

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kashiwagi H, Kiyomizu K, Kamae T, Nakazawa T, Tadokoro S, Takiguchi S, Doki Y, Kanakura Y, Tomiyama Y. Molecular analysis of a patient with type I Glanzmann thrombasthenia and clinical impact of the presence of anti- $\alpha$  IIb  $\beta$  3 alloantibodies. *Int J Hematol* 93:106-111, 2011
- 2) Tadokoro S, Nakazawa T, Kamae T, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. A potential role for  $\alpha$ -actinin in inside-out  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 signaling. *Blood* 117:250-258, 2011
- 3) Kamae T, Kiyomizu K, Nakazawa T, Tadokoro S, Kashiwagi H, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. Bleeding tendency and impaired platelet function in a patient carrying a heterozygous mutation in the thromboxane A<sub>2</sub> receptor. *J Thromb Haemost* 9:1040-1048, 2011
- 4) Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, Tomiyama Y, Murata M. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int J Hematol* 93:329-335, 2011
- 5) Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K, Yonemura Y, Mori S, Usuki K, Iwato K, Hashino S, Wei H, Lizambri R. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol* 94:71-80, 2011
- 6) Torita S, Suehisa E, Kawasaki T, Toku M, Takeo E, Tomiyama Y, Nishida S, Hidaka Y. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method. *Blood Coagul Fibrinolysis* 22:185-189, 2011
- 7) Kunishima S, Kashiwagi H, Otsu M, Takayama N, Eto K, Onodera M, Miyajima Y, Takamatsu Y, Suzumiya J, Matsubara K, Tomiyama Y, Saito H. Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of the  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia. *Blood* 117:5479-5484, 2011
- 8) Nishida S, Kawasaki T, Kashiwagi H, Morishima A, Hishitani Y, Kawai M, Hirano T, Ishii T, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Oka Y, Kishimoto T, Tanaka T. Successful treatment of acquired hemophilia A, complicated by chronic GVHD, with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 21:420-422, 2011
- 9) Nishimoto T, Satoh T, Takeuchi T, Ikeda Y, Kuwana M. Critical role of

- CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in preventing murine autoantibody-mediated thrombocytopenia. *Exp. Hematol.* In press.
- 10) Ono M, Matsubara Y, Shibano Y, Ikeda Y, Murata M: GSK-3beta negatively regulates megakaryocyte differentiation and platelet production from human bone marrow cells *in vitro*. *Platelets*. 22: 196-203, 2011
- 11) Arai T, Kawamura A, Matsubara Y, Yokoyama K, Ikeda Y, Fukuda K, Murata M. Effect of chronic kidney disease on platelet reactivity to dual-antiplatelet therapy in patients treated with drug-eluting stents. *Heart Vessels*. 2011 Aug 12. [Epub ahead of print]
- 12) Matsubara Y, Murata M, Ikeda Y. Culture of megakaryocytes and platelets from subcutaneous adipose tissue and a preadipocyte cell line. *Methods Mol Biol*. 2012;788:249-58.
- 13) Yamaguchi M, Fujimura K, Kanegane H, Toga-Yamaguchi H, Chopra R, Okamura N: Mislocalization or low expression of mutated Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein. *Int J Hematol* 94 : 54-62 2011
- 14) Otera H, Yamamoto G, Matsubara K, Nishimura K, Kumaki M, Nigami H, Takafuta T: Clinical study of the time course of clinical symptoms of pandemic (H1N1) 2009 influenza observed in young adults during an initial epidemic in kobe, Japan. *Intern Med* 50: 1163-1167, 2011
- 15) 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(厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」) 臨床血液 (印刷中)
- 16) 藤村欣吾: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するヘリコバクターピロリ菌除菌療法 検査と技術 39(1): 31-36, 2011
- 17) 藤村欣吾: ループスアンチコアグラント (LA) 臨床検査ガイド 2011~2012 文光堂 東京 637-639, 2011. 3
- 18) 杉原清香, 藤村欣吾: 紫斑病 病気と薬 パーフェクトBOOK 2011 薬局 (2011年3月 増刊号) 南山堂 東京 Vol. 62 No 4 (786-790) 2011
- 19) 杉原清香, 藤村欣吾: 出血傾向 病気と薬 パーフェクトBOOK 2011 薬局 (2011年3月 増刊号) 南山堂 東京 Vol. 62 No 4 (158-159) 2011
- 20) 藤村欣吾 3) 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 (79-90) 2011
- 21) 藤村欣吾 止血・凝固系の異常: 特発性血小板減少性紫斑病 year note ATLAS 4th edition MEDIC MEDIA 東京 32 2011
- 22) 西山美保, 林 悟, 兜森 修, 山西 八郎, 末久悦次, 倉田義之, 柏木浩和, 富山佳昭. 多項目自動血球分析装置 XE

- 5000 を用いた幼若血小板比率 (IPF%) 測定における抗凝固剤と保存温度の影響—抗凝固剤 CTAD と室温保存の有用性—  
 一. 臨床病理 59:452-458, 2011
- 23) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 - 最近の話題. 細胞 43:18-21, 2011
- 24) 富山佳昭. 血小板の活性化機能:ADP の果たす役割. 人工血液 18:151-153, 2010 (2011 年に発行)
- 25) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 - 最近の話題. Medicament News 2049:5-6, 2011
- 26) 富山佳昭. P2Y<sub>12</sub>受容体阻害抗血小板薬. カレントセラピー 29:59-63, 2011
- 27) 富山佳昭. 今後の抗血小板療法. 血栓と循環 19:305-310, 2011
- 28) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療戦略と血小板増加薬の適応. 血液フロンティア 21:997-1003, 2011
- 29) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の病態と新規治療法. SRL 宝函 32:33-42, 2011
- 30) 富山佳昭. トロンボポエチン受容体作動薬による難治性 ITP の治療. 臨床血液 52:627-632, 2011
- 31) 富山佳昭. 新規抗血小板薬の開発. 脈管学 51:301-307, 2011
- 32) 柏木浩和, 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 専門医のための薬物療法 Q&A (小松則夫, 片山直之, 富山佳昭編), 中外医学社, 東京, 2011, pp314-323
- 33) 桑名正隆: ここまでわかった自己免疫疾患; 免疫性血小板減少症. 臨床検査 55(11): 1212-1219, 2011.
- 34) 桑名正隆: 免疫性血小板減少症の病態. 臨床血液 52(6): 350-355, 2012.
- 35) 宮川義隆, 「特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法」、血液・腫瘍科、61(6), 714-718 (2011)
- 36) 宮川義隆, 「特発性血小板減少性紫斑病の新しい治療」、血液フロンティア、21(3), 83-94 (2011)
- 37) 宮川義隆, 「難治性 ITP の救世主登場」、日本医事新報、No. 4536, 48-49 (2011)
- 38) 宮川義隆, 「特発性血小板減少性紫斑病に対するトロンボポエチン受容体作動薬の臨床導入」、血液内科、63, 369-375 (2011)
- 39) Matsubara Y: Low Responsiveness to Antiplatelet Drugs. J Jpn Coll Angiol 51: 309-314, 2011
- 40) 松原由美子: 血栓症に関する Q & A, Q16 血小板機能検査の POCT (point-of-care testing) についていくつかご紹介ください 血栓と循環 19 (1): 63-64, 2011
- 41) 小野友佳子, 松原由美子: 消化管出血検査値の読み方・考え方 救急・集中医療 23 (11・12): 1769-1774, 2011
- 42) Kiyomizu K, Kashiwagi H, Nakazawa T, Tadokoro S, Honda S, Kanakura Y, Tomiya Y. Recognition of highly restricted regions in the  $\beta$ -propeller domain of  $\alpha$  IIb by platelet-associated anti- $\alpha$  IIb  $\beta$  3 autoantibodies in primary immune thrombocytopenia. Blood 120:1499-1509, 2012
- 43) Kodama T, Hikita H, Kawaguchi T,

- Shigekawa M, Shimizu S, Hayashi Y, Li W, Miyagi T, Hosui A, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Kiyomizu K, Tadokoro S, Tomiyama Y, Hayashi N, Takehara T. Mcl-1 and Bcl-xL regulate Bak/Bax-dependent apoptosis of the megakaryocytic lineage at multistages. *Cell Death Differ* 19:1856-1869, 2012
- 44) Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, Ninomiya H, Kosugi H, Nomura S, Ozaki K, Ikeda Y, Hattori T, Katsura K, Kanakura Y. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 10:799-806, 2012
- 45) Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Iwato K, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K, Hashino S, Ninomiya H, Mori S, Yonemura Y, Usuki K, Wei H, Lizambri R. An open-label extension study evaluating the safety and efficacy of romiplostim for up to 3.5 years in thrombocytopenic Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Int J Hematol* 95:652-659, 2012
- 46) Nishimoto T, Satoh T, Takeuchi T, Ikeda Y, and Kuwana M. Critical role of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in preventing murine autoantibody-mediated thrombocytopenia. *Exp Hematol* 40(4): 279-289, 2012
- 47) Satoh T, Tanaka Y, Okazaki Y, Kaburaki J, Ikeda Y, and Kuwana M. Heparin-dependent and -independent anti-platelet factor 4 autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2012; 51(9): 1721-1728, 2012
- 48) Nishimoto T, Satoh T, Simpson EK, Ni H, and Kuwana M. Predominant autoantibody response to GPIIb/IX in a regulatory T-cell-deficient mouse model for immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* In press.
- 49) Ono Y, Wang Y, Suzuki H, Okamoto S, Ikeda Y, Murata M, Poncz M, Matsubara Y. Induction of functional platelets from mouse and human fibroblasts by p45NF-E2/Maf. *Blood* 120: 3812-3821, 2012.
- 50) Matsubara Y, Murata M, Ikeda Y. Culture of megakaryocytes and platelets from subcutaneous adipose tissue and a preadipocyte cell line. *Methods Mol Biol*. 788: 249-58, 2012.
- 51) Matsubara Y, Ono Y, Suzuki H, Arai F, Suda T, Murata M, Ikeda Y. OP9 bone marrow stromal cells differentiate into megakaryocytes and platelets. *Plos One*. (in press)
- 52) 富山佳昭. ITPにおける TPO 受容体作動薬の使い方. *Annual Review 血液* 2012 (高久史麿, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉 譲, 小島勢二編), 中外医学社, 東京, 2012, pp198-206

- 53) 富山佳昭. 臨床血液学 今後の展望 (2012 年版) —血小板・凝固・線溶系疾患— オーバービュー. 臨床血液 53:176-177, 2012
- 54) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 治療の参照ガイド. 血液フロンティア 22:487-493, 2012
- 55) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 内科 109:1111-1114, 2012
- 56) 富山佳昭. 血小板増加薬としてのトロンボポエチン受容体作動薬とその使い方. 最新医学 67:124-129, 2012
- 57) 富山佳昭. 新規薬剤による免疫性血小板減少症の治療. 日本内科学会雑誌 101:2725-2732, 2012
- 58) 富山佳昭. トロンボポエチン受容体作動薬の安全性と副作用をみる —副作用の頻度とその対策—. トロンボポエチン受容体作動薬のすべて (池田康夫編), 先端医学社, 東京, 2012, pp62-74
- 59) 富山佳昭. トロンボポエチン受容体作動薬の臨床応用に関する Question. トロンボポエチン受容体作動薬のすべて (池田康夫編), 先端医学社, 東京, 2012, pp105-107
- 60) 富山佳昭. P2Y<sub>12</sub>受容体に関する遺伝子関連検査. 血栓止血誌 23:450-456, 2012
- 61) 柏木浩和, 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 53:178-184, 2012
- 62) 柏木浩和, 富山佳昭. 血栓形成の分子機構; 血小板機能異常症の解析からみた最近の進歩. Pharma Medica 30:9-14, 2012
- 63) 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
- 64) 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, No1 76-81, 2012
- 65) 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
- 66) 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) P79—90, 2012
- 67) 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 (池田康夫編), 先端医学社, 東京, 2012, pp76-86
- 68) 藤村欣吾. トロンボポエチン受容体作動薬の臨床応用に関する Question. 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 (池田康夫編), 先端医学社, 東京, 2012, p111
- 69) 桑名正隆: 自己免疫疾患—自己抗体の認識抗原と病因的意義; 抗トロンボポエチン受容体抗体と無巨核球性血小板減少症. 医学のあゆみ 242(8): 584-588, 2012.
- 70) 桑名正隆: 膠原病と血液異常; 膠原病に伴う免疫性血小板減少症. 血液フ

- ロンティア 22(11): 1643-1650, 2012.
- 71) 宮川義隆. トロンボポエチン受容体作動薬の適応拡大への期待. トロンボポエチン受容体作動薬のすべて (池田康夫編), 先端医学社, 東京, 2012, pp88-98
- 72) 宮川義隆. トロンボポエチン受容体作動薬の臨床応用に関する Question. トロンボポエチン受容体作動薬のすべて (池田康夫編), 先端医学社, 東京, 2012, pp108-110
- 73) Tomiyama Y. Thrombopoietin receptor agonists. In **Current & Emerging Treatments for Immune Thrombocytopenia.** (Salama A edit) Future Medicine, UK, 2013, pp88-106.
- 74) Tomiyama Y. Guest editorial: Pathophysiology and management of thrombocytopenia: possible clinical application of TPO receptor agonists. *Int J Hematol* 98:8-9, 2013.
- 75) Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 98:24-33, 2013.
- 76) Kashiwagi H, Kunishima S, Kiyomizu K, Amano Y, Shimada H, Morishita M, Kanakura Y, Tomiyama Y. Demonstration of novel gain-of-function mutations of  $\alpha$  IIb  $\beta$  3: association with macrothrombocytopenia and glanzmann thrombasthenia-like phenotype. **Molecular Genetics & Genomic Medicine** 1:77-86, 2013.
- 77) Nakazawa T, Tadokoro S, Kamae T, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. Agonist stimulation, talin-1, and kindlin-3 are crucial for  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 activation in a human megakaryoblastic cell line, CMK. *Exp Hematol* 41:79-90, 2013.
- 78) Katsutani S, Tomiyama Y, Kimura A, Miyakawa Y, Okamoto S, Okoshi Y, Ninomiya H, Kosugi H, Ishii K, Ikeda Y, Hattori T, Katsura K, Kanakura Y. Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: an open-label, extension study. *Int J Hematol* 98:323-330, 2013.
- 79) Honda S, Shirotani-Ikejima H, Tadokoro S, Tomiyama Y, Miyata T. The Integrin-Linked Kinase-PINCH-Parvin Complex Supports Integrin  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 Activation. *PLoS One* 8:e85498, 2013.
- 80) Satoh T, Miyazaki K, Shimohira A, Amano N, Okazaki Y, Nishimoto T, Akahoshi T, Munekata S, Kanoh Y, Ikeda Y, Higashihara M, Takahashi S, and Kuwana M. Fc  $\gamma$  receptor IIB gene polymorphism in adult Japanese patients with primary immune thrombocytopenia (letter). *Blood.* 2013; 122(11): 1991-1992.
- 81) Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(3): 714-723.
- 82) Kuwana M, Okazaki Y, and Ikeda Y.

- Detection of circulating B cells producing anti-GPIb autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia. *PLoS One*. 2014; 9(1): e86943.
- 83) Kuwana M. Dysregulated negative immune regulators in immune thrombocytopenia. *ISBT Sci. Ser.* In press.
- 84) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 今日の治療指針 2013 年版 (山口徹, 北原光夫, 福井次矢編), 医学書院, 東京, 2013, pp621-623.
- 85) 富山佳昭. 急性特発性血小板減少性紫斑病. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 血液症候群(第 2 版) II No. 22:338-340, 2013
- 86) 富山佳昭. 難治性特発性血小板減少性紫斑病. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 血液症候群(第 2 版) II No. 22:351-354, 2013
- 87) 富山佳昭, 清水一亘, 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病の病態と診断. *臨床血液* 54:343-349, 2013
- 88) 富山佳昭, 清水一亘, 柏木浩和. 免疫性血小板減少性紫斑病の免疫病態. *臨床免疫・アレルギー科* 59:649-657, 2013
- 89) 富山佳昭. 血小板数, MPV, PDW. *臨床に直結する血栓止血学* (朝倉英策編) 中外医学社, 東京, 2013, pp70-72
- 90) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). *検査と技術* 41:1114-1119, 2013
- 91) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). *medicina* 50(11 増刊号):310-314, 2013
- 92) 柏木浩和, 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の分子病態と新規治療法. *血液フロンティア* 23:357-366, 2013
- 93) 加藤 恒, 富山佳昭. インテグリン活性化とその制御~腫瘍細胞のコントロールにむけて. *日本血栓止血学会誌* 24:507-515, 2013
- 94) 清水一亘, 柏木浩和, 富山佳昭. Primary ITPにおける抗 $\alpha$  IIb $\beta$  3自己抗体のエピトープ解析: 抗 $\alpha$  IIb $\beta$  3抗体は $\beta$ プロペラドメイン内の高度に限定された領域を認識する. *日本血栓止血学会誌* 24:392-395, 2013
- 95) 藤村欣吾. ループスアンチコアグラント (LA). *臨床検査ガイド 2013~2014* (和田功, 大久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義編), 文光堂, 東京, 2013, pp651-653
- 96) 藤村欣吾. 出血性疾患. *臨床病態学 1* (北村 聖編), ヌーヴェルヒロカワ, 東京, 2013, pp613-627
- 97) 藤村欣吾. *H. pylori* 感染症関連疾患と除菌治療の意義 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). *日本臨床* 71:1436-1441, 2013
- 98) 高蓋 寿朗. 特発性血小板減少性紫斑病 -病態と診断のすすめかた- *Medical Practice*31:53-57, 2014
- 99) Asano J, Ueda R, Tanaka Y, Shinzato I, Takafuta T: Effects of Immunosuppressive Therapy in a Patient with Aplastic Anemia-Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria(AA-PNH) Syndrome

- during Ongoing Eculizumab Treatment. Internal Med. 53:125-128, 2014
- 100) 宮川義隆. 国内外のITPガイドラインの特徴と課題. Annual Review 血液 2013 (高久史磨, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉 讓, 小島勢二編), 中外医学社, 東京, 2013, pp195-200
- 101) 宮川義隆. 特発性血小板減少性紫斑病. 臨床に直結する血栓止血学(朝倉英策編) 中外医学社, 東京, 2013, pp98-102
- 102) 宮川義隆. 本邦における特発性血小板減少性紫斑病の診療. 臨床血液 54:350-356, 2013
- 103) 倉田義之. 抗血小板抗体. 臨床検査ガイド 2013~2014 (和田功, 大久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義編), 文光堂, 東京, 2013, pp690-691
- Society on Thrombosis and Haemostasis (2011.7.23-28, Kyoto, Japan, Ikeda Y)
- 3) Kiyomizu K, Kashiwagi H, Nakazawa T, Kamae T, Tadokoro S, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y (Poster) Identification of epitopes and critical residues for binding of platelet-associated anti-GPIIb/IIIa autoantibodies in patients with chronic immune thrombocytopenia. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2011.7.23-28, Kyoto, Japan, Ikeda Y)
- 4) Tomiyama Y: (Symposium) Where are we now?: Biology and development of ITP treatment. Symposium "For Better Life of Adult Chronic ITP" (2011.9.30, Seoul, Korea, Lee J)

#### 学会発表

- 1) Tadokoro S, Nakazawa T, Kamae T, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y (Oral)  $\alpha$ -actinin stabilizes integrins to a low-affinity ligand-binding state in resting platelets. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2011.7.23-28, Kyoto, Japan, Ikeda Y)
- 2) Nakazawa T, Kamae T, Kiyomizu K, Tadokoro S, Honda S, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y (Poster) Agonist induced  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 activation in genetically engineered human megakaryoblastic cell line, CMK. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2011.7.23-28, Kyoto, Japan, Ikeda Y)
- 3) Kiyomizu K, Kashiwagi H, Nakazawa T, Kamae T, Tadokoro S, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y (Poster) Identification of epitopes and critical residues for binding of platelet-associated anti-GPIIb/IIIa autoantibodies in patients with chronic immune thrombocytopenia. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2011.7.23-28, Kyoto, Japan, Ikeda Y)
- 4) Tomiyama Y: (Symposium) Where are we now?: Biology and development of ITP treatment. Symposium "For Better Life of Adult Chronic ITP" (2011.9.30, Seoul, Korea, Lee J)
- 5) Nakazawa T, Tadokoro S, Kamae T, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Honda S, Tomiyama Y, Kanakura Y (Poster and Oral) Agonist stimulation, talin-1, and kindlin-3 are crucial for  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 activation in a human megakaryoblastic cell line, CMK. The American Society of Hematology 53rd Annual meeting (2011.12.10-13, San Diego, USA, Sadler JE)
- 6) 第 73 回日本血液学会学術集会 (2011.10.14-16, 愛知, 直江知樹) Masafumi Yamaguchi, Kingo Fujimura, Hirokazu Kanegane, Hanae Toga, Naoki Okamura Transcriptional regulation of SBDS gene
- 7) 第 73 回日本血液学会学術集会



- (2011. 10. 14-16, 愛知, 直江知樹)  
富山佳昭 (コーポレートセミナー) ITP  
 における TP0 受容体作動薬の治療選択.
- 8) 第 73 回日本血液学会学術集会  
 (2011. 10. 14-16, 愛知, 直江知樹) 清  
 水一亘, 柏木浩和, 中澤剛士, 釜江 剛,  
 田所誠司, 本田繁則, 富山佳昭, 金倉 讓  
 (ポスター) Identification of  
 epitopes and critical residues for  
 binding of platelet-associated  
 anti-GPIIb/IIIa autoantibodies in  
 chronic ITP
- 9) 第 73 回日本血液学会学術集会  
 (2011. 10. 14-16, 愛知, 直江知樹)  
宮川義隆, 藤村欣吾, 富山佳昭, 倉田  
 義之, 岡本真一郎, 桑名正隆, 菊池佳  
 代子, 阿部貴行, 佐藤裕史, 村田 満,  
 金倉 讓, 池田康夫(口演) 特発性血小  
 板減少性紫斑病に対するリツキシマブ  
 の医師主導治験の研究計画
- 10) 第 73 回日本血液学会学術集会  
 (2011. 10. 14-16, 愛知, 直江知樹)  
 Katsutani S, Tomiya Y, Kimura A,  
 Miyakawa Y, Okamoto S, Okoshi Y,  
 Ninomiya H, Kosugi H, Ishii K, Ikeda  
 Y, Hattori T, Katsura K, Kanakura Y  
 (口演) Long-term safety and efficacy  
 of eltrombopag in patients with  
 previously treated chronic ITP.
- 11) 第 18 回日本輸血・細胞治療学会秋季  
 シンポジウム (2011. 10. 21, 埼玉, 藤  
 井寿一)  
富山佳昭 (シンポジウム) 血小板減少/  
 機能異常症治療の最近の話題.
- 12) 第 96 回近畿血液学会地方会  
 (2011. 11. 12, 大阪, 通堂 満)
- 富山佳昭 (教育講演) ITP 治療における  
 トロンボポエチン受容体作動薬の位置  
 付け.
- 13) Nishimoto T, Satoh T, Simpson E, Ni  
 H, Takeuchi T, Kuwana M: Emergence of  
 polyclonal autoantibody responses to  
 multiple platelet surface  
 glycoproteins in regulatory T  
 cell-deficient mice. **The 98th Annual  
 Meeting of American Association of  
 Immunology** (San Francisco). 2011. 5.
- 14) 桑名正隆: 免疫性血小板減少症の病  
 態における *H. pylori* の役割. 第 17 回  
 ヘリコバクター学会学術集会 (富山).  
 2011. 6.
- 15) Nishimoto T, Satoh T, Simpson E, Ni  
 H, Takeuchi T, Kuwana M: Emergence of  
 polyclonal autoantibody responses to  
 multiple platelet surface  
 glycoproteins in regulatory T  
 cell-deficient mice with immune  
 thrombocytopenia. **The 23rd Congress  
 of the International Society on  
 Thrombosis and Haemostasis** (Kyoto).  
 2011. 7.
- 16) Nishimoto T, Kumagai F, Monno M,  
 Takeuchi T, Kuwana M: T helper type  
 1-bias in a regulatory T  
 cell-deficient mouse model for immune  
 thrombocytopenia. **The 53rd Annual  
 Meeting of American Society of  
 Hematology** (San Diego). 2011. 12.
- 17) Ono Y, Matsubara Y, Iida K, Suzuki  
 H, Ikeda Y, Okamoto S, Murata M.  
 Induction of Megakaryocytes from  
 Fibroblasts by p45NF-E2/Maf 第 73 回

- 日本血液学会 (2011)
- 18) Matsubara Y, Ono Y, Suzuki H, Arai F, Suda T, Murata M, Ikeda Y. Differentiation of OP9 Bone Marrow Stroma Cells into Megakaryocytes and Platelets via a p45NF-E2-mediated Mechanism. XXIII The International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2011
- 19) Wang Y, Ono Y, Ikeda Y, Okamoto S, Murata M, Poncz M, Matsubara Y. Induction of Megakaryocytes from Fibroblasts by p45NF-E2/Maf. 011 Blood Supp (#908) 53<sup>rd</sup> The American Society of Hematology. 2011
- 20) Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia (EHA-JSH Joint Symposium) The 17th Congress of the European Hematology Association (2012. 6. 14-17, Amsterdam, Netherlands, Green T)
- 21) Kiyomizu K, Kashiwagi H, Nakazawa T, Tadokoro S, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. (Poster) Platelet-associated anti-GPIIb/IIIa autoantibodies in primary immune thrombocytopenia recognize highly restricted regions in the beta-propeller domain of GPIIb with clonality. The 17th Congress of the European Hematology Association (2012. 6. 14-17, Amsterdam, Netherlands, Green T)
- 22) 第 109 回日本内科学会講演会 (2012. 4. 13-15, 京都, 中尾一和)
- 富山佳昭 (教育講演) 新規薬剤による免疫性血小板減少症の治療.
- 23) 第 60 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2012. 5. 25-27, 福島, 大戸 斉)
- 富山佳昭 (教育講演) 難治性特発性血小板減少性紫斑病の治療.
- 24) 第 34 回日本血栓止血学会学術集会 (2012. 6. 7-9, 東京, 内山真一郎)
- 柏木浩和, 清水一亘, 富山佳昭 (シンポジウム) Abnormal thrombopoiesis associated with integrin  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 activating mutations.
- 25) 第 34 回日本血栓止血学会学術集会 (2012. 6. 7-9, 東京, 内山真一郎)
- 中澤剛士, 田所誠司, 清水一亘, 柏木浩和, 本田繁則, 金倉 譲, 富山佳昭 (ポスター) ヒト巨核球系細胞株 CMK における  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 の活性化には agonist, talin-1, kindlin-3 が必須である.
- 26) 第 34 回日本血栓止血学会学術集会 (2012. 6. 7-9, 東京, 内山真一郎)
- 清水一亘, 柏木浩和, 中澤剛士, 田所誠司, 本田繁則, 金倉 譲, 富山佳昭 (口演) ITP 患者の PA anti-GPIIb/IIIa 抗体の多くは GPIIb  $\beta$  プロペラ領域の極めて限定された部位に結合する.
- 27) 第 74 回日本血液学会学術集会 (2012. 10. 19-21, 京都, 小澤敬也)
- Tomiyama Y, Kiyomizu K, Kashiwagi H (シンポジウム) Pathophysiology and diagnosis of primary immune thrombocytopenia.
- 28) 第 74 回日本血液学会学術集会 (2012. 10. 19-21, 京都, 小澤敬也)
- Kiyomizu K, Kashiwagi H, Nakazawa T,

- Tadokoro S, Honda S, Tomiyama Y, Kanakura Y (一般口演) PA anti-GPIIb/IIIa Abs in primary ITP recognize highly restricted regions in GPIIb with clonality.
- 29) 近畿 ITP 研究会 (2012. 3. 17, 大阪) 柏木浩和, 林 悟, 富山佳昭, 西口修平. C 型慢性肝疾患における血小板減少の病態解析.
- 30) Kuwana M. CD4<sup>+</sup> T regulatory cells in ITP. 4<sup>th</sup> ICIS Expert Meeting Changes in ITP of Children and Adults (Montreux). 2012. 9.
- 31) 第 74 回日本血液学会学術集会 (2012. 10. 19-21, 京都, 小澤敬也) Miyakawa Y. (シンポジウム) Current management of immune thrombocytopenia in Japan.
- 32) 第 74 回日本血液学会学術集会 (2012. 10. 19-21, 京都, 小澤敬也) 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. (口演) 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.
- 33) 第 74 回日本血液学会学術集会 (2012. 10. 19-21, 京都, 小澤敬也)
- 34) Ono Y, Matsubara Y, Iida K, Ikeda Y, Okamoto S, Murata M. Generation of platelets from 3T3-L1 preadipocytes and adipose tissues in the absence of exogenously added thrombopoietin.
- 35) Matsubara Y. Generation of megakaryocytes and platelets from human and mouse adipose tissues. 22th Korean Society on Thrombosis and Hemostasis 2012
- 36) Matsubara Y, Ono Y, Suzuki H, Okamoto S, Ikeda Y, Murata M. Induction of megakaryocytes and platelets from fibroblasts by p45NF-E2/Maf. Platelets International Symposium 2012
- 37) Tomiyama Y, Kiyomizu K, Kashiwagi H. (Oral) Autoantigenic epitopes on GPIIb-IIIa in ITP. SSC Meeting. The 24th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2013. 6. 29-7. 4, Amsterdam, Netherland, Rosendaal F)
- 38) Kashiwagi H, Kunishima S, Kiyomizu K, Amano Y, Shimada H, Morishita M, Kanakura Y, Tomiyama Y. (Poster) Demonstration of novel gain-of-function mutations of  $\alpha$ IIb $\beta$ 3: association with macrothrombocytopenia and glanzmann thrombasthenia-like phenotype. The 24th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2013. 6. 29-7. 4, Amsterdam, Netherland, Rosendaal F)
- 39) Michel M, Wasser J, Godeau B, Aledort L, Cooper N, Tomiyama Y, Khellaf M, Wang X, Woodard P. (Poster) Efficacy and Safety of Romiplostim in Patients  $\geq$ 65 Years With Immune Thrombocytopenia. The 18th Congress of European Hematology Association (2013. 6. 13-16, Stockholm, Sweden, Sierra J)

- 40) Miyakawa Y, Ktasutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Kikuchi K, Abe T, Sato Y, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. Rituximab as second-line treatment for chronic immune thrombocytopenia: investigator-initiated clinical trial in Japan. The 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (2013. 12. 7-10, New Orleans, USA,)
- 41) 富山佳昭. (ランチョンセミナー) 血小板減少症の病態と治療. 第35回日本造血細胞移植学会総会 (2013. 3. 7-9, 石川, 中尾眞二)
- 42) 富山佳昭. (教育講演) 血小板減少症の病態と診断. 平成25年日本検査血液学会静岡支部学術集会 (2013. 3. 23, 静岡, 石橋孝文)
- 43) 富山佳昭. (講演) 血小板減少症の病態・鑑別と治療: ITPを中心として. 豊中市医師会平成25年度第1回学術講演会 (2013. 4. 13, 大阪, 伊藤直人)
- 44) 富山佳昭. (ランチョンセミナー) ITPの病態とTPO受容体作動薬の位置づけ. 第35回日本血栓止血学会学術集会 (2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)
- 45) 柏木浩和, 清水一亘, 田所誠司, 富山佳昭, 金倉 讓. (口演)  $\alpha$  IIb  $\beta$  3細胞内活性化変異と血小板顆粒放出異常. 第35回日本血栓止血学会学術集会 (2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)
- 46) 加藤 恒, Sanford J. Shattil, 富山佳昭. (口演) 腫瘍細胞インテグリン  $\beta$  1 活性化の転移における重要性. 第35回日本血栓止血学会学術集会 (2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)
- 47) 清水一亘, 柏木浩和, 加藤 恒, 田所誠司, 本田繁則, 金倉 讓, 富山佳昭. (ポスター) Primary ITP患者の血小板関連抗  $\alpha$  IIb  $\beta$  3抗体のエピトープの同定と臨床経過に関する検討. 第35回日本血栓止血学会学術集会 (2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)
- 48) 富山佳昭. (ランチョンセミナー) 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の分子病態と診療の最前線. 第14回日本検査血液学会学術集会 (2013. 7. 27-28, 東京, 福武勝幸)
- 49) 林 悟, 柏木浩和, 清水一亘, 西口修平, 金倉 讓, 富山佳昭. (ポスター) Pathophysiology of thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C. 第75回日本血液学会学術集会 (2013. 10. 11-13, 札幌, 澤田賢一)
- 50) 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, 金倉讓, 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の調整管理研究 第75回日本血液学会学術集会 (2013. 10. 11-13, 札幌, 澤田賢一)
- 51) 宮川義隆, 勝谷慎也, 矢野尊啓, 野村昌作, 西脇嘉一, 富山佳昭, 東原正明, 安藤潔, 西川政勝, 尾崎勝俊, 菊地佳代子, 金倉讓, 藤村欣吾, 池田康夫, 岡本真一郎: 慢性型特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブのR-ITP医師主導治験. 第75回日本血液学会学術集会 (2013. 10. 11-13, 札幌, 澤田賢一)

52) Yamaguchi M, KFujimura K, Kanegane H, Toga H, Okamura N: Molecular characterization of mutated SBDS gene products. 第75回日本血液学会学術集会 (2013.10.11-13, 札幌, 澤田賢一)

#### 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

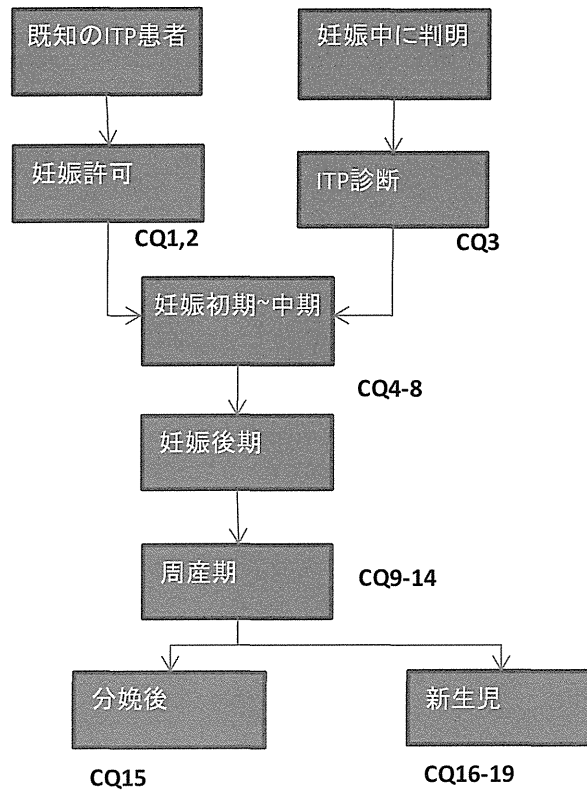
3. その他

なし

表. 妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド作成委員会名簿

専門分野	委員名 (所属)
血液内科	宮川義隆 (埼玉医大)、柏木浩和 (阪大)、高蓋寿朗 (呉医療センター・中国がんセンター)、藤村欣吾 (安田女子大)、桑名正隆 (慶大)、倉田義之 (四天王寺大)、村田満 (慶大)、富山佳昭 (阪大)
小児科	今泉益栄 (宮城県立こども病院)、高橋幸博 (奈良医大)、松原康策 (西神戸医療セ)
産科	小林隆夫 (浜松医療センター)、木村正 (阪大)、安達知子 (愛育病院)、渡辺尚 (自治医科大学)
産科麻酔科	照井克生 (埼玉医大)

Clinical Questionのフローチャート



- CQ1 妊娠前のITP患者に妊娠を許可する基準はあるか？  
 CQ2 妊娠を希望するITP患者に脾臓摘出術を勧めるか？
- CQ3 妊婦の血小板減少症の鑑別のために行うべき検査は何か？
- CQ4 妊娠中の血小板数の目標値は？  
 CQ5 妊娠中の治療法は？  
 CQ6 ヘリコバクター・ピロリ菌陽性患者に対する除菌療法の安全性と施行時期  
 CQ7 妊娠中のトロンボポエチン受容体作動薬の使用は可能か？  
 CQ8 妊娠中における脾臓摘出術の適応
- CQ9 分娩時期をどのように計画するか？  
 CQ10 分娩時の血小板数の目標値は？また治療方法は？  
 CQ11 静脈血栓塞栓症(VTE)予防を行うべきか？  
 CQ12 分娩様式はどのように選択するか？  
 CQ13 分娩時の麻酔はどのように選択するか？  
 CQ14 帝王切開時にはどのような点に注意すべきか？
- CQ15 ITP治療中の患者に授乳は可能か？
- CQ16 新生児の出血のリスクは？また分娩前に児の血小板数を予測する方法はあるか？  
 CQ17 胎児血小板数を測定すべきか？  
 CQ18 出生した児の評価はどのようにするのか？  
 CQ19 新生児の血小板減少の治療法は？

平成 23-25 年度 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 慶應義塾大学保健管理センター 准教授  
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 埼玉医科大学医学部 総合診療内科 教授  
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

本邦の TMA（微小血管障害症）の症例集積を継続し、2013 年 12 月末で総数が 1251 例となった。その中から先天性 TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）である USS（Upshaw-Schulman 症候群）を 52 例発見し、49 例で遺伝子解析を実施した。その結果、日本国内で発見した遺伝子異常の部位は、海外のものとは全く異なることを明らかにした。さらに、臨床症状との対比から、成人になり症状が明らかになる成人発症型の遺伝子異常などについて報告した。一方で、従来日本国内では全く解析されてこなかった aHUS（非典型性溶血性尿毒症症候群）をこのデータベースより 77 例発見し、日本国内で最も多い異常分子は、補体 C3 であることを明らかにした。さらに、後天性 TTP で血漿交換中にインヒビターが上昇する inhibitor boosting が、ADAMTS13 活性著減例の 42% で認めることを報告した。この inhibitor boosting 症例などの難治例では、CD20 に対するモノクローナル抗体リツキシマブが非常に有効であることが海外で報告されている。日本国内でも、2014 年 1 月より医師主導治験が開始されているが、当グループが協力し、早期の保険適用の取得を目指している。また、日本独自の TTP 診断基準案を作成し、海外との整合性を確認している。そのために、ADAMTS13 活性測定を保険適用とする必要があるため、準備を進めている。

### 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。

### B. 研究方法

平成 23-25 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) TTP の診断基準の作成
- 4) Upshaw-Schulman 症候群 (USS) の妊娠時の管理方法の検討

個別には以下の研究を行った。

分担研究者

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 の診断ガイドラインの作成
- 3) 後天性 TTP の inhibitor boosting の解析
- 4) 造血幹細胞移植後 TMA の病態解析

和田英夫

- 1) 三重県内における TMA 症例の調査・研究の継続
- 2) 三重大学の非典型 HUS の病態解析

小亀浩市（宮田敏行）

- 1) ADAMTS13-P475S 変異体の構造と機能に関する解析
- 2) Upshaw-Schulman 症候群 (USS) 患者の遺伝子解析の改良
- 3) USS 患者の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

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) 本邦 TMA 1251 例のデータベース（表 1）

2013 年 12 月までに日本国内の医療機関から ADAMTS13 解析を依頼された微小血管障害症 (TMA) 症例は 1251 例となった。詳細は表 1 に示すが、家族性や小児期から再発性であることなど先天性が疑われる症例が 129 例存在した。この中か

ら ADAMTS13 活性が遺伝的に著減する Upshaw-Schulman 症候群 (USS) を 52 例、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断基準に合致する症例を 77 例同定した。最近、aHUS の約半数に補体調節因子の異常が発見されている。後天性 TMA は 1045 例であり、基礎疾患の存在しない特発性が 507 例、様々な基礎疾患に伴って発症する二次性が 615 例であった。二次性で最も症例数が多いのが、膠原病に合併する TMA (n=280) であった。後天性特発性 TTP 383 例の中で、ADAMTS13 活性が自己抗体 (インヒビター) の存在で著減する症例は 289 例 (75.5%) であった。

#### 2) TTP の診断基準の作成

添付資料の TTP 診断基準案を作成した。この診断基準について国際的な基準との整合性を保つため、英国の TTP 診断基準作成責任者 Scully 先生を日本にお招きし、当研究班の診断基準作成委員会と意見交換を行った。今後、この診断基準について修正を行い、日本血液学会に提出して承認後に、公表する予定である。

#### 3) Upshaw-Schulman 症候群 (USS) の遺伝子解析と genotype-phenotype 解析

現在までに 46 家系 52 例の USS を日本国内で発見し、49 例について *ADAMTS13* 遺伝子解析を実施した。そのうち、9 例がホモ接合体変異、40 例が複合ヘテロ接合体変異であった。これらの日本国内の症例で発見した *ADAMTS13* 遺伝子変異は、欧米のものとは全く異なることを明らかにした。また、典型的な USS と考えられる交換輸血を必要とするような新生児重

症黄疸を認める症例は、わずか 20 例 (38%) であることを確認した。これらの小児期に診断される早期発症型とそれ以外の成人になって発症する成人発症型を認めた。成人発症型は、妊娠時に発症する症例が多いが、63 歳で TTP を初めて発症し、77 歳で USS と診断した男性症例も経験した。このような臨床症状と *ADAMTS13* 遺伝子異常との関連について解析し、論文報告した。

#### 4) USS 患者の妊娠時の管理

我々のデータベースの中で、USS 患者 15 例で 26 回の妊娠を経験した。そのうち、12 例が初回妊娠時に TTP 発作で USS と診断されている。これら 12 例で計 20 回の妊娠を認め、そのうち 11 例の胎児が死亡し、母体死亡も 1 例認めている。以上のように USS 診断前の妊娠は母児ともに危険である。しかし、最近では診断後に新鮮凍結血漿 (FFP) を定期的に補充し、妊娠後期に投与間隔を短くし、投与量を増やすことで、分娩管理に成功した症例を 4 回経験している。

#### 5) 後天性 TTP における inhibitor boosting

後天性 TTP における治療の第一選択は血漿交換であるが、それに不応、もしくは早期に再発する症例が存在する。このような血漿交換不応例の中に、血漿交換治療中に *ADAMTS13* インヒビターが急上昇している症例が存在し、我々は inhibitor boosting と呼んでいる。我々の集計では、*ADAMTS13* 著減例の 42% に inhibitor boosting を認め、治療前のイ

ンヒビター力価が高い方が、boosting 症例の多い傾向があることを明らかにした。

#### 6) 難治性、再発性 TTP に対するリツキシマブの医師主導治験の開始

TTP に対するリツキシマブの保険適用取得のため、新たに厚生労働科学研究班を組織し、2016 年 1 月より医師主導治験を開始予定である。この治験は、本研究班のメンバーが主体となり、現在まで本研究班で蓄積してきた成果を基に実施する。

#### D. 考察

TMA サブグループの主たる活動として、全国の医療機関から *ADAMTS13* 解析を通じて TMA 症例の集積を行った。この中から、USS 症例を発見し、遺伝子解析で確定診断を行い、適切な治療方針を確立して、予後の改善に貢献した。症例の集積により、genotype と phenotype の関連が明らかになっているが、今後重要な問題が USS の妊娠管理である。まず、妊娠前に USS 診断を確定することが必要であり、小児科医への啓蒙をさらに進める必要がある。次に、USS と診断された症例の妊娠管理については、現在までに計画的に 4 例の出産に成功している。現在も 1 例妊娠中であり、FFP の至適投与量、投与間隔について情報が集積されつつある。今後、遺伝子組換え *ADAMTS13* 製剤の治験が開始される予定であり選択肢が増えるため、USS 患者の妊娠管理のガイドライン作成が必要であると考えている。

先天性の中から aHUS 症例を 77 例発見した。この中から、まず溶血アッセイなどの蛋白質レベルの解析を行ってスクリ

ーニングを行い、その後 H 因子、I 因子、補体 C3 などの補体調節因子の遺伝子解析を実施し、確定診断を行っている。現在までに 45 例の遺伝子解析を行い、最も症例数の多いのが、遺伝子異常は C3 であった (18 例、40%)。一方、海外で最も多いとされている H 因子の異常はわずか 3 例 (45%) に過ぎなかった。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保険適用となり、我々の診断手法が治療選択の重要な判断材料となっている。国内の aHUS 診断基準によれば、多くの症例が aHUS と診断されるが、エクリズマブは非常に高価な薬剤であり、診断基準に合致する全例にエクリズマブを使用すれば、医療経済的に問題がある。aHUS の治療選択のためにも、我々の診断手法を継続する必要がある。

TTP 症例のインヒビターに関して、ADAMTS13 著減例の 42% に boosting を認めることを明らかにした。この現象は、インヒビター力価が高い方が発生する頻度が高い傾向があることを発見したが、なぜ boosting が起こるのか不明である。さらに、インヒビターの ADAMTS13 分子の認識部位についての解析は進歩したが、発症機序については全く不明であり、今後解析を進めたい。また、Inhibitor boosting の治療法については、リツキシマブが有効であることが明らかであり、2014 年 1 月から開始される医師主導治験をサポートして、早期に保険適用の取得を目指したい。

最後に、TTP の診断基準案はすでに作成し、研究班内でのコンセンサスは得られた。現在、海外との整合性を確認して

いるが、今後日本血液学会に提出し、早期に公表したい。そのためには、ADAMTS13 検査の保険償還されることが必要であり、リツキシマブとともに保険適用取得が必要である。

## E. 結論

日本国内の多くの TMA 症例を集積し、USS、aHUS、後天性 TTP など個々のカテゴリーの解析を実施した。また、日本独自の TTP 診断基準案を作成し、公表を目指している。今後、さらに発展させ TTP 治療指針を作成予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 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,