, Ayami Isonishi, Masaki Hayakawa, Masami Inoue, Keisei Kawa, Yoshihiro Fujimura, Size of vWF multimers, modulated by therapeutic regimens in hematopoietic stem cell transplantation, determine an adverse reaction to bleeding or thrombotic microangiopathy, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
 15. Taei Matsui, Yukio Suzuki, Fumio Matsushita, Jiharu Hamako, Izumi Furuta, Youhei Nashimoto, Masanori Matsumoto, Yoshihiko Sakurai, Yoshihiro Fujimura, cDNA cloning and expression of botrocetin-like protein, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
 16. Hiroyuki Kawata, Yasuhiro Takemoto, Soeda Tsunenari, Ji-Hee Sung, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Yasuhiko Tabata, Yoshihiko Saito, CD39 gene-eluting stent prevents subacute in-stent thrombosis in injured artery, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
 17. Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Hideo Yagi, Koichi Kokame, Kenji Soejima, Mitsuru Murata, Toshiyuki Miyata, Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, October 16, 2011
 18. Masanori Matsumoto, Charles Bennett, Ayami Isonishi, Zaina Qureshi, Yuji Hori, Masaki Hayakawa, Yoko Yoshida, Hideo Yagi, Yoshihiro Fujimura, Acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, October 16, 2011
 19. Ayami Isonishi, BarbaraPlaimauer,

- Friedrich Scheifflinger, Kenji Nishio, Mitsuhiro Uchiba, Yuji Yonemura, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting with plasma exchange in acquired TTP, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, October 16, 2011
20. Yukako Kawasaki, Hidemi Toyoda, Shouichiro Ootuki, Shoutaro Iwamoto, Tadashi Iwasa, Hiroki Hori, Eiichi Azuma, Yoshihiro Komada, Naomi Habe, Hideo Wada, Yoshihiro Fujimura, Tomohiro Morio, Kousuke Imai, Shigeaki Nonoyama, A novel Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) protein complex mutation in an infant with TTP, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, October 15, 2011
21. Tomohiro Kajiguchi, Yutaka Kamiura, Toshihiro Sakakibara, Ryuichi Hasegawa, Ayami Isonishi, Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Toshihito Ohno, Rituximab in a patient with daily plasma exchange-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, October 15, 2011
22. Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Yuji Hori, Masaki Hayakawa, Kenji Soejima, Yoshihiro Fujimura, A large-pore gel electrophoresis separates the complex in both of ADAMTS13 bound to VWF and to the IgG autoantibodies from the unbound in plasma milieu, The 54th American Society of Hematology annual meeting and exposition, San Diego, December 8, 2011
23. Atsuko Igari, Takanori Moriki, Yusuke Ymaguchi, Terumichi Nakagawa, Hideo Wada, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Kenji Soejima, Mituru Murata, Quantitative analysis of the domain-specific autoantibodies to ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenia purpura, The 54th American Society of Hematology annual meeting and exposition, San Diego, December 8, 2011
24. Kenji Nishio, Hidetada Fukushima, Tomoro Watanabe, Tadahiko Seki, Hideto Matsui, Mitsuhiko Sugimoto, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Kazuo Okuchi, The ratio of ADAMTS13 to VWF-Propeptide can reflect the disease severity and the extent of inflammation of the patients with severe sepsis or septic shock, The 54th American Society of Hematology annual meeting and exposition, San Diego, December 10, 2011
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

DICにおけるADAMTS13、VWFプロペプチドの変動に関する研究

研究分担者 和田英夫 三重大学大学院検査医学 准教授

研究要旨

DIC患者におけるADAMTS13、VWF、VWFプロペプチド(VWFpp)の動態を検討した。DIC患者では、血漿ADAMTS13活性は著しく低下し、VWFとVWFpp抗原値は有意に増加した。感染症ならびに悪性腫瘍では、ADAMTS13、VWFならびにVWFpp値はDIC群で有意に高値であった。また、VWFpp/VWF比は感染症群DICで有意に高値であった。一方、VWFppは死亡例で有意に高値であった。以上、ADAMTS13やVWFはDICの発症に関連し、ADAMTS13ならびにVWFppは、DICの診断に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

ADAMTS13は血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の発症原因のひとつであり、その診断に重要である。von Willebrand Factor (VWF)やVWF propeptide (VWFpp)は、ADAMTS13の基質であるとともに、血管内皮細胞障害マーカーとして、有用であり、ADAMTS13が低下しない非定型性溶血性尿毒症症候群(HUS)では著しい増加を示す。TTPと鑑別すべき疾患である播種性血管内凝固(DIC)での、ADAMTS13やVWF/VWFppの動態を調べ、TTPとの比較検討を行う。

B. 研究方法

DIC患者69例、非DIC患者143例、TTP患者21例、aHUS23例、健常人50例について、以下の検討を行った。DICの診断は国際血栓止血学会(ISTH)のovert-DIC診断基準によった。ADAMTS13活性の測定はFRETS-VWF73により、VWFならびにVWFppの測定はGTi社のELISAキットにて測定した。(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

ADAMTS13活性{中央値(25-75%tile) %}は、TTP患者{3以下(3以下-6.3) %}で最も低下したが、DIC患者{35.0(19.5-51.6) %}やaHUS患者{50.0(36.6-73.1) %}でも有意に低下した(図1)。VWF抗原値はDIC患者{338(200-496) %}で有意に高値であり(図2)、VWFpp値はDIC患者{421(251-608) %}で最も高値であり、aHUS{361(249-497) %}でも有意に高値であった(図3)。基礎疾患別の検討でも、VWFpp値は感染症DICや悪性腫瘍DICで著しく高値であった(図4)。VWFpp値は28日後の死亡群で有意に高値であり、VWFppが500U/dl以上の群は、生存曲線が有意($p < 0.01$)に低下した(図5)。

D. 考察

以前の報告通り、DIC症例では有意にADAMTS13活性が低下しており、血小板の活性化がDICの発症に重要と考えられ、血漿輸注療法が有効な可能性も示唆された。

一方、aHUSの診断には血管内皮細胞マーカーが有用と考えられている。VWFに比べて、VWFppはADAMTS13の基質とならないことや、腎機能の影

響を受けないことなどから、血管内皮細胞マーカーとして有用と考えられた。VWFpp/VWF比が高いことから、感染症DICでは血管内皮細胞障害が強い可能性が示唆された。VWFppが500U/dl以上の群では有意に予後が悪いことから、VWFppは予後を反映するマーカーと考えられる。

E. 結論

ADAMTS13やVWFppはDICの病態を反映し、aHUSやDIC特に血管内皮細胞障害を伴うDICの診断に有用な可能性が示唆される。

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* (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、Clinico-pathological 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

図1. DIC、non-DIC、TTP、aHUS、健常人におけるADAMTS13値
***; $p < 0.001$

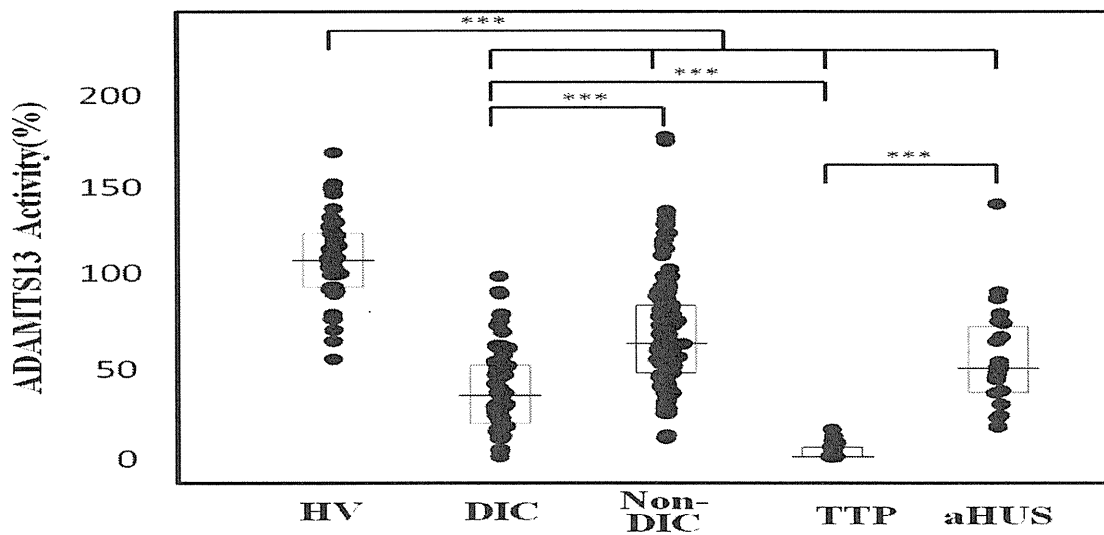


図2. DIC、non-DIC、TTP、aHUS、健常人におけるVWF値
 ***; $p < 0.001$, **; $p < 0.01$

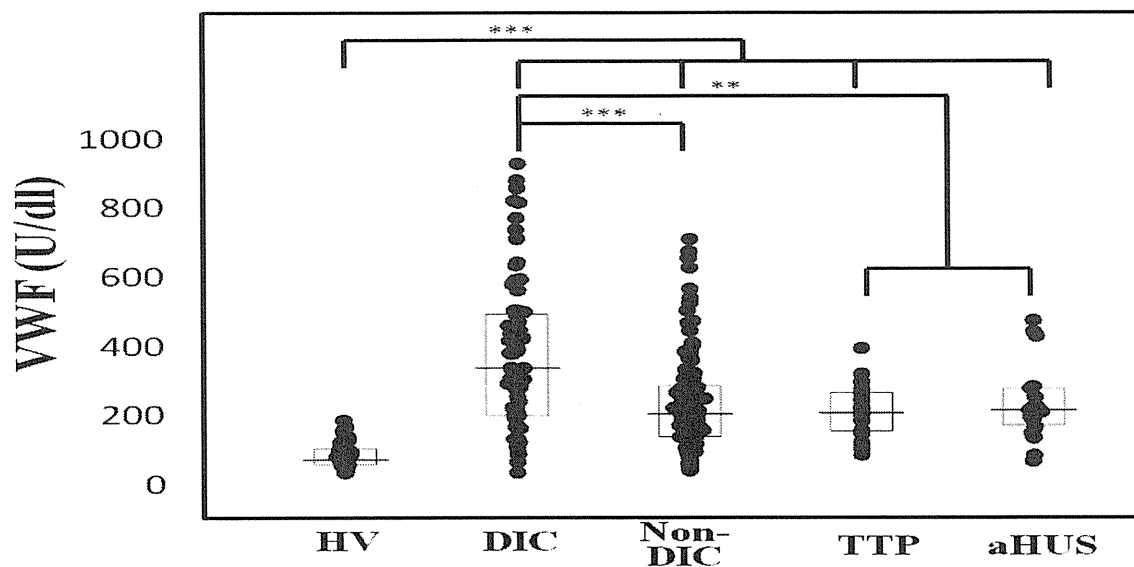


図3. DIC、non-DIC、TTP、aHUS、健常人におけるVWFpp値
 ***; $p < 0.001$, **; $p < 0.01$

