

表 1. 新規申請症例数

	全症例	男	女
症例数	2,695	1,006	1,689
10万人あたり	2.29	1.76	2.81
推計症例数	2,933	1,096	1,846

表 2. 病型別の症例数（新規症例）

	急性型	男	女	慢性型	男	女	型不明
症例数	934	376	558	1,639	584	1,055	122
10万人あたり	0.79	0.32	0.47	1.39	1.02	1.75	0.10
推計症例数	1,012	409	609	1,788	635	1,150	128

表 3. 新規申請症例数の推移

	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度	平成 22 年度
推定症例数	2,405	2,776	3,220	3,075	2,933

表 4. 更新申請症例数

	全症例	男	女
症例数	13,282	3,861	9,421
10万人あたり	14.37	8.58	19.83
推計症例数	18,407	5,345	13,028

表 5. 病型別の症例数（更新症例）

	急性型	男	女	慢性型	男	女	型不明
症例数	1,126	423	703	11798	3,338	8,460	358
10万人あたり	1.22	0.94	1.48	12.77	7.42	17.81	0.39
推計症例数	1,563	586	972	16356	4,623	11,701	500

表 6. 更新申請症例数の推移

	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度	平成 22 年度
推定症例数	16,873	18,994	20,285	17,966	18,407

表 7. 身体障害者手帳の有無

	あり	なし	記載なし
新規急性型	38	834	62
新規慢性型	67	1,427	145
更新急性型	98	949	79
更新慢性型	768	10,318	712

表 8. 介護認定の有無

	要介護	要支援	なし	記載なし
新規急性型	50	22	790	72
新規慢性型	63	19	1,375	182
更新急性型	96	29	904	97
更新慢性型	588	285	10,110	815

表 9. 日常生活不自由度

	正常	やや不自由	部分介護	全面介護	記載なし
新規急性型	612	158	80	31	53
新規慢性型	1,131	258	101	30	119
更新急性型	723	236	90	17	60
更新慢性型	8,005	2,387	627	113	666

表 10. 生活状況

	就労	就学	家事	在宅	入院	入所	その他
新規急性型	212	45	233	94	255	17	30
新規慢性型	543	59	492	209	188	20	16
更新急性型	302	61	349	260	39	19	31
更新慢性型	3,746	491	4,554	1,882	148	120	128

表 11. 受診状況

	入院	入院・通院	通院	入通院なし	その他
新規急性型	481	116	237	40	18
新規慢性型	289	144	1,067	26	17
更新急性型	38	93	950	6	24
更新慢性型	128	304	10,831	30	235

表 1 2. 特殊検査

		骨髓検査	PAIgG	抗血小板	網血小板
新規急性型 934 例	施行	841	596	47	135
	未施行	93	338	887	799
新規慢性型 1,639 例	施行	1,421	1,104	109	175
	未施行	218	535	1,530	1,464

表 1 3. 難治症例の頻度

	症例数	%
更新慢性型症例	11,952	100.0
血小板 2 万未満	2,531	21.2
+出血症状あり	2,009	16.8
+プレドニゾン治療あり	1,469	12.3
+摘脾済み症例	306	2.6

表 1 4. 平成 21、22 年度に脳出血を起こした症例

症例	脳出血 発症年度	性別	年齢	発病年齢	血小板数 (万/ $\mu$ l)	プレドニゾン 投与量 (mg/日)
1	21	女	52	29	0.7	5
2	21	女	57	38	0.4	0
3	21	女	66	44	6.3	0
4	21	男	36	28	0.3	0
5	21	男	68	54	1.6	0
6	21	女	47	29	1.9	有 (量不明)
7	21	女	60	49	0.4	30
8	21	女	81	64	2.2	0
9	22	男	76	60	11.2	0
10	22	女	69	51	0.2	5
11	22	女	61	26	0.2	有 (量不明)
12	22	女	79	66	0.2	25
13	22	女	62	36	0.3	7.5

表 1 5. 脳出血症例の血小板数の推移

症例	平成 (年度)							
	15年	16年	17年	18年	19年	20年	21年	22年
1	0.3	0.2	0.3	0.1	0.2	0.2	0.7	0.6
2	3.7	4.8	4.4	1.9	4.2	5.0	0.4	3.4
3	5.8	7.7	9.2	6.9	6.9	6.5	6.3	*
4	1.1	*	1.7	0.2	0.3	0.1	0.3	20.5
5	1.5	1.4	1.3	*	1.7	1.2	1.6	1.9
6	1.1	0.8	0.2	*	0.2	0.4	1.9	3.9
7	4.3	*	2.1	0.9	1.3	0.9	0.4	0.8
8	3.1	3.5	*	3.1	2.1	3.7	2.2	2.2
9	1.8	4.2	2.1	4.0	5.4	11.8	10.4	11.2
10	0.6	0.3	0.3	0.4	*	0.3	0.2	0.2
11	*	0.6	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2
12	0.8	0.2	0.5	*	*	1.2	0.3	0.2
13	0.3	*	0.9	*	1.9	*	0.6	0.3

\*更新申請がされていない年度

图 1. 年齢分布 (新規・急性型)

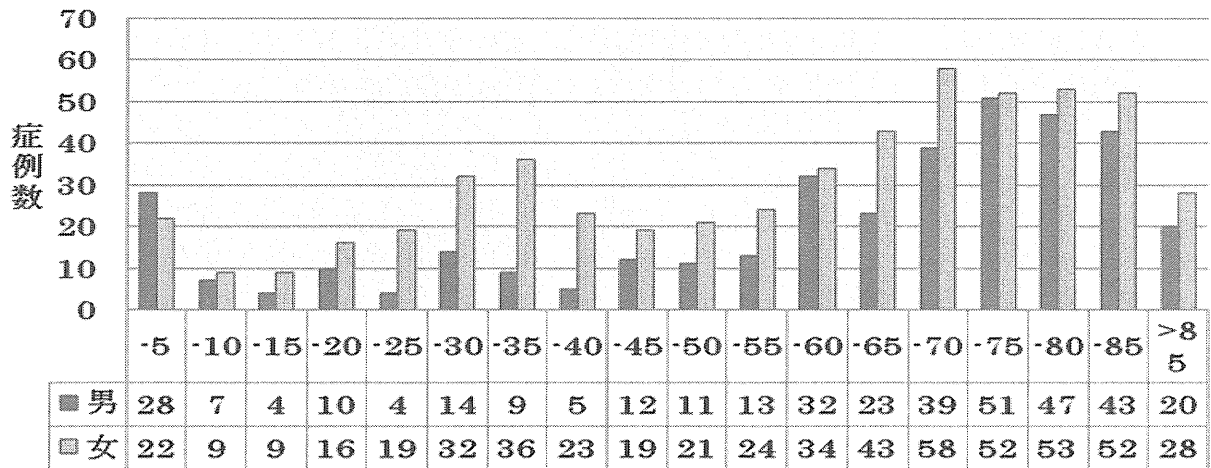


图 2. 年齢分布 (新規・慢性型)

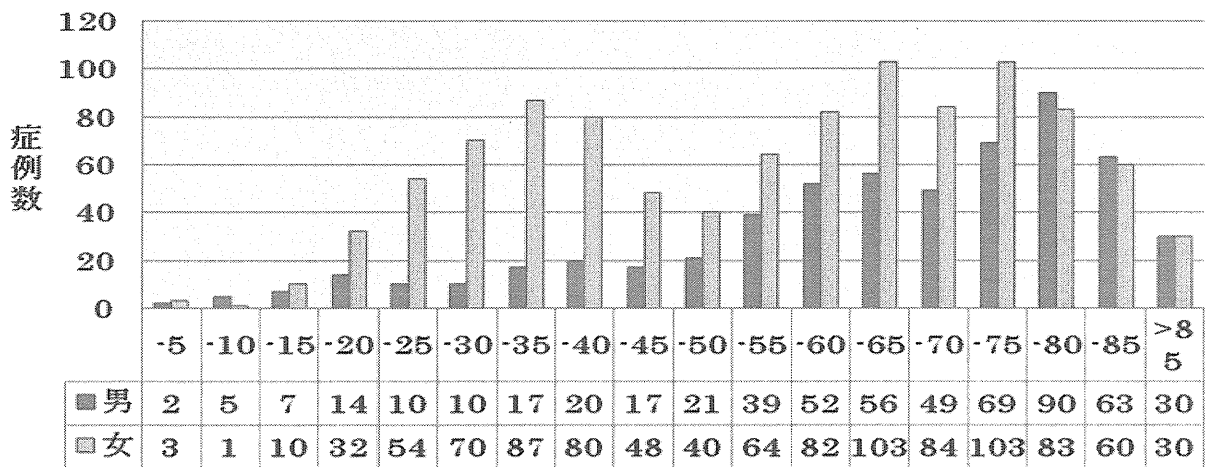


图 3. 年齢分布 (更新・慢性型)

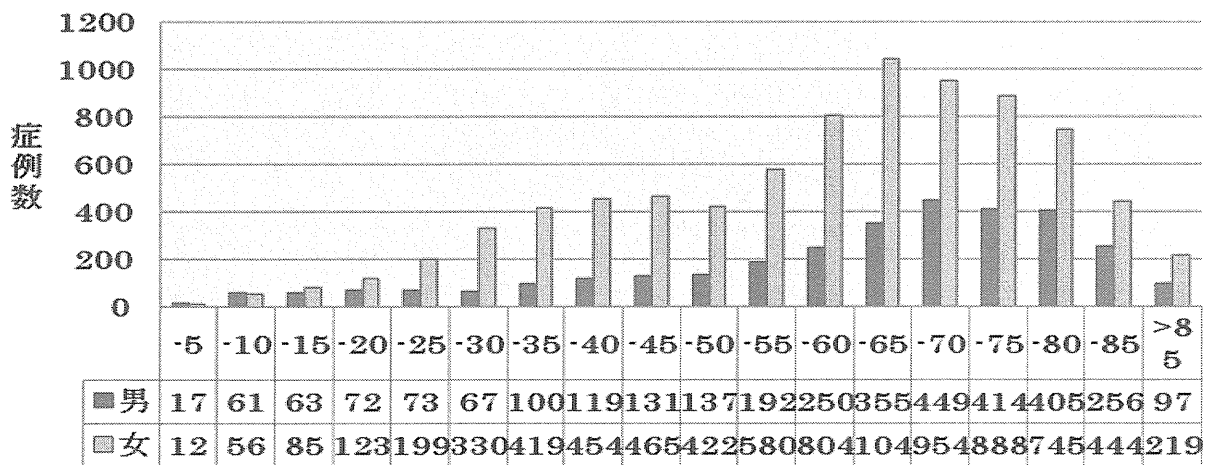


図4. 出血症状（新規・急性型）

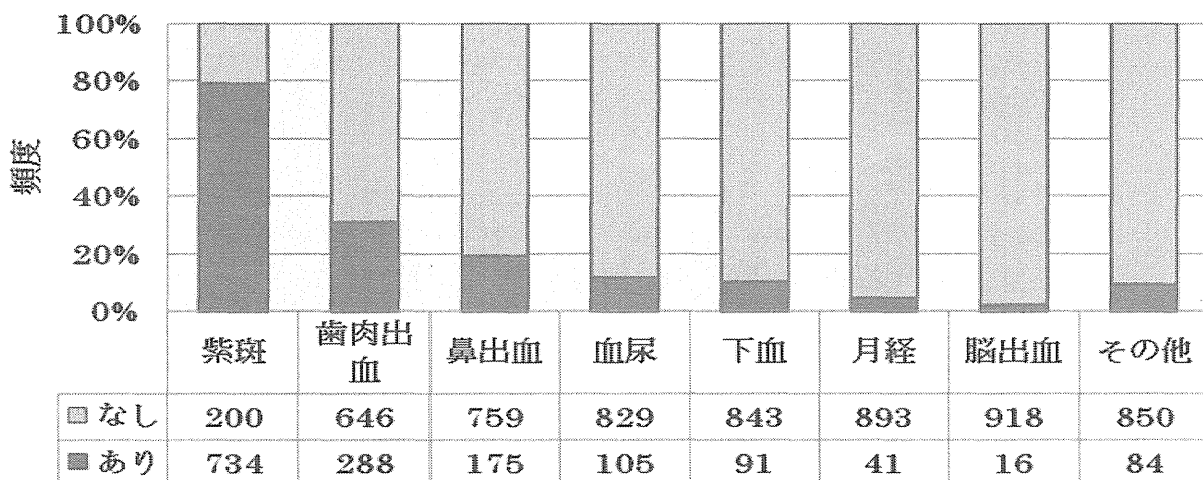


図5. 出血症状（新規・慢性型）

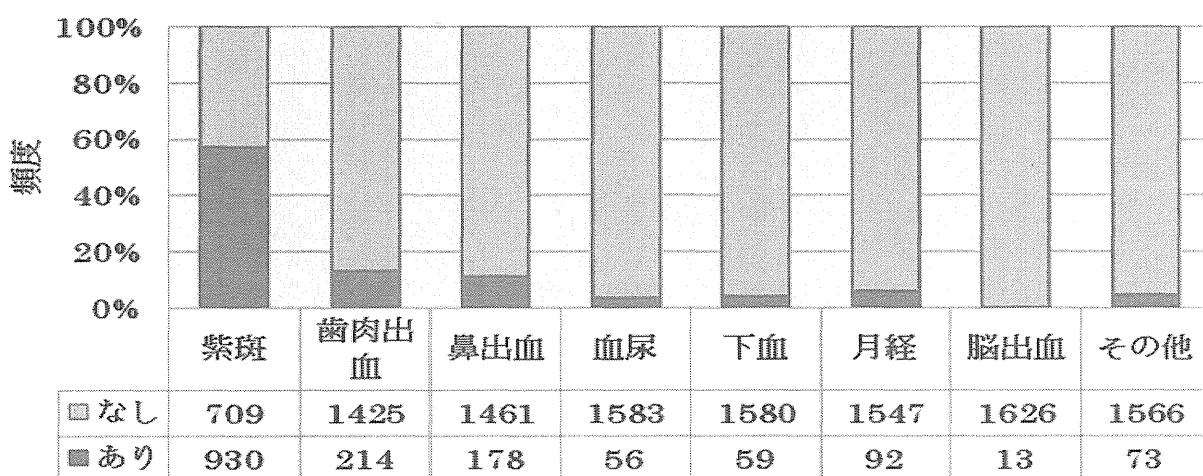


図6. 出血症状（更新・慢性型）

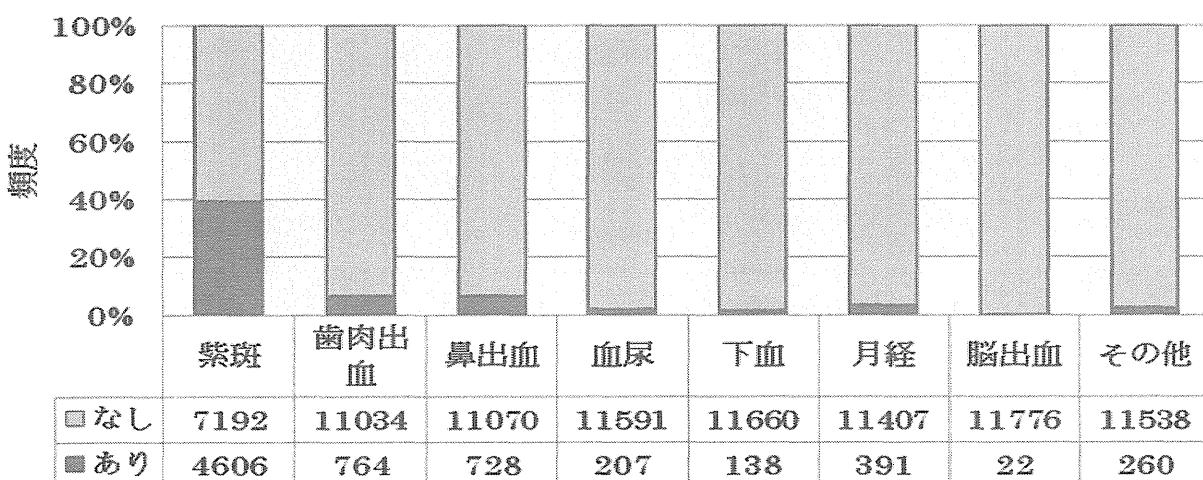


図7. 血小板数

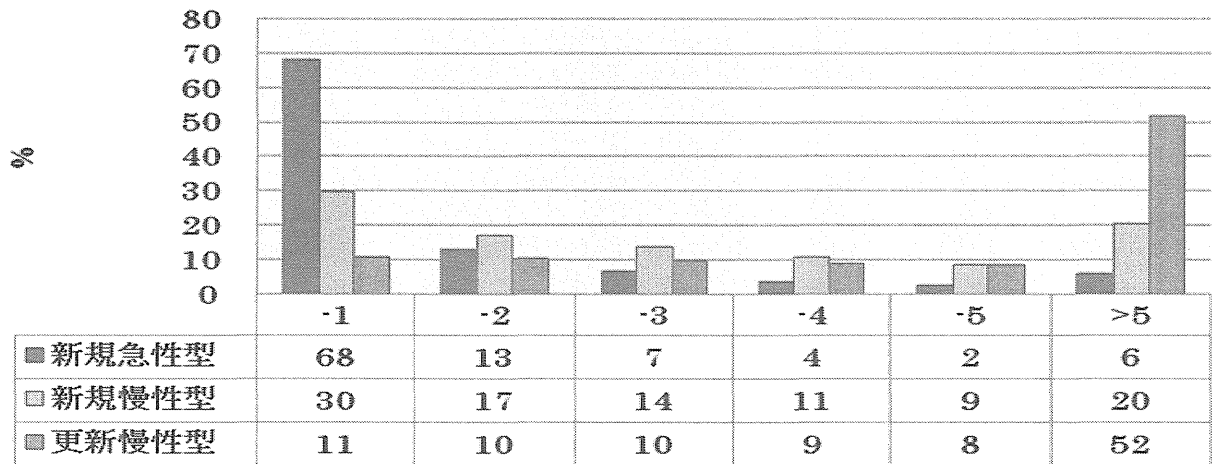


図8. 治療（新規・急性型）

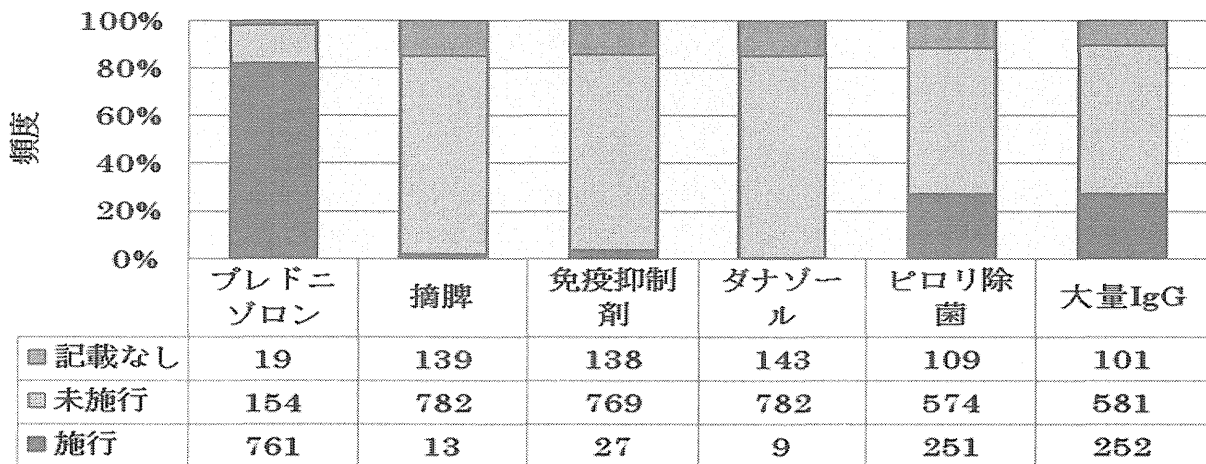


図9. 治療（新規・慢性型）

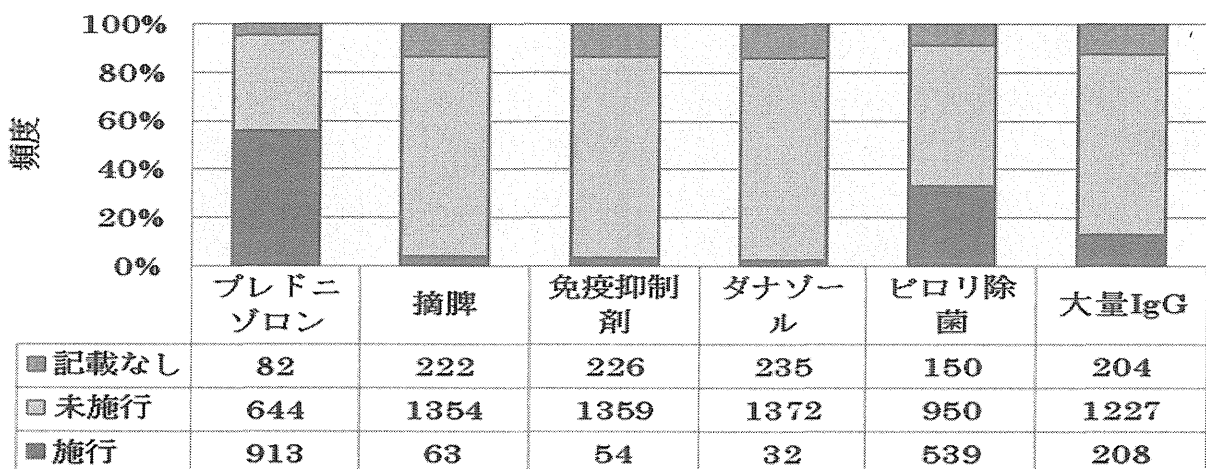


図10. この1年間の治療（更新・慢性型）

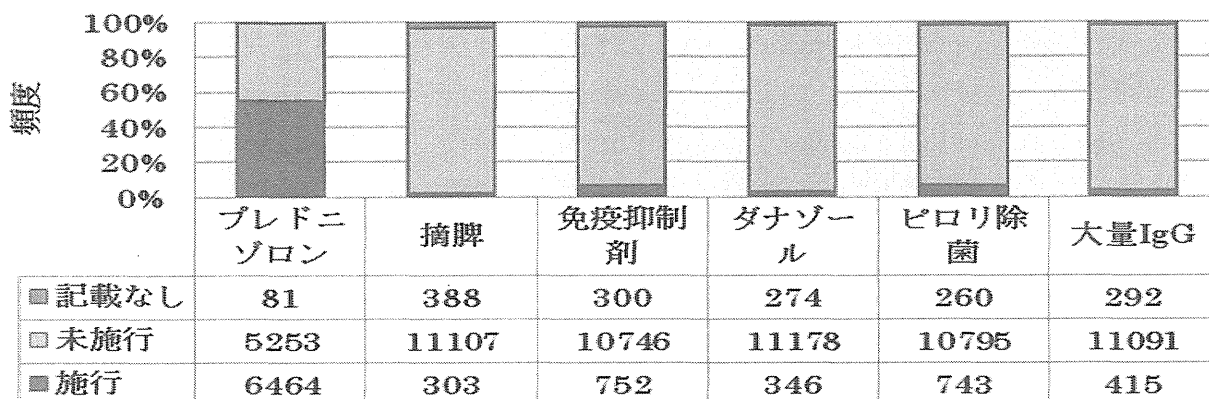


図11. 全経過での治療（更新・慢性型）

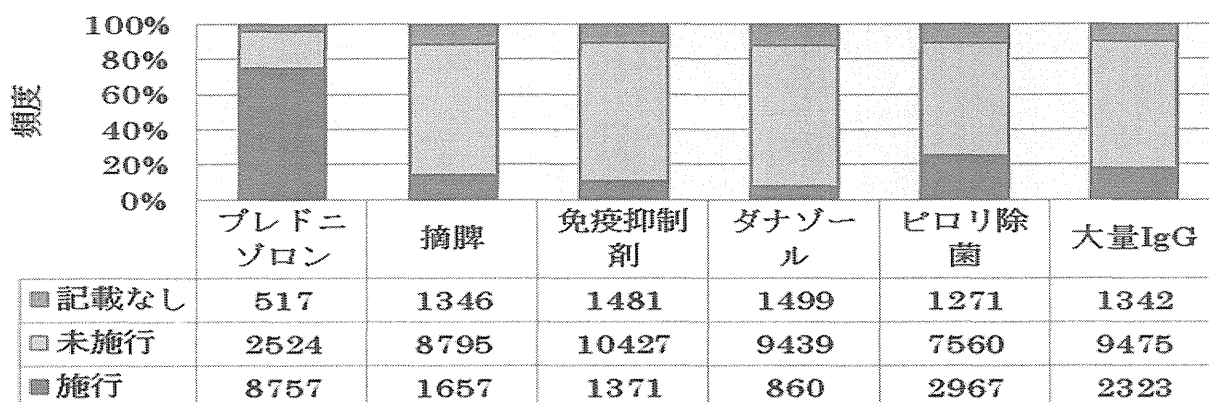


図12. 罹病期間（更新・慢性型）

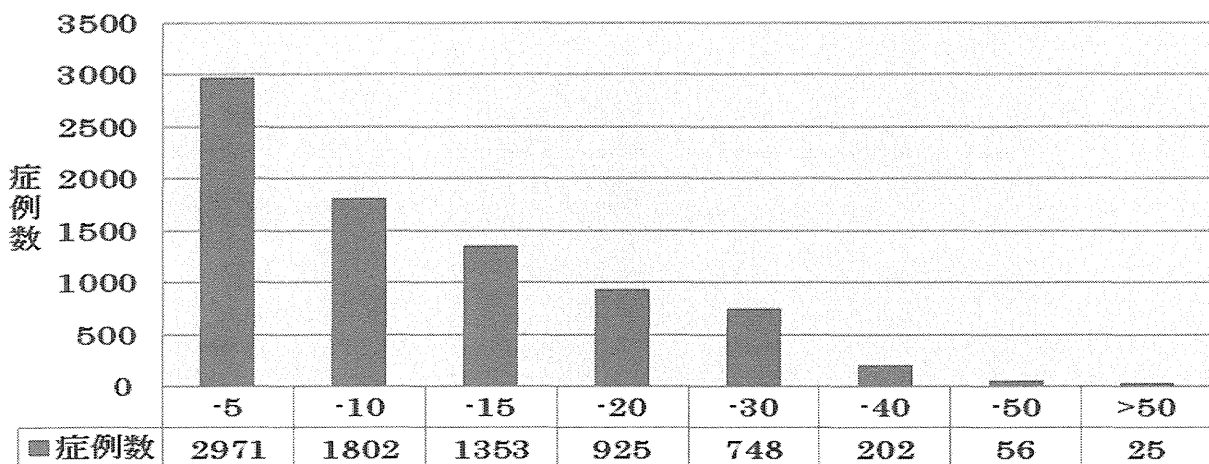




図 1 3. 合併症（更新・慢性型）

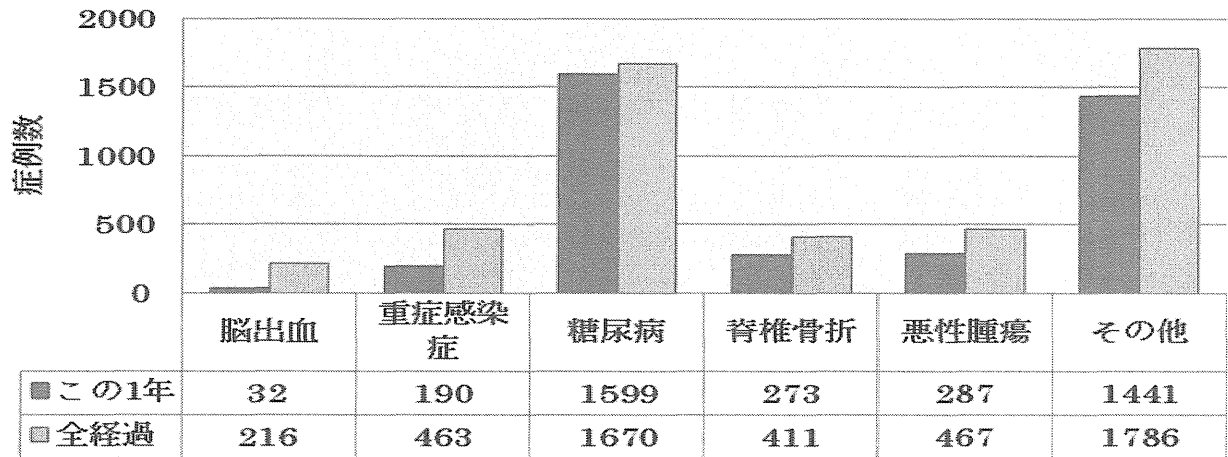
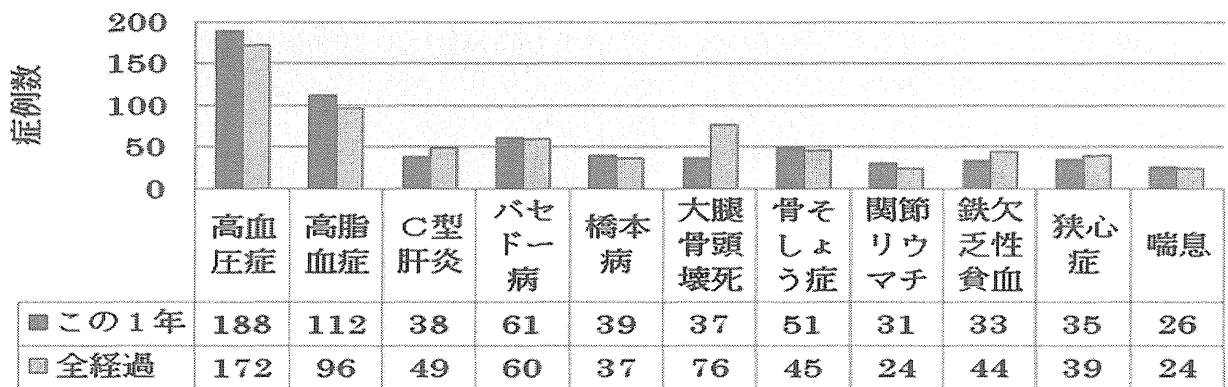


図 1 4. その他の合併症（更新・慢性型）



嗜好品、代替医療等による血小板減少症に関する検討  
—鉄観音茶の中止後に血小板数が増加した難治性 ITP 症例の経験から—

高蓋 寿朗 西神戸医療センター 免疫血液内科 医長  
藤村 欣吾 安田女子大学 薬学部 教授

研究要旨

血小板減少症の鑑別診断において、薬剤性血小板減少症は必ず念頭に置いて検討すべき病態である。したがって、血小板減少症の患者の問診においては内服薬の確認は通常行われているが、「茶」などの嗜好品や各種代替医療品の使用は看過されやすいと思われる。今回、難治性 ITP として経過観察中に、鉄観音茶の常用中止によって、血小板数の上昇を認めた症例を経験した。これまでも、ハーブティーなどによる血小板減少症の報告もあり、この機会に文献を考察し、今後の対応を提言したい。

A 研究目的

嗜好品、代替医療品などが血小板減少の原因となることはこれまでも報告があったが、本邦では情報の集積が不十分である。当科で経験した症例を提示し、今後の情報集積に向けた取り組み方について検討した。

B 研究方法

西神戸医療センターにて経験した症例について経過を解析し、これまでの文献検索とあわせて検討した。

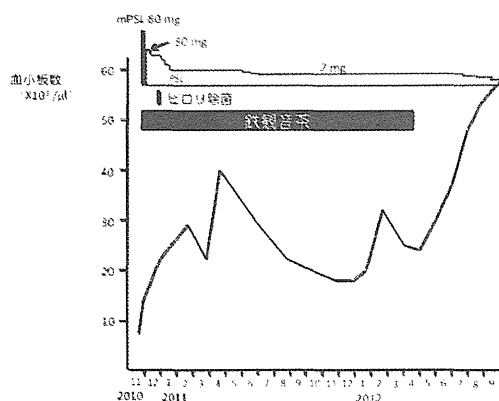
C 研究結果 (症例提示)

【症例】70 歳台、女性

【経過】2010 年 11 月紫斑等の出血症状が出現、血小板数 7000 と減少しており、当院にて特発性血小板減少性紫斑病と診断された。プレドニゾロン (PSL) , ピロリ除菌にて約 4 カ月の経過で血小板数は 3 万ないし 4 万に上昇した。外来経過観察中に PSL 減量に伴って、血小板数 2 万台に減少し、PSL は 7 mg 以下への減量は困難であった。2012 年 5 月内服薬、嗜好品

等について再確認したところ、「鉄観音茶を飲んでいる」との事で、一度中止してみることを提案した。その後、血小板数は 3 カ月後に 5 万代に回復し、7 カ月後には PSL も 3mg まで減量が可能となった。

臨床経過



D. 考案

当科で経験した症例においては「鉄観音茶」の challenge test 等は施行しておらず、自然経過で血小板数が改善した可能

性も否定はできない。しかし、これまでも本邦からハーブティーの一種である「Jui」による血小板減少の報告が本邦から2例報告されており<sup>1,2</sup>、嗜好品、代替医療等による血小板減少には注意が必要である。特に診断時、経過観察時の問診において、これらの原因の鑑別を意識することが重要と考えられる。

嗜好品、代替医療等による血小板減少は以前から欧米では注目されており、Royerらはこれまでの報告について、2010年にレビューしている<sup>5</sup>。このレビューによると、25の物質による血小板減少が27編報告されているが、それらの物質が血小板減少症の原因であることを示唆する臨床データを提示している報告は6編のみで、原因物質は牛乳、クランベリージュース、Jui、エジプトルーピン豆 (*Lupinus termis* bean)、練り胡麻 (tahini: pulped sesame seeds)の5種に限られたとのことである。さらに詳細なデータベースは米国オクラホマ大学のウェブサイトで公開されている。

血小板減少症の原因として、薬剤は以前から重要視されてきたが、最近、Asterらにより oxaliplatin による重篤な血小板減少症が報告され、再認識されている<sup>3,4</sup>。Oxaliplatinによる血小板減少症においては、薬剤が血小板に作用することによって、抗血小板抗体の結合部位の構造変化をきたし、同抗体が作用することが提唱され、*in vitro*でも証明されている。薬物依存性の血小板減少については、この他薬剤がハプテンとして血小板膜蛋白と結合し、抗体産生を誘導する機序、例えばペニシリンによる薬物依存性血小板

減少も知られている。また一方では薬剤の結合によって膜糖タンパクの形態変化が生じ、この新たな抗原性に対してすでに自然抗体として抗体を有している場合がある。例えばアブシキシマブによる血小板減少は、投与後数時間で血小板減少が発症することが特徴である。<sup>7</sup>

「Jui」による血小板減少の報告では、飲用直後に血小板減少をきたすことが再現されており、関連性は確認されているが、このような自然抗体のメカニズムが作用している可能性も示唆される。いずれにしても今後、このような症例においても、Asterらの方法のような *in vitro* にて血小板減少のメカニズムを同定することが望まれる。

## E. 結論

嗜好品、代替医療等による血小板減少は、本邦では、個々の症例報告が散見される程度で、全国的な集計などは行われていない。今後、本研究班を通じて、アンケート調査などの実施を計画し、必要に応じて注意を喚起する必要があるのではないかと考えられる。

## 【参考文献】

1. Azuno Y et al. Thrombocytopenia induced by Jui, a traditional Chinese herbal medicine. *Lancet* 1999, 354: 304-305.
2. Ohmori T et al. Acute thrombocytopenia induced by Jui, a traditional herbal medicine. *J Thromb Haemost* 2004, 2: 1479-1480.

3. Bautista MA et al. Hypersensitivity reaction and acute immune-mediated thrombocytopenia from oxaliplatin: two case reports and a review of the literature. J Hematol & Oncol 2010, 3: 12-19.

4. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2007, 357: 580-587.

5. Royer DJ et al. Thrombocytopenia as an adverse effect of complementary and alternative medicines, herbal remedies, nutritional supplements, foods, and beverages. Eur J Haematol 2010, 84: 421-429.

6.

<http://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html>

7. 日本臨床血液学会マニュアル作成委員会 血小板減少症  
重篤副作用疾患別対応マニュアル第1集  
277-292、平成19年7月 JAPIC

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 藤村 欣吾：抗血栓薬・血液疾患治療薬—特発性血小板減少性紫斑病  
薬局 Vol. 63、No. 1、76-81、  
2012

2) 藤村 欣吾、宮川 義隆、  
倉田 義之、桑名 正隆、  
富山 佳昭、村田 満  
成人特発性血小板減少性紫斑病治療  
の参照ガイド 2012年版  
臨床血液 53：433-442、2012

3) 藤村 欣吾

特発性血小板減少性紫斑病のヘリコ  
バクター・ピロリ除菌療法は有効か  
血液フロンティア 22：1702-1706、  
2012

4) 藤村 欣吾

多発性骨髄腫

原爆放射線の人体影響 第2版  
放射線被爆者医療国際協力推進協議  
会編

文光堂（東京）P 170-179、  
2012. 3

5) 藤村 欣吾

特発性血小板減少性紫斑病 ②成人  
静注用免疫グロブリン製剤ハンドブ  
ック 監修 正岡 徹

メディカルレビュー社（大阪）  
P 79-90、2012. 3

6) 藤村 欣吾

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）治  
療におけるトロンボポエチン受容体  
作動薬の位置づけを探る

トロンボポエチン受容体作動薬のす  
べて 編集 池田 康夫

先端医学社（東京） P 76-86、  
2012, 10

7) 藤村 欣吾

ITP治療におけるトロンボポエチン  
受容体作動薬に期待される役割（臨  
床的意義）を教えてください

トロンボポエチン受容体作動薬のす  
べて 編集 池田 康夫

先端医学社（東京） P 111、  
2012, 10

8) 高蓋寿朗：この検査データを読めま  
すか？「特発性血小板減少性紫斑病」  
検査と技術（増刊号）40（10）  
1095-1101、2012

2. 学会発表

1) 宮川 義隆、菊池 佳代子、  
藤村 欣吾、富山 佳昭、  
倉田 義之、岡本 真一郎、

桑名 正隆、阿部 貴行、村田 満、  
佐藤 裕史、金倉 譲、池田 康夫  
特発性血小板減少性紫斑病に対する  
リツキシマブの医師主導治験に関する  
調整管理研究  
第74回日本血液学会 京都  
国際会議場 2012. 10. 20

- 2) Yamaguchi, M., Fujimura K.,  
Toga-Yamaguchi H., Kanegane H.,  
Okamura N.  
Knockdown of Shwachman-  
Diamond syndrome gene, SBDS,  
induces increased expression of  
Galectin-1 and impaired cell  
growth.  
54<sup>th</sup> ASH meeting  
Atlanta 2012.12

- 3) 藤村 欣吾  
TPO 受容体作動薬 (ロミプレート) を  
どう処方するか  
～「成人 ITP 治療の参照ガイド 2012  
年度版」を踏まえて～  
「成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版」  
の解説  
2012 年 10 月 東京  
協和発酵キリン主催

- 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

## TMA サブグループ研究報告

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

### 研究協力者：

森木隆典 慶応義塾大学保健管理センター 講師  
日笠聡 兵庫医科大学血液内科 講師  
上田恭典 倉敷中央病院 血液内科 部長  
宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長  
宮川義隆 慶応義塾大学 血液内科 講師  
松本雅則 奈良県立医科大学輸血部 准教授

グループ総括  
研究分担者：藤村吉博

研究要旨

血栓性微小血管障害症(TMA)の病態解析と治療法の開発を行うため、日本国内のTMAの集積を1998年から続行している。2012年12月末で我々が集積した症例数は1149例と世界でも類を見ない症例数となった。この中から先天性TMAとしてUpshaw-Schulman症候群を49例発見し、ADAMTS13遺伝子解析を行っている。責任遺伝子変異が発見できない症例が3例あったが、本年度は新規の解析方法でエクソンの欠損を2例で発見した。また、aHUS(非典型溶血性尿毒症症候群)症例55例のうち10例で、現在までにaHUS症例で異常が報告されている7遺伝子の解析を行い、7症例で責任遺伝子変異を同定した。この中で海外の報告とは異なり、補体C3に遺伝子異常を認める症例が最も多かった。後天性TMAにおいても解析を続行しており、本年度は後天性特発性TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)の多数例での論文報告を行った。

さらに、TTPの診断にはADAMTS13活性測定が必須となっているが、日本国内において体外診断薬の承認を受けているADAMTS13活性測定法が存在せず、その開発を行うための相談を医薬品医療機器総合機構と行った。また、後天性TTPに対してリツキシマブの使用を可能とするため、保険適用取得を目指して医師主導治験を計画し、準備を重ねている。

A. 研究の目的

血栓性微小血管障害症(TMA)グループの目標は、TMAおよび血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の病態解析と治療法の開発を基礎と臨床の両面から行うことである。

藤村吉博(松本雅則)

- 1) 奈良医大輸血部TMAデータベースの個別解析(継続)
- 2) TTPの血漿交換療法に使用する最適血漿製剤の選択
- 3) TTPの診断ガイドラインの作成

B. 研究方法

平成24年度は、グループ全体として下記を重点的に行った。

- 1) TMA症例の集積
- 2) リツキシマブのTTPへの保険適用拡大
- 3) ADAMTS13体外診断薬の開発
- 4) TTPの診断基準の作成

和田英夫

- 1) 三重県内におけるTMA症例の調査・研究の継続(三重大学のaHUSを中心に)

小亀浩市(宮田敏行)

Upshaw-Schulman症候群患者の遺伝子解析(未解決症例の重点的解析)

研究協力者

森木隆典

後天性TTPにおける抗ADAMTS13自己抗体の定量的測定

個別には以下の研究を行った。

分担研究者

日笠聡

新規TMA患者の集積

上田恭典

リツキシマブのTTPへの保険適応拡大と  
症例集積

宮川義隆

リツキシマブのTTPへの保険適用拡大と  
ADAMTS13体外診断薬の開発

#### (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

#### 1. TMA解析センターでの症例集積

TMAは稀な疾患であることから、多数例  
での解析を行うことは困難であると言わ  
れている。奈良医大輸血部では1998年よ  
りADAMTS13解析を通じて本邦TMA解析セ  
ンターとして活動をしてきた。日本国内  
の医療機関から依頼を受けたTMA症例の  
解析を行い、2012年12月末までに1149例  
のTMAの解析を終了した(図1)。2006年  
からADAMTS13活性と同インヒビターの測  
定は、検査会社でも検査可能となったた  
め、当ラボへの登録症例数の増加は鈍化  
することが予想されたが、この2年は年間  
60-70例程度の登録数である。これらの紹  
介患者は、診断が困難な症例や治療に難  
渋している症例が中心であると思われる。

現在までに集積した1149例のTMAの内  
訳とADAMTS13活性とインヒビターの結果  
を表1に示す。1149例全体で432例  
(37.6%)に同活性著減を認めた。

先天性TMAは104例で、そのうち49例は  
ADAMTS13活性が遺伝的に減少している  
Upshaw-Schulman症候群(USS)であった。  
そのうち、41家系47症例において  
ADAMTS13遺伝子解析を行い、44症例につ  
いて責任遺伝子変異を同定した。本年度、  
遺伝子変異を同定できていない3例にお  
いて定量的なPCRを用いてADAMTS13遺伝  
子解析を実施し、新たに2例についてエキ  
ソン欠損を同定した。また、先天性の残  
り55例は、非典型HUS(aHUS)と診断し、H  
因子、I因子、membrane cofactor protein  
(MCP)などの補体制御因子や補体C3など  
の遺伝子解析を行い、診断を確定してい  
る。現在まで23例のaHUSにおいて海外か  
ら報告されている7種類のaHUS関連遺伝  
子を解析したが、本年度はそのうち9家系  
10症例について論文報告した。10例のう  
ち責任遺伝子変異を確定できたのは7例  
で、H因子 2例、MCP 1例、C3 4例であ  
った。

後天性TMAは1045例存在し、基礎疾患の  
存在しない特発性は480例であった。その  
うち、臨床的にTTPと診断した症例は361  
例で、ADAMTS13活性が3%未満に著減して  
いる症例は269例(74.5%)であった。様々  
な基礎疾患に伴って発症する続発性は  
565例存在し、海外からの報告と同様に大  
部分の症例でADAMTS13活性が著減しない  
ことを確認した。続発性の中で症例数が  
最も多いのは、膠原病合併TMA263例で同  
活性著減例は57例(21.7%)と比較的多  
数の著減例が存在した。それ以外で同著  
減例が多いのは、抗血小板薬チクロピジ  
ンによるもので26例中23例(88.5%)で  
あった。



## 2. リツキシマブのTTPへの保険適用拡大

TTP症例におけるリツキシマブの使用は、国内だけでなく海外においても認可されていない。文献的には多数の報告があり、効果が確認されている。日本国内でも多数のリツキシマブを使用した成功例が報告されている。本年度我々は、厚生労働省の治験推進研究事業に、医師主導治験の研究計画を申請し、早急に医師主導治験を開始する準備を整えている。

## 3. ADAMTS13体外診断薬の開発

リツキシマブのTTPへの適応拡大のための医師主導治験を実施する際の患者選択のために、ADAMTS13活性測定が必要となっている。しかし、現在まで体外診断薬として承認されたADAMTS13測定キット存在しなかった。ADAMTS13検査の体外診断薬としての承認を目指して、医薬品医療機器総合機構(PMDA)との事前相談を6月、10月、12月に行った。今後、臨床検体を50例程度集めて申請する予定である。

## D. 考察

奈良医大輸血部がTMA解析センターとして集積した症例は2012年12月末で1149例となった。それらを順に論文報告しているが本年度は、aHUSと後天性特発性(acquired idiopathic:ai-) TTPについて報告した。

このうち、aHUSに関しては、日本国内ではまとまった報告はなく、貴重な報告となった。現在までに遺伝子解析にて確定診断に至った症例は少数であるので、確定的な結論には至っていないが、日本では補体成分C3の異常が最も多かった。

海外では、H因子が最も多いが、日本でも2例で発見された。このように異常分子の頻度が異なる可能性が高いが、発見した遺伝子異常の部位は海外の報告と同様のものが多かった。これは、日本人のUSSで発見されたADAMTS13遺伝子異常の部位は、海外のものとはほとんど一致していないことと対照的であり、非常に興味深い。aHUSの治療薬として、補体C5に対するモノクローナル抗体エクリズマブが欧米では認可されている。日本国内では、発作性夜間ヘモグロビン尿症に対して使用されているが、aHUSでは認可されていない。今後、エクリズマブは本邦でもaHUSに対して保険適用となることが予想されるが、aHUSの診断確定には遺伝子解析が重要であり、我々のTMA解析センターとしての役割がさらに重要となっている。

また、本年度はai-TTPでADAMTS13活性が5%未満である186例について報告したが、ほとんどの所見は海外のものと一致したが、日本の症例では発症年齢が高いこと、男性の比率が高いことなどを報告した。現在までに膠原病合併TMA、チクロピジンTTPについて論文報告を行った。

今後、詳細な解析が必要なものとして造血幹細胞移植後(SCT-) TMAが残っている。現在症例の集積を行い、一部解析を開始している。SCT-TMAは、SCT後の致死合併症であり、ADAMTS13およびVWFの解析から病態を明らかにし、治療法の開発につなげたい。

## E. 結論

TMA解析センターとして1149例のTMAを集積し、それぞれの疾患カテゴリーの

解析を継続している。本年度は、USS における新規の ADAMTS13 遺伝子解析の方法の開発、日本国内の aHUS、ai-TTP 症例の詳細な検討などを行った。さらに、リツキシマブの TTP への保険適用の拡大と ADAMTS13 活性測定を保険適用にするための申請準備を行っている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

英文

- 1) Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y. Paradigm shift of childhood TTP with severe ADAMTS13 deficiency. *la Presse Médicale* (review) 2012; 41: e137-155.
- 2) Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, Bandarenko N, Kwaan HC, Pandey DK, McKoy JM, Barnato SE, Winters JL, Cursio JF, Weiss I, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y, Zheng XL, Chen H, Chen F, Armstrong JM, Raisch DW, Bennett CL. Ticlopidine-, Clopidogrel-, and Prasugrel- Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Twenty-Year Review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost* (review) 2012; 38: 845-853.
- 3) Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japanese subjects. *Hämostaseologie* (review) (in press) 2013.
- 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. ADAMTS13 activity may predict the cumulative survival of patients with liver cirrhosis in comparison with the Child-Turcotte-Pugh score and the Model for End-Stage Liver Disease score. *Hepatology Res* 2012; 42: 459-472.
- 5) 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* 2012; 107: 1003-1005
- 6) Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H. Reduced larger von Willebrand factor multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apnetic episodes. *Eur Respir J* 2012; 40: 657-664.
- 7) Matsumoto M, Bennett CL, Qureshi Z, Isonishi A, 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* 2012; e33029.
- 8) Yamamoto T, Fujimura Y, Emoto Y, Kuriu Y, Iino M, Matoba R. An autopsy case of sudden maternal death from thrombotic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Obstetrics and Gynaecology Research* 2012; 1447-0756.
- 9) Yamamoto-Suzuki Y, Sakurai Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Hamako J, Kokubo T, Kitagawa H, Kawsar SM, Fujii Y, Ozeki Y, Matsushita F, Matsui T. Identification and recombinant analysis of botrocetin-2, a snake venom cofactor for von Willebrand factor-induced

- platelet agglutination. *Biochemistry USA* 2012;51:5329-5338.
- 10) Morishima T, Nomura A, Saida S, Watanabe K, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Heike T, Nakahata T, Adachi S. Pediatric idiopathic TTP diagnosed with decreased ADAMTS13 activity. *Pediatr Int* 2012;54:422-423.
  - 11) Igari A, Nakagawa T, Moriki T, Yamaguchi Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Soejima K, Murata M. Identification of epitopes on ADAMTS13 recognized by a panel of monoclonal antibodies with functional or non-functional effects on catalytic activity. *Thromb Res* 2012;130:e79-83.
  - 12) Yagi H, Yamaguchi N, Shida Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Sugimoto M, Wada H, Tsubaki K, Fujimura Y. Cilostazol down-regulates the height of mural platelet thrombi formed under a high shear-rate flow in the absence of ADAMTS13. *Eur J Pharmacol* 2012;691:151-155.
  - 13) Yamashita A, Nishihira K, Matsuura Y, Ito T, Kawahara K, Hatakeyama K, Hashiguchi T, Maruyama I, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Kitamura K, Shibata Y, Asada Y. Paucity of CD34-positive cells and increased expression of high-mobility group box 1 in coronary thrombus with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2012;224:511-514
  - 14) Tanabe S, Yagi H, Kimura T, Isonishi A, Kato S, Yoshida Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Ohtaki S, Takahashi Y, Fujimura Y. Two newborn-onset patients of Upshaw-Schulman syndrome with distinct subsequent clinical courses. *Int J Hematol* 2012 ; 96 : 789-797.
  - 15) Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, Morio T, Imai K, Mitsuki N, Ohara O, Komada Y. A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* (Epub ahead of print) 2012.
  - 16) Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013;54:238-246.
  - 17) Nishijima Y, Hirata H, Himeno A, Kida H, Matsumoto M, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Tachibana I, Fujimura Y, Kumanogoh A. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin. *Inter Med* (in press) 2013
  - 18) Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, McKoy JM, Magwood JS, Bandarenko N, Winters JL, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Ablin R, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: A Report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Br J Haematol* (in press) 2013.
  - 19) Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 unbound to larger von

- Willebrand factor multimers in cryosupernatant :Implications for selection of plasma preparations for TTP treatment. *Transfusion* (in press) 2013
- 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) : 178-179
- 21) 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; 95(2) : 160-166
- 22) 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; 95(3) : 257-262
- 23) Tanemura A, Mizuno S, Wada H, Yamada T, Nobori T, Isaji S: Donor Age Affects Liver Regeneration during Early Period in the Graft Liver and Late Period in the Remnant Liver after Living Donor Liver Transplantation, *World Journal of Surgery*, 2012; 36(5) : 1102-1111
- 24) 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; 129(5) : 598-602
- 25) Iba T, Saito D, Wada H, Asakura H : Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: A prospective multicenter survey. *Thromb Res*. 2012; 130(3) : e129-133
- 26) Hosoki K, Nakamura A, Nagao M, Hiraguchi Y, Tanida H, Tokuda R, Wada H, Nobori T, Suga S, Fujisawa T: Staphylococcus aureus directly activates eosinophils via platelet-activating factor receptor. *J Leukoc Biol*. 2012; 92(2) : 333-341
- 27) 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; 18(5) : 495-500.
- 28) Kushimoto S, Wada H, Kawasugi K, Okamoto K, Uchiyama T, Seki Y, Hatada T, Imai H, Nobori T: Increased Ratio of Soluble Fibrin Formation/ Thrombin Generation in Patients With DIC. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012; 18(6) : 627-631
- 29) Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, Morio T, Imai K, Mitsuiki N, Ohara O, Komada Y: A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2013; 90(2) : 164-168
- 30) Habe K, Wada H, Ito-Habe N, Suzuki H, Nobori T, Mizutani H : Two patients with antiphospholipid antibody developed disseminated intravascular coagulation. *Intern Med*. 2013; 52(2) : 269-272
- 31) Takahashi N, Wada H, Usui M, Kobayashi T, Habe-Ito N, Matsumoto