

挙げられる。実際、変異体では、新たな acceptor splice site や silencer motifs が生じることが *in silico* 解析にて予測された。さらに、この置換が病因となり得るもう一つの可能性として、codon usage の影響が考えられた。第 VIII 因子 Leu40 が野生型である CTC のコドンは、ロイシンがコードされる 6 種類のコドンのうち、ヒトにおいては 2 番目に使用頻度が高い。これに対して変異体の CTA では最も使用頻度が低くなる。したがって、置換による翻訳効率が大幅な低下が、第 VIII 因子タンパク質が十分に産生できない状態を引き起こす可能性が示唆される。患者のフェノタイプが非常に軽症であり、約 20% の第 VIII 因子タンパク質が患者の血液中に存在しているということは、これらの推測と合致しているように考えられる。今後、発現実験によりこの 1 塩基置換の病因としての可能性を解析することを予定しており、新たな血友病発生メカニズムの発見に繋がる可能性がある。

3 病因遺伝子変異とインヒビター発生に関する解析

一般にインヒビター発生リスクは、*F8* の病因遺伝子変異のタイプによって異なることが欧米と中心とした検討から報告されて来ている。しかし、わが国における本格的な検討はこれまでなされていなかった。そこで、我々がこれまでに行った 241 例の病因遺伝子解析結果を、インヒビター発生情報とリンクさせて、その関連について検討した。

これまでの欧米での解析において、ヌル変異はインヒビター発生の高リスクであることが報告されているが、日本人での解析結果からも、このことが確認され、欠失、特に大規模欠失は非常に高リスクであることが確認された。しかし、典型的なヌル変異である逆位は、それほど高リスクではなかった。近年、逆位では、血中には第 VIII 因子タンパク質は確認できないが、細胞内には第 VIII 因子様のタンパク質が発現しており、免疫寛容が誘導されているのではな

いかとの報告がなされた。我々も、血液細胞中に *F8* mRNA の存在を確認した。したがって逆位がヌル変異でありながらそれほど高リスクとされないひとつの要因は、細胞内における第 VIII 因子様タンパク質の発現による免疫寛容があるのではないかと考察された。

非重症型患者でインヒビターを発生した患者の解析では、患者から検出される病因変異は多様であることが確認された。またその変異は、欧州での研究(INSIGHT study)から報告された 19 種類のミスセンス変異とも異なっていた。非重症型の病因変異とインヒビター発生については、さらなるデータの蓄積と検討が必要である。

インヒビター発生には様々な要因が考えられているが、少なくとも現時点においては、病因遺伝子変異の関与は明らかである。できるだけ早期の遺伝子解析が有効なインヒビター対策に成り得るのではないかと。

4. NGS での *F8* 解析

F8 は非常に大きな遺伝子であり、その大半がイントロンによって占められている。近年、イントロン深部から病因と考えられる変異が報告されて来ている。実際我々もイントロン 9 内と 10 内の深部から、それぞれ c.1443+602A>G、c.1537+325A>G を病因変異として同定している。したがって血友病 A の病因を漏れなく検出するには、イントロンも含めた *F8* 全体を網羅的に解析する必要がある。またイントロン内には、病態に関与するような情報が存在する可能性もある。そこで PCR アンプリコンシーケンスによる NGS 解析の導入を試みた。我々の設計・施行した条件での NGS 解析は、全体としては良好な結果が得られ、NGS が *F8* の網羅的な解析に非常に有効であることが確認できた。特に、点変異の検出には非常に有効であった。しかしながら、イントロン 22 内に低カバレッジの領域があることが確認された。検討の結果、この領域の GC 含量は約 70% と非常に高く、これが低カバレッジに原因となっていると考えられ

た。この領域はイントロン 22 の起点となる部分でもあり、十分なカバレッジが得られることが望ましい。さらに、今回我々が用いた解析ソフトでは、一部の欠失が正確に検出できず、また構造変異もうまく検出できないことが確認された。別の解析ソフトの適用を検討する必要がある。

NGS 解析を行っても、明らかに病因と判断できる変異が検出できない症例が 3 例存在した。しかし、これら 3 例はいずれもイントロンの深部に、意義が不明な塩基置換を 1 ないし 2 か所有していた。同様の塩基置換は、既に病因が同定されている他の 12 名からも計 20 か所検出された。これらの置換は非常に興味深く、その意義や特徴について検討していく必要がある。

また NGS を用いることにより、*F8* 解析が多検体同時に、しかも安価にできることも確認できた。このことから、NGS 解析を病因変異解析のスクリーニングとして用いることも検討する価値があるのではないだろうか。

E. 結論

日本人血友病 A 患者の *F8* を対象とし病因遺伝子変異の解析を行った。得られた結果は、これまでの解析で確認されてきた“多様性”が再認識させられるものであった。特に今期は、これまで本邦では報告のなかったイントロン 1 に起因する逆位が同定されたことは重要で、これによってますます多様性が広がった。

インヒビター発生に関しては重症型を引き起こす変異が高リスクであることが本邦でも確認できた。しかし、さらなる知見が得られる可能性があり、特に中等症・軽症での知見が乏しいことから継続した解析が必要である。

今期検出された同義的変異(c.120C>A; p.(L40=))は病因である可能性が高く、新たな血友病 A 発症メカニズムの解明に繋がる知見として注目される。

NGS を *F8* の解析に応用することに成功した。

NGS 解析は *F8* 解析に非常に効果的であり、多くの興味深い知見が得られ、今後、さらなる成果が期待できる。

F8 解析は血友病診療の発展と充実には必要不可欠であり、今後も継続的な解析が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Inaba H, Koyama T, Shinozawa K, Amano K, Fukutake K. Identification and characterization of an adenine to guanine transition within intron 10 of the factor VIII gene as a causative mutation in a patient with mild haemophilia A. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1):100-5. doi:

10.1111/j.1365-2516.2012.02906.x. Epub 2012 Jul 9.

② Inaba H, Shinozawa K, Seita I, Otaki M, Suzuki T, Hagiwara T, Amano K, Fukutake K. Genotypic and phenotypic features of Japanese patients with mild to moderate hemophilia A. *Int J Hematol*. 2013 Jun;97(6):758-64. doi: 10.1007/s12185-013-1341-9. Epub 2013 Apr 27.

2. 学会発表

① 稲葉 浩、篠澤圭子、天野景裕、福武勝幸 血友病 A の病因遺伝子変異はイントロンの深部にも隠れている 第 34 回日本血栓止血学会学術集会 2012 年 6 月 東京

② 鈴木隆史、天野景裕、清田育男、村松崇、稲葉 浩、福武勝幸 重症型血友病 A の成人患者に発生した高力価インヒビターに対する免疫寛容導入療法 第 34 回日本血栓止血学会学術集会 2012 年 6 月 東京

③ 篠澤圭子、鈴木隆史、天野景裕、萩原剛、稲葉 浩、田中朝志、福武勝幸 重症型先天性血液凝固第 V 因子欠乏症の血小板 FV のトロンビン生成 第 34 回日本血栓止血学会学術集会 2012 年 6 月 東京

④ 天野景裕、近澤悠志、篠澤圭子、村松崇、清田育男、大瀧 学、尾形享一、萩原 剛、鈴木隆史、稲葉 浩、福武 勝幸 血友病 A インヒビターの免疫寛容療法に活性型第 VII 因子製剤定期投与併用で出血頻度が低下した 1 例 第 34 回日本血栓止血学会学術集会 2012 年 6 月 東京

⑤ 稲葉 浩、篠澤圭子、大瀧 学、天野景裕、福武勝幸 血友病 A 患者の第 VIII 因子遺伝子イントロン 16 内で検出された LINE-1 挿入変異 第 74 回日本血液学会学術集会 2012 年 10 月 京都市

⑥ Keiko Shinozawa、Hiroshi Inaba、Manabu Otaki、Takeshi Hagiwara、Takashi Suzuki、Kagehiro Amano、Katsuyuki Fukutake Genetic analysis of antithrombin deficient patients with deep vein thrombosis. 第 74 回日本血液学会学術集会 2012 年 10 月 京都市

⑦ 近澤悠志、篠澤圭子、天野景裕、清田育男、大瀧 学、尾形享一、萩原 剛、鈴木隆史、稲葉 浩、福武勝幸 血友病 B 患者で同定した 3 つの遺伝子変異 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会 2012 年 11 月 京都市

⑧ 大瀧 学、篠澤圭子、近澤悠志、清田育男、稲葉 浩、天野景裕、福武勝幸 新たに第 XI 因子欠乏症の合併が診断された軽症型血友病 A の一例 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会 2012 年 11 月 京都市

⑨ 稲葉 浩、篠澤圭子、鈴木隆史、清田育男、大瀧 学、萩原 剛、天野景裕、福武勝幸 重症型血友病 A を引き起こす遺伝子変異の特徴 第 35 回日本血栓止血学会学術集会 2013 年 5 月 山形

⑩ Yushi Chikasawa, Keiko Shinozawa, Kagehiro Amano, Kyoichi Ogata, Takeshi Hagiwara, Takashi Suzuki, Hiroshi Inaba, Katsuyuki Fukutake. Novel homozygous mutation Met362Thr identified as a cause of

cross-reacting material reduced factor X deficiency in Japanese brother patients. XXIV congress of the international society on thrombosis and haemostasis June 29-July 4 Amsterdam Netherlands.

⑪ Hiroshi Inaba, Keiko Shinozawa, Manabu Otaki, Takeshi Hagiwara, Kagehiro Amano, Katsuyuki Fukutake. Identification and characterization of an L1 insertion in intron 16 of F8 in a patient with hemophilia A. XXIV congress of the international society on thrombosis and haemostasis June 29-July 4 Amsterdam Netherlands.

⑫ Manabu Otaki, Keiko Shinozawa, Hiroshi Inaba, Yushi Chikasawa, Ikuo Seita, Kagehiro Amano, Katsuyuki Fukutake. A newly diagnosed with congenital factor XI deficiency in a mild hemophilia A patient by gene analysis. XXIV congress of the international society on thrombosis and haemostasis June 29-July 4 Amsterdam Netherlands.

⑬ Keiko Shinozawa, Hiroshi Inaba, Takeshi Hagiwara, Manabu Otaki, Takashi Suzuki, Kagehiro Amano, Fukutake Katsuyuki. Sixteen different mutations in the SERPINC1 gene with antithrombin deficiency causing venous thrombosis. XXIV congress of the international society on thrombosis and haemostasis June 29-July 4 Amsterdam Netherlands.

⑭ 村松 崇、稲葉 浩、篠澤圭子、近澤悠志、備後真登、清田育男、大瀧 学、尾形享一、萩原 剛、鈴木隆史、天野景裕、福武勝幸 遺伝子解析によって確定診断に至った軽症血友病 A 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会 2013 年 11 月 神戸市

⑮ 篠澤圭子、天野景裕、萩原 剛、鈴木隆史、稲葉 浩、福武勝幸 遺伝子解析による血友病の保因者診断の検査システムの構築への取り組み 第 60 回日本臨床検査医学会学術

集会 2013年11月 神戸市

⑯ 稲葉 浩、篠澤圭子、鈴木隆史、大瀧 学、清田育男、四本美保子、近澤悠志、村松 崇、備後真登、丹羽一貴、萩原 剛、山元泰之、天野景裕、福武勝幸 非重症型血友病Aを引き起こす遺伝子変異の特徴 第36回日本血栓止血学会 2014年5月 大阪

⑰ 鈴木隆史、稲葉 浩、村松 崇、清田育男、近澤悠志、備後真登、丹羽一貴、四本美保子、大瀧 学、萩原 剛、篠澤圭子、天野景裕、福武勝幸 DDAVP が無効であった中等症型血友病Aの解析 第36回日本血栓止血学会 2014年5月 大阪

⑱ 村松 崇、稲葉 浩、篠澤圭子、萩原 剛、鈴木隆史、天野景裕、福武勝幸 ポリリン酸の血液凝固に与える影響 第36回日本血栓止血学会 2014年5月 大阪

⑲ 篠澤圭子、近澤悠志、天野景裕、備後真登、萩原 剛、鈴木隆史、稲葉 浩、福武勝幸 第X因子CRM-reduced分子異常症をおこしたFX Met362Thr変異の特徴 第36回日本血栓止血学会 2014年5月 大阪

⑳ Keiko Shinozawa, Kagehiro Amano, Takeshi Hagiwara, Takashi Suzuki, Hiroshi Inaba, Katsuyuki Fukutake A total management system of carrier diagnosis for hemophilia using gene analysis: results of 24 individuals in 15 Japanese families with hemophilia. The World Federation of Hemophilia (WFH) 2014 World Congress May 11-15, Melbourne, Australia

㉑ Hiroshi Inaba, Keiko Shinozawa, Kagehiro Amano, Katsuyuki Fukutake Application of next-generation sequencing to the etiological mutation analysis of hemophilia A 第76回日本血液学会 2014年11月 大阪

㉒ 稲葉 浩、篠澤圭子、萩原 剛、鈴木隆史、天野景裕、福武勝幸 血友病Aの病因遺伝子解析に対する次世代シーケンシング応用の試み 第61回日本臨床検査医学会

2014年11月 福岡

㉓ 篠澤圭子、天野景裕、備後真登、村松崇、清田育男、萩原 剛、鈴木隆史、稲葉 浩、福武勝幸 遺伝子解析による血友病の保因者診断で同定した病因遺伝子変異 第61回日本臨床検査医学会 2014年11月 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生労働省研究費補助金（エイズ対策研究事業）
総合（分担）研究報告書（H24年度～H26年度）
血友病患者の手術適応に関する研究

研究分担者 竹谷 英之 東京大学医科学研究所 附属病院 関節外科 講師
研究協力者 鯉渕 智彦 東京大学医科学研究所 附属病院 感染免疫内科 講師
研究協力者 廣瀬 旬 東京大学医科学研究所 附属病院 関節外科 特任助教

研究要旨：血友病は関節内出血による関節破壊とその後の退行性変性により、人工関節置換術を必要とする成人患者は多い。しかし通常患者とは違い、手術を行うにあたって様々な特徴的な問題点がある。血友病に特徴的な合併症である、C型肝炎ウイルス（HCV）やヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染症は、手術を行う際の問題として最も懸念されるものである。特に血友病患者のHCV感染症は、初期感染からの20年以上の時間が経過しているため、感染症よりも肝硬変や肝がんの発症といった問題になっている。この問題にHIV感染による免疫不全も加わっているため、整形外科の手術適応基準のみで整形外科治療を行うことは難しく、内科的にも手術適応基準が必要である。本研究では血友病患者のHIVとHCVの術前の状態と術後合併症の関係について127件の手術を対象に検討した結果、HIV感染状況よりもHCV感染による肝機能障害が術後合併症に大きな影響を与えること、欠損因子に対する抗体（インヒビター）を保有する患者で感染などの合併症が高率に起こることなどを127手術の分析結果として報告した。その後も継続して手術結果を蓄積し、より信頼性のある検討を行う予定である。

次に、血友病では血液製剤の開発や投与方法の工夫によって、その止血方法は確立されつつある。その一方、凝固管理が十分に行えるようになったことで、今まであまり問題視されていなかった術後深部静脈血栓症（DVT）の発生が問題視されている。この問題を検討するだけの十分な資料はなく、今後の重要な検討課題となった。DVTの危険性の高いとされる人工膝関節置換術を行った自験例36例46膝において、術前術後のDVT関連の検査結果を解析したが、無症候性も含めて一例もDVTの発生を認めなかった。そこで今後は前方視的に調査を行い、その発生率や危険因子を検討していきたい。

A:研究目的

血友病患者に対する手術治療は止血管理方法が確立されていなかったために、以前はごく限られていた施設で行われていた。しかし血液製剤の改善と投与方法の工夫により、止血管理は確立されつつあり、多くの施設で手術が行える時代になってきた。このように十分な凝固管理が行えるようになったことで、

今まで問題視されていなかった術後の深部静脈血栓症（DVT）の発生リスクに関して関心が高まってきている。またその一方で、血液製剤による不幸なウイルス感染は25年以上経過して、肝硬変や肝がんの原因として、問題となっている。実際に平成24年の血液凝固異常症全国調査報告によれば、年間死亡例のうち非HIV非感染血友病患者の死因の50%が、

HCV 感染が原因と考えられる重篤な肝疾患である。また成人血友病患者の高齢化（加齢）による退行性変性が血友病性関節症に影響し、より重篤な関節機能障害になっていくために、手術適応となる患者が増加している。したがって血友病患者に対して整形外科手術を行っていくためには、このように特徴的な問題に対する対策を確立する必要がある。これは、人工関節置換術だけでなく、その他のさまざまな血友病に関連する観血的治療の適応を今後考慮する際にも、重要である。そこで当院で整形外科的手術治療を受ける血友病患者の全身状態と術後の経過を基に、血友病患者の観血的治療の際の問題点を解析し適応基準や対策を作成し、さらに手術の妥当性を確認することが目的である。

B:研究方法

B-1:人工関節置換術後の DVT 発生

2008 年から 2013 年までに行われた人工関節置換術は 41 例 52 関節で、このうち凝固因子製剤に対する抗体（インヒビター）を有する 5 例 6 関節を除く 36 例 46 関節を対象とした。DVT に関する評価項目として、その発生に影響を与えると考えられている以下の項目について調査した。患者情報として、年齢、BMI、既往歴、合併疾患そして内服薬を調査した。周術期の検査としては、下肢超音波検査、凝固因子活性の動向、D-dimer そして FDP を術前と周術期に調査した。なお DVT 予防として、以下のことを対象患者全例に行った。術中・周術期の foot pump を利用した物理的 DVT 予防、術中タンニケットを使用しない、早期離床、適切な凝固因子活性の維持である。

B-2:ウイルス感染症合併患者の手術適応

2013 年に報告した 81 例 127 手術（2006 年

から 2012 年 6 月まで）の HCV と HIV 感染症の手術に対する影響について関する調査結果を踏まえ、2 同様な術前検査と術後評価（以下参照）を行いながら、012 年 7 月以降も手術症例を蓄積している。術前検査項目として診断、術式、インヒビターの有無、ウイルス感染（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、CD4 細胞数、HCV-Viral Load (VL)、HIV-VL)、術前の感染、採血検査（GOT, GPT, ALP, TP, ALB, PLT、ヒアルロン酸、AFP）、画像検査（腹水、脾腫）そして Child 分類を評価した。また術後の合併症として、術後感染、創部皮膚癒合不全、生命予後、血栓症そして日和見感染を調査した。

C:結果

C-1:人工関節置換術後の DVT 発生

対象患者の年齢は 22 歳から 69 歳、平均 44.7 歳で、危険因子とされる 65 歳以上の症例は 1 例のみであった。BMI に関しては 17.6 から 28.7、平均 21.6 であった。やせ型 (<18.5) は 3 件、肥満型 (25.0 ≤ <30.0) も 3 件でその他 40 件は標準であった。DVT の既往歴や潰瘍性大腸炎の合併など DVT 発生リスクを上昇させるとされている疾患の合併や既往を持つものは 1 件もなかった。悪影響を与える内服薬としてステロイドがあげられるが、内服している症例はなかった。一方、DVT の発生を抑制する可能性がある消炎鎮痛剤について、術前一か月と術後一か月で内服状況について調査した。術前では日常的な内服例は 6 例、必要時内服例は 1 例そして未使用例は 39 例であった。術後はそれぞれ、17 例、16 例、13 例であった。下肢超音波検査は大腿部と下腿部の血栓の有無、静脈の怒張など精査を目的に術前 1 週間以内と術後 3 日目に行われた。術

前のみ検査が行われたのは、13件、術前・術後とも検査を行ったのは25件、検査が行われなかったのは8件であった。行われたすべての検査で、DVT発生を示唆する所見は認めなかった。FDPとD-dimerの周術期の平均値の動向は、手術直後にピークを示し、翌日から減少し術後7日目には大きく改善したが、その後の変化は少なく、術後2週では術前までは回復しなかった (in press)。

C-2: ウイルス感染合併患者の手術適応

血友病A97手術、血友病B28手術、その他の凝固因子異常2手術であった。欠損因子に対する抗体(インヒビター)を有していた症例の手術は18手術であった。術式は、人工関節置換術は81手術、関節鏡視下滑膜切除術は15手術、その他の手術は24手術であった。手術時平均年齢は39.03歳(13歳から60歳)であった。ウイルス感染に関しては、HCV抗体が陽性であったのは113手術(96.8%)でこのうちHCV-RNAが検出されたのは37手術、検出されなかったのは62手術であった。一方HIV抗体が陽性であったのは42手術(33.3%)で、このうち1手術だけがHCV抗体陰性で、残りの41手術はHCV/HIV重複感染手術症例であった。HCV感染もHIV感染もなかったのは12手術(9.5%)であった。術前の感染は4件に認めた。このような手術症例において、術前評価と合併症との関連について検討した。

術後感染(4件)を有意に合併したのは、インヒビターを保有した患者に手術を行った場合($p < 0.05$, Odds: 6.13)と術前に感染があった場合($p < 0.0001$, Odds: 56.0)であった。術後感染皮膚癒合不全(4件)との間に有意な関係を示す術前の評価項目はなかった。生命予後(死亡例4例)に関しては、

ALP高値例($p < 0.05$, Odds: 9.13)、TP低下例($p < 0.005$, Odds: 11.63)、血小板低下例($p < 0.05$, Odds: 7.75)、AFP高値例($p < 0.05$, Odds: 7.25)、腹水($p < 0.0001$, Odds: 2)、Child分類C例($p < 0.0001$, Odds: 11.83)であった。そして血栓症や日和見感染は認めなかった。

D: 考察

D-1: 人工関節置換術後のDVT発生

従来DVTに関する臨床報告によれば、より的確なDVT評価には、術後7~10日頃での造影CTや静脈造影による評価が適切とされる。したがって、このretrospective調査における主な問題点は、術後下肢エコーの施行時期が早いことと、検査方法(エコーのみ)が上げられる。そこで2015年からprospective研究として、術後1週目での造影CTを追加した形の調査を開始した。

D-2: ウイルス感染合併患者の手術適応

2013年に報告した結果から、手術に対する影響は特に慢性C型肝炎や肝硬変となった患者において、生命予後を脅かす危険性が高いこと、凝固因子に対する抗体(インヒビター)を有する患者で感染率が高いことが示された。但し今回手術を行ったHIV感染者の中に、CD4細胞数が50以下の症例は含まれておらず、術前CD4細胞数の影響については言及できなかった。また肝硬変に関しても、Child分類のCにおいては、関節手術は禁忌と考えられるが、Child分類のBにおいては、関節手術の適応をより詳細に評価する必要があると考えられた。

そこで2012年7月以降も手術を行い、2014年末現在175件の手術成績を蓄積した。しか

し、CD4 細胞数が 50 以下手術症例はなく、Child 分類 B に該当する手術も少ないため、現時点での解析は困難と思われる。今後 200 例以上での解析を目指し、手術症例の蓄積を行っていく予定である。

E:結論

このように血友病において整形外科的機能再建手術を行う場合、様々な問題が未解決である。特に DVT や HCV 感染症は重要な問題になってきている。また血友病患者の高齢化に伴い、一般的な糖尿病や高血圧症などの内科的疾患の罹患率も高率になることが予想される。そのためより詳細な術前評価と手術への影響について、症例を重ね調査していく必要がある。

F:研究発表

1.論文発表

Shimada, K. Takedani, H., Inoue, K, Yamasaki, K. "Arthroscopic synovectomy of the elbow covered with rFVIIa in a haemophilia B juvenile with inhibitor." Haemophilia 2012 18(6): e414-416.

Hirose, J, Takedani, H, Koibuchi, T. "The risk of elective orthopaedic surgery for haemophilia patients: Japanese single-centre experience." Haemophilia 2013. 19(6): 951-955.

Nagao, A. Hanabusa, H, Takedani, H. "Continuous infusion of rFVIIa during

surgery in a FVII-deficient patient: a case report from Japan." Haemophilia 2014 20(1): e110-112.

Goto, M. Takedani, H. Haga, N. Kubota, M. Ishiyama, M. Ito, S. Nitta, O. "Self-monitoring has potential for home exercise programmes in patients with haemophilia." Haemophilia 2014, 20(2): e121-127.

Shimokawa, A. and Takedani, H "Rehabilitation improved walking ability for three haemophilia patients with inhibitors." Haemophilia 2014 20(3): e222-224.

G:知的所有権の取得状況

なし

血液凝固異常症の QOL に関する研究

研究分担者：瀧 正志（聖マリアンナ医科大学小児科学教授 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科部長）

研究協力者：血液凝固異常症 QOL 調査委員（五十音順）

大平勝美（はばたき福祉事業団）、小野織江（産業医科大学血友病センター）、小島賢一（荻窪病院血液科臨床心理士）、白幡 聡（北九州八幡東病院）、竹谷英之（東京大学医科学研究所附属病院関節外科）、立浪 忍（聖マリアンナ医科大学医学統計学）、長江千愛（聖マリアンナ医科大学小児科）、仁科 豊（仁科・深道法律事務所）、牧野健一郎（相生リハビリテーションクリニック）、松本剛史（三重大学医学部附属病院輸血部）、村上由則（宮城教育大学・岩手ヘモヒリー友の会）、森戸克則（むさしの会・つつじの会）、吉川喜美枝（聖マリアンナ医科大学病院看護部）、和田育子（荻窪病院看護部）

研究要旨

平成 24 年度から 26 年度の 3 年間に行った血液凝固異常症の QOL に関する研究は、全国規模の多数の血友病などの血液凝固異常症を対象とした SF-36 による本邦初の調査であり、現時点における血液凝固異常症患者の健康関連 QOL の実態について SF-36 を用いて数値化できたことは極めて大きな価値を有するものと考えられる。病型、重症度、出血、関節障害、HIV 感染、HCV 感染などの影響を検討した。血友病患者については各国との比較、他の慢性疾患との比較検討を行った。また、SF-36 の調査対象とならない小児に関しても、別途調査票を委員会で作成し、健常男子との比較調査を行った。今回得られた結果を基に、今後の新しい治療薬や治療法が健康関連 QOL をどのように改善させていくかを今後継続的に調査し、血液凝固異常症患者の健康関連 QOL の向上に貢献していくことは極めて重要である。詳細は、「血液凝固異常症の QOL に関する研究 平成 25 年度調査報告書」および「血液凝固異常症の QOL に関する研究 平成 26 年度調査報告書」に記載した。

A. 研究目的

血友病等の血液凝固異常症は出血および出血の後遺症のみならず、非加熱製剤に因る HIV 感染、肝疾患（肝硬変、肝癌）など身体的な問題や社会的偏見・差別などの社会的にも解決されるべき多くの課題が残されていることが、平成 23 年度までに私たち

が行った血液凝固異常症の QOL 調査で明らかになった。

そこで、平成 24 年度から 26 年度の 3 年間に血液凝固異常症の QOL に関する研究として、血友病等の血液凝固異常症の健康関連 QOL を国際的に定量化された SF-36

を用い、本邦の血液凝固異常症の QOL を評価した。病型、重症度、出血、関節障害、HIV 感染、HCV 感染などの影響を検討し、血友病患者については各国との比較、他の慢性疾患との比較検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象と方法

全国の血液凝固異常症患者を対象とした。調査方法はアンケート形式で、血液凝固異常症全国調査で構築されたネットワークもとにした全国の医療施設の担当医および協力が得られた全国の患者組織を介し患者および保護者に配布し、記入された調査用紙を料金後納郵便として匿名で事務局に直接返送してもらった。

2) 調査項目

(対象と方法)

血液凝固異常症全国調査で構築されたネットワークをもとに全国の医療施設の担当医、患者会などの患者組織を介し患者および保護者に配布し、記入された調査用紙を料金後納郵便として匿名で事務局に直接返送してもらった。調査用紙の回収と整理は聖マリアンナ医科大学小児科で、集計および解析は同大学医学統計学分野および附属研究施設で行った。SF-36 の調査票に記入された項目から 8 つの下位尺度および 2 つのサマリースコアを計算した。これらの尺度のそれぞれを従属変数、各患者データの諸項目を独立変数として取り扱い、相互の関連性を統計解析することをデータ解析の中心項目とした。

独立変数とする項目は、出血および出血の後遺症、非加熱製剤に因る HIV 感染、肝

疾患（肝硬変、肝癌）および社会生活項目の回答から項目を選定した。

名義変数と順位変数の独立変数については群間比較、計量変数についても適切な区分けによって層別化した後、群間比較を行った。

さらに、血友病患者については各国との比較、他の慢性疾患との比較検討を行った。

また、SF-36 の調査対象とならない小児に対して、別途作成した調査票での検討を健常コントロールと比較して行った。

(倫理面への配慮)

研究対象者である血友病等の血液凝固異常症患者に対する人権擁護上の配慮は、患者個人が特定できる調査項目を調査項目に含めないなど倫理面への配慮には十分留意する。この調査の実施にあたり、疫学に関する倫理指針 11「他の機関等の試料の利用」に基づく本調査の運用形態について、聖マリアンナ医科大学医科大学倫理委員会臨床試験部会に審査を申請し、承認された（承認番号第 2188 号）。

C. 研究結果

調査票の回収は平成 25 年 6 月末日に締め切った。回収された調査票は全体で 902 件、その内 SF-36 に関する調査票は 724 件、試作した 16 歳未満の患者用の調査票は 178 件であった。平成 25 年度には 1 次解析、26 年度には 2 次解析を行った。

(1) SF-36 の調査結果

1) 1 次解析結果

血液凝固異常症患者全体では、身体機能 (PF-N)、日常役割機能 (RP-N)、体の痛み (BP-N) といった身体に関する下位尺度がいずれもわが国の国民標準値よりも低い

ことが示された。一方、社会生活機能 (SF-N)、日常役割機能(精神) (RE-N)、心の健康 (MH-N) などの精神に関する下位尺度は国民標準値との差異が極めて少なく、前 2 者は国民標準値よりも僅かに高い値であった。ただし、活力 (VT) は国民標準値より低く、全体的健康感 (GH-N) は国民標準値よりも低いことが示された。この傾向は、血液凝固異常症の中で血友病 A で最も強く、次いで血友病 B であった。一方、その他の凝固異常症は、身体に関する下位尺度および精神に関する下位尺度はともに国民標準値と差異はないかあるいはむしろ高い値もみられたが、GH-N や MH-N は国民標準値より低値であった。

PF、RP、BP を低下させる因子として、年齢、重症度、血縁の病気に対する理解者の存在、(関節内) 出血の有無と回数などが、GH を低下させる因子として、重症度、頻回の出血、関節の出血や不自由に感じる関節の存在、HIV や HCV の感染があること、日常生活を不自由にしている病気の合併が、VT、SF、RE、MH に関して、年齢、出血回数、関節出血、重篤な肝疾患、凝固異常症以外の日常生活を不自由にしている病気の合併、注射の回数が、それぞれ低下させる因子であることが示唆された。

定期補充療法に関して、解釈が困難な結果が得られたため、再度その理由の詳細を解析することとした。

SF-36 の調査対象とならない小児に対する、別途作成した調査票での検討では、小児の凝固異常症の患者は家族からの活動抑制を受けつつも、学校生活や行事、スポーツにも積極的に参加し、友人も多く作り、楽しく前向きに生活していることが示唆さ

れたが、健常コントロールとの比較が必要と考えられた。

2) 2次解析結果

諸外国の血友病患者との比較では、対象となった患者群の重症度が同じであれば、いずれの報告でも近似した結果であった。わが国における血友病患者の健康関連 QOL は今回比較した欧米の諸国 (イギリス、ドイツ、フランス、イタリア、ベルギー、フィンランド、カナダ、欧州) との明らかな相違は認められなかった。また、いずれの報告でも 8 つの尺度のなかで身体的側面のスコアの低下が精神的側面のスコアの低下よりも大きく、身体的側面の健康関連 QOL のほうが障害されることも欧米諸国にも共通してみられた。さらに、重症度が軽症の群および年齢が若い群では、国民標準値と変わらないことも報告のあったいくつかの国で共通であった。ただイタリアからの報告では、45 歳までの群では国民標準値との差が少なく、それ以上の年齢群で低下しており、30 歳以上で少しずつ低下していた本調査とは異なっていた。このことは、健康状態についての包括的な指標とも捉える事ができる GH についての詳細な統計の検討からも、31~45 歳の群における本邦の GH スコアはイタリアの値に比べて有意に低い値として示された ($P < 0.05$)。

わが国の慢性心不全患者との比較では血友病患者の下位尺度は慢性心不全患者のステージ A/B とステージ C/D の中間であった。他の特定疾患との比較では、血友病患者は、身体に関する下位尺度の低下が大きく、とりわけインヒビター患者は著明な低下がみられた。

定期補充療法の QOL への影響について、

重症と中等症の16歳以上の血友病A患者を対象を限定し、身体的側面および精神的側面の両面から再度解析を行ったが、結果は1次解析と同様に定期補充療法は身体機能および精神機能に関する下位尺度に共に好影響を与えているとの結果は得られなかった。その理由に関して検討したところ、以下のことがその理由として抽出された。関節出血および関節障害は定期補充療法の有無に関係なく、身体機能に関する下位尺度のみならず精神機能に関する下位尺度にも悪影響を及ぼしている。関節出血がある患者において、定期補充療法実施患者と非実施患者の近一ヶ月の総出血回数および関節出血回数に有意な差がなく、実施されている定期補充療法は関節出血を十分に制御できていない。定期補充療法実施患者の関節手術既往が未実施患者よりも多い。また、関節出血がない患者において、身体機能(PF)は定期補充療法未実施患者が実施患者と比べて良好である。

わが国の血友病患者(6-15歳)におけるQOLに関して、健常男児と比較すると小児血友病患者のQOLはいまだ全体的に低いことが明らかになった。特に、出血しやすい関節や不自由に感じる関節、インヒビターや後遺症を有する頭蓋内出血は小児血友病患者のQOLを大きく低下させる要因であることが示唆された。軽症患者では「学校行事への参加」などが過剰に制限されている可能性が示唆された。

D. 考察

血友病患者において、SF-36の8つの尺度のなかで身体的側面のスコアの低下が精神的側面のスコアの低下よりも大きく、身

体的側面の健康関連QOLのほうが障害されることが判明した。この結果は欧米諸国にも共通してみられた。さらに、重症度が軽症の群および年齢が若い群では、国民標準値と変わらないことも報告のあったいくつかの国で共通であった。SF36に影響していた因子を検討すると、年齢、重症度、関節障害は身体機能に大きく影響することは、本調査とこれまでの欧米諸国の報告から共通して得られた結果であった。

わが国の他の特定疾患との比較では、血友病患者は、身体に関する下位尺度の低下が大きく、とりわけインヒビター患者は著明な低下が明らかになった。

定期補充療法のQOLへの影響に関して、対象患者を重症、中等症の血友病患者に限定して再度検討したが、身体機能および精神機能に関するQOLに好影響を与えているとの結果は得られなかった。しかし、この結果は、定期補充療法を行っているからQOLが低いのではなく、関節障害が進行し、生活に影響するようになった低いQOL状態の成人患者が、その対策として定期補充療法を多く導入した反映であると考えられた。すなわち、定期補充療法実施者と非実施者の患者背景に大きな差異があり、今回の研究結果から定期補充療法のQOLへの影響を考察することは不適切な結論を導く危険性が高いと判断し、言及を差し控えるほうが妥当と結論した。今回の調査対象となった患者における定期補充療法の種類は、この年齢層にはわが国においては関節障害の無い乳幼児期から開始する1次定期補充療法の実施者はほとんど皆無で、多くは頻回の関節出血の結果、既に関節障害を発症した患者が関節障害の遅延等を目的とした

2次定期補充療法であること、また、このような関節障害の有る患者に対して現在実施されている定期補充療法の方法では関節出血の制御が出来ておらず、身体機能に関するQOLを有意に向上させるまでの効果は発揮されておらず、その結果として精神機能に関するQOLを有意に向上させるまでの効果も発揮されていないことが示唆された。定期補充療法により関節出血が制御されている条件、例えば1次定期補充療法の患者が主体となった時点での解析が待たれる。さらに、定期補充療法の身体機能および精神機能に関するQOLへ影響を評価に関しては、無作為化比較対照試験、同一患者における定期補充療法導入前後でのクロスオーバー比較試験などによる検討が必要であることが示唆された。

わが国の血友病患者児(6-15歳)におけるQOLを健常男児との比較検討で、健常男児と比較すると小児血友病患者のQOLはいまだ全体的に低いことが明らかになったが、定期補充療法は小児血友病患者におけるQOLを改善するための有用な治療法であり、定期補充療法を確実にを行うことにより、ターゲットジョイントや頭蓋内出血が生じないよう心がけることがQOLの維持と向上につながると考えられた。軽症患者が過剰に学校行事などを制限されている可能性が示唆され、軽症患者に対する患者・家族への教育、学校側への周知の重要性が示唆された。

E. 結論

わが国の血液凝固異常症患者の健康関連QOLは、SF-36の8つの尺度のなかで身体的側面のスコアの低下が精神的側面のスコ

アの低下よりも大きく、身体的側面の健康関連QOLのほうが障害されることが判明した。これらの傾向は、血液凝固異常症のうち血友病Aで最も強く、次いで血友病Bであった。一方、それ以外の凝固異常症(von Willebrand病等)では身体に関する下位尺度および精神に関する下位尺度はともに国民標準値と差異はないかあるいはむしろ高い値もみられたが、GHやMHは国民標準値より低値であった。血友病患者において、この結果は欧米諸国にも共通してみられた。さらに、重症度が軽症の群および年齢が若い群では、国民標準値と変わらないことも報告のあったいくつかの国で共通であった。他の慢性疾患との比較では、血友病患者は、身体に関する下位尺度の低下が大きく、とりわけインヒビター患者は著明な低下がみられた。

定期補充療法の健康関連QOLに対する検討では、定期補充療法実施者と非実施者の患者背景に大きな差異があり、今回の研究結果から定期補充療法がQOLに与える影響について言及することは避けるほうが妥当と考えられた。

SF-36の対象とならない小児に対して試験的な調査の結果、健常男児と比較すると小児血友病患者のQOLはいまだ全体的に低いことが示唆されたが、家族からの活動抑制を受けつつも、学校生活や行事、スポーツにも積極的に参加していることが示唆された。

F. 総括および提言

今回行った調査は、全国規模の多数の血友病などの血液凝固異常症を対象としたSF-36による本邦初の調査であり、現時点に

における血液凝固異常症患者の健康関連 QOL の実態について SF-36 を用いて数値化できたことは極めて大きな価値を有するものと考えられる。また、小児に関しても継続的な調査を行うことは重要である。

今回得られた結果を基に、今後の新しい治療薬や治療法が健康関連 QOL をどのように改善させていくかを今後継続的に調査し、血液凝固異常症患者の健康関連 QOL の向上に貢献していくことは極めて重要である。

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. 瀧 正志:血友病治療の現状と今後の展望、日本医事新報、No.4596, 69-74, 2012
2. 瀧 正志:定期補充療法、みんなに役立つ血友病の基礎と臨床 改訂版、白幡聡編集、医薬ジャーナル社、p192-201, 2012
3. 長江千愛、瀧 正志:補充療法(iv)類縁疾患、みんなに役立つ血友病の基礎と臨床 改訂版、白幡聡編集、医薬ジャーナル社、p165-174, 2012
4. 瀧 正志: **Comment from an expert** 血友病 B 患者に対する定期補充療法の開始、継続に関するヒント、血液フロンティア、22(9): 1381-1388, 2012
5. 山下敦己、長江千愛、足利朋子、武藤真二、瀧 正志:治療歴のある血友病 B 患者における血漿由来血液凝固第 IX 因子製剤(ノバクト[®]M 静注用)の生体内回収率、新薬と臨床、61(10):1972-1978, 2012
6. 長江千愛、瀧 正志:小児科領域の DIC、臨床に直結する血栓止血学、朝倉英策(編著) p 227-234、中外医学社(発行) 2013
7. Mimuro J, Mizukami H, Shima M, Matsushita T, Taki M, Muto S, Higasa S, Sakai M, Ohmori T, Madoiwa S, Ozawa K, Sakata Y.: The prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus capsids is reduced in young Japanese individuals. J Med Virol. doi: 10.1002/jmv.23818. [Epub ahead of print] 2013
8. Hideaki Imamura, Yuko Akioka, Masashi Taki, Fumiko Terasawa, Nobuo Okumura, Motoshi Hattori: Successful living-related kidney transplantation in a boy with inherited dysfibrinogenemia. Pediatric Nephrology, 17(7): E161-E164, 201.
9. 白幡 聡、桑原光弘、福武勝幸、日笠 聡、酒井道生、嶋 緑倫、藤井輝久、堀越泰雄、瀧 正志、花房秀次、吉岡 章: インヒビター保有先天性血友病患者の出血エピソードにおける遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤(ノボセブン[®])の有効性および長期的安全性: 10 年間の市販後調査解析結果、血栓止血誌、24(6):593-602, 2013
10. Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, Fukushima K, Kang D, Hara T, Japan Childhood Thrombophilia Study Group: Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. Pediatr Int. 55(3):267-71, 2013
11. 瀧 正志:出血性疾患に対する臨床的ならびに検査からのアプローチ、日本小児

- 血液・がん学会雑誌、50 (3) : 450-456、2013
12. 橘川薫、中島康雄、長江千愛、瀧 正志 : 血友病の画像診断、画像診断、33(13):1484-1495, 2013
 13. 酒井道生、瀧 正志、家子正裕、井田孔明、大平勝美、勝沼俊雄、高橋芳右、野上恵嗣、日笠 聡、福武勝幸、松下 功、松本雅則、窓岩清治 : インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン : 2013 年改訂版、血栓止血誌、24(6) : 640-658, 2013
 14. Saji T, Echizen H, Fukushima M, Hamaoka K, Hayashi M, Honda M, Ichikawa S, Matsuura H, Murakami T, Nakagawa M, Nakanishi T, Niwa K, Ogawa S, Okada T, Sumitomo N, Suzuki Y, Taki M, Yoda H: Guidelines for drug therapy in pediatric patients with cardiovascular diseases (JCS2012) –Digest version-, Circulation J 78(2):507-533, 2014
 15. 鈴木典子、山崎 哲、辻村浩司、高山成伸、瀧 正志 : 自動分析によるフォン・ヴィレブランドファクターリストセチンコファクター活性 (VWF:RCo) 測定およびフォン・ヴィレブランドファクター抗原 (VWF:Ag) 測定の評価、日本検査血液学会雑誌、15(3):311-318, 2014
 16. 山下敦己、瀧 正志 : von Willebrand 病、内科、114 (2) : 259-261, 2014
 17. 瀧 正志 : 新生児・小児の血液学的検査—凝固・線溶検査、検査と技術、42 (12) : 1308-1311、2014
 18. 瀧 正志 : 血友病、小児科、55 (11) : 1681-1686、2014
- (2) 学会発表
1. 長江千愛、足利朋子、山下敦己、武藤真二、瀧 正志 : 小児血友病 B 患者に対する定期補充療法の有効性、第 115 回日本小児科学会、2012.4
 2. 山下敦己、長江千愛、足利朋子、武藤真二、秋田美恵子、山崎哲、高山成伸、瀧 正志 : インヒビター歴のない血友病 A 患者における凝固第 VIII 因子製剤の回収率に関する検討、第 34 回血栓止血学会、2012.6
 3. 新居登紀子、鈴木典子、高橋儀行、辻村浩司、山崎哲、瀧 正志 : ACL-TOP500 による第 VIII 因子活性測定の検討、第 13 回日本検査血液学会、2012.7
 4. 山崎 哲、鈴木典子、山崎法子、高山成伸、瀧 正志、血栓止血検査標準化小委員会 : APTT 標準化に向けたパネル血漿作成の検討—凝固因子感受性—、第 13 回日本検査血液学会、2012.7
 5. Shinobu Tatsunami, Junichi Mimaya, Akira Ahirahata, Masashi Taki : Analysis on annual number of deaths in HIV-negative Japanese patients with coagulation disorders. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2012.10
 6. 立浪 忍、三間屋純一、白幡聡、大平勝美、仁科豊、花井十伍、桑原理恵、秋田美恵子、瀧 正志 : HIV 感染血液凝固異常症における肝疾患の治療状況について : 平成 23 年度血液凝固異常症全国調査より、第 26 回日本エイズ学会、2012.11
 7. 瀧 正志 (教育講演) : 出血性疾患に対する臨床的ならびに検査からのアプローチ、第 54 回日本小児血液・がん学会、

- 2012.11-12
8. 山下敦己、長江千愛、足利朋子、武藤真二、秋田美恵子、山崎哲、高山成伸、瀧正志 (シンポジウム) : L-asparaginase による凝固障害の発症機序、第 54 回日本小児血液・がん学会、2012.11-12
 9. Masashi Taki, Hideji Hanabusa, Katsuyuki Fukutake, Tadashi Matsushita, Midori Shima, Akira Shirahata and the Advate PASS study group: Clinical experience of previously untreated patients (PUPs) with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method from post-authorization safety surveillance in Japan: Five years update. XXX International Congress of the WFH, 2012.7
 10. Katsuyuki Fukutake, Hideji Hanabusa, Masashi Taki, Tadashi Matsushita, Midori Shima, Akira Shirahata and the Advate PASS study group: A prospective post-authorization safety surveillance (J-PASS) evaluating clinical experience in Japanese PTPs with antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin free method (rAHF-PFM). XXX International Congress of the WFH, 2012.7
 11. Takeshi Matsumoto, Shinobu Tatsunami, Katsumi Ohira, Terue Suzuki, Yutaka Nishina, Jugo Hanai, Yasuo Horikoshi and Masashi Taki: Income and anxiousness of working people with hemophilia in Japan, XXX International Congress of the WFH, 2012.7
 12. Shinobu Tatsunami, Rie Kuwabara, Mieko Akita, Junichi Mimaya, Akira Ahirahata, Masashi Taki: Number of patients with coagulation disorders in Japan : 2010 annual report from the Research Committee for the National Surveillance on Coagulation Disorders in Japan. XXX International Congress of the WFH, 2012.7
 13. Shinobu Tatsunami, Akira Shirahata, Masashi Taki: Quantitative word mapping of hemophiliac patients' opinions based on free-answer descriptions on a quality-of-life questionnaire. XXX International Congress of the WFH, 2012.7
 14. Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Tomoko Ashikaga, Shinji Muto, Mieko Akita, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Masashi Taki: Large individual differences in the in vivo recovery of factor VIII concentrates in Japanese hemophilia A patient. XXX International Congress of the WFH, 2012.7
 15. Shinji Muto, Tomoko Ashikaga, Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Mieko Akita, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Chiaki Okuse, Masashi Taki: HCV infection of hemophilia and the associated disease patients in St. Marianna University Hospital. XXX International Congress of the WFH, 2012.7
 16. Kagehiro Amano, Michio Sakai, Hideyuki Takedani, Ichiro Tanaka, Kazuko Kudo, Masashi Taki, The Committee for Improvement of Adherence with prophylaxis in haemophilia: Observational study for improving adherence with prophylaxis in haemophilia, XXX International Congress of the WFH, 2012.7
 17. Chiai Nagae, Tomoko Ashikaga, Atsuki

- Yamashita, Shinji Muto, Mieko Akita, Kenji Uehara, Hiroyuki Onuma, Kimie Yoshikawa, Masashi Taki: An effectiveness of a continuous infusion of rFVIIa for synovectomy in a hemophilia A patient with high-titer inhibitor. The 54th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology, 2012.11–12
18. Akira Yoshioka, Eisaburo Ishii, Tamaki Ueno, Ikuya Usami, Masao Kobayashi, Ryoji Kobayashi, Akira Shimada, Akira Shirahata, Takashi Suzuki, Masashi Taki, Kiriko Tokuda, Tadashi Matsushita: The principal results of the International Immune Tolerance Induction Study including 16 Japanese subjects in the inhibitor patients with hemophilia A. The 54th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology, 2012.11–12
 19. Takashi Suzuki, Katsuyuki Fukutake, Kagehiro Amano, Hideji Hanabusa, Masashi Taki, Tadashi Matsushita, Midori Shima, Michio Sakai, Masahiro Iizuka and Yoshiyuki Shibasaki: Evaluation of the Safety, Efficacy of Recombinant Factor IX (nonacog alfa) in Japanese Patients with Hemophilia B -Interim Result of Post Marketing Surveillance Study-. , The 54th ASH, 2012.12
 20. Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Noriko Suzuki, Noriko Yamazaki, Masashi Taki, Masahiro Ieko, Yoko Kawai, Standardization Subcommittee of Laboratory test for Thrombosis and Hemostasis: Reevaluation of activated partial thromboplastin time (APTT) reagents in Japan, XXVth International Symposium on Technological Innovations in Laboratory Hematology, 2013
 21. Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Tomoko Ashikaga, Shinji Muto, Mieko Akita, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Shinobu Tatsunami, Masashi Taki: Pathogenesis of hemostatic abnormalities by L-asparaginase in children with acute leukemia. XXIVth ISTH, 2013
 22. Tomoko Ashikaga, Atsuki Yamashita, Shinji Muto, Chiai Nagae, Mieko Akita, Noriko Suzuki, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Shinobu Tatsunami, Masashi Taki: Pulsed methylprednisolone therapy markedly increases thrombin generation potential in a rabbit experiment. XXIVth ISTH, 2013
 23. Masashi Taki, Hideji Hanabusa, Katsuyuki Fukutake, Tadashi Matsushita, Midori Shima, Akira Shirahata and the Advate PASS study group: What we can learn from real-life clinical experience data from a post authorization safety surveillance in PUPs/treated with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method in Japan. XXIVth ISTH, 2013
 24. Katsuyuki Fukutake, Hideji Hanabusa, Masashi Taki, Tadashi Matsushita, Midori Shima, Akira Shirahata and J-PASS study group: A prospective post-authorization safety surveillance

- study in 384 hemophilia A patients with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method demonstrates safety and efficacy in Japan. XXIVth ISTH, 2013
25. Midori Shima, Katsuyuki Fukutake, Hideji Hanabusa, Tadashi Matsushita, Masashi Taki, Michio Sakai, Soyoku Nobeyama, Toshiyuki Hirakata, Alison Innes, Shuanglian Li, Wildon Farwell, Alvin Luk, Baisong Mei, Glenn Pierce : Japanese patients subpopulation analysis in a phase 3 study (B-LONG) of long-lasting recombinant factor IX Fc. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013
 26. Shinobu Tatsunami, Junichi Mimaya, Akira Shirahata, Masashi Taki: Factors associated with adult intracranial hemorrhage in hemophiliacs: From the Surveillance 2012. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013
 27. Chiai Nagae, Tomoko Ashikaga, Atsuki Yamashita, Mieko Akita, Dai Keino, Ryou Ooyama, Mizihito Morimoto, Kimie Yoshikawa, Akitoshi Kinoshita, Masashi Taki: A study of the pharmacokinetics and the usefulness of primary prophylaxis in hemophilia patients of children, The 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology, 2013
 28. 山下敦己、長江千愛、足利朋子、瀧 正志 : 良好な止血管理ができた von Willebrand 病 type2A 合併妊娠の一例、第 116 回日本小児科学会、2013
 29. 足利朋子、長江千愛、山下敦己、瀧 正志 : 急性期の診断が困難であった von Willebrand 病 type1 の腸骨筋出血、第 116 回日本小児科学会、2013
 30. 長江千愛、足利朋子、山下敦己、瀧 正志 : インヒビター発生に複数の danger signal の関与が疑われた重症血友病 A の PTP 症例、第 116 回日本小児科学会、2013
 31. 足利朋子、山下敦己、長江千愛、秋田美恵子、鈴木典子、山崎哲、高山成伸、瀧 正志 : ステロイドパルス療法は第 VII 因子活性増加を介してロロンビン生成能を増加させる、第 35 回日本血栓止血学会、2013
 32. 鈴木典子、山崎法子、辻村浩司、山崎哲、高山成伸、新井次郎、瀧 正志 : LA 測定における希釈ラッセル蛇毒時間のロット間差改善の試み、第 35 回日本血栓止血学会、2013
 33. 山崎哲、鈴木典子、高山成伸、秋田美恵子、山下敦己、瀧 正志 : FX 阻害薬 Ribaroxaban の添加試験における PT、APTT の延長に関する検討—異なる試薬による比較、第 35 回日本血栓止血学会、2013
 34. 福武勝幸、花房秀次、瀧 正志、松下正、嶋緑倫、白幡聡、アドベイト PASS スタディグループ: 遺伝子組換え第VIII因子製剤販売後調査結果から見た血友病患者の治療における課題、第 35 回日本血栓止血学会、2013
 35. 大谷政樹、新居登紀子、鈴木典子、山崎法子、山崎 哲、高山成伸、瀧 正志 : ヘパリン類および FXa 阻害薬に対する

- APTT 試薬 4 種の感受性の比較、第 14 回第日本検査血液学会、2013
36. 山崎 哲、鈴木典子、山崎法子、高山成伸、瀧 正志、血栓止血検査標準化小委員会：APTT 標準化に向けたパネル血漿の検討 -LA 感受性-、第 14 回第日本検査血液学会、2013
37. 鈴木典子、山崎法子、山崎 哲、高山成伸、瀧 正志：(テクニカルセミナー) APTT を取り巻く凝固検査の現状、第 14 回第日本検査血液学会、2013
38. 立浪 忍、三間屋 純一、白幡 聡、大平勝美、仁科豊、花井十伍、桑原理恵、秋田美恵子、瀧 正志：HIV 感染血液凝固異常症における生存解析：2012 年 5 月 31 日まで、第 26 回日本エイズ学会、2013
39. 酒井道生、天野景裕、工藤寿子、竹谷英之、野上恵嗣、瀧 正志：血友病患者における疾患理解度とアドヒアランスの関連性の検討、第 55 回日本小児血液・がん学会、2013
40. 瀧 正志：血友病に対する定期補充療法の過去・現在・未来、第 55 回日本小児血液・がん学会、2013
41. 瀧 正志：血液凝固異常症の QOL に関する研究、第 8 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、2014
42. 足利朋子、長江千愛、森美佳、山下敦己、瀧 正志：青年期に定期補充療法を中断した重症血友病患者の臨床経過、第 117 回日本小児科学会、2014.4
43. 長江千愛、足利朋子、山下敦己、森美佳、吉川喜美枝、山本仁、瀧 正志：血友病患者における新生児期の出血に関する検討、第 117 回日本小児科学会、2014.4
44. 足利朋子、長江千愛、森美佳、山下敦己、瀧 正志：軽症および中等症血友病患者における止血管理の問題点、第 36 回日本血栓止血学会、2014.5
45. 山下敦己、長江千愛、森美佳、足利朋子、秋田美恵子、熱海千尋、山田浩史、長谷川泰弘、瀧 正志：脳梗塞を発症した von Willebrand 病 type 2A の一例、第 36 回日本血栓止血学会、2014.5
46. 瀧 正志：QOL 調査結果から考える血友病治療の方向性、第 7 回血友病理学療法研究会 2014.6
47. 竹内 淳、吉岡範人、山下敦己、田村みどり、鈴木 直、瀧 正志：von Willebrand 病を合併した妊婦の 1 例、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
48. 長江千愛、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋大二郎、高橋幸博、瀧 正志、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：新生児 DIC に対する遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤の使用指針、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
49. 川口千晴、高橋幸博、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、沢田健、高橋大二郎、瀧 正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：新生児 DIC の診断基準 (案)、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
50. 高橋大二郎、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋幸博、瀧 正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：アンチトロンビン製剤の再評価、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
51. 大賀正一、茨聡、横山知佳、河井昌彦、

- 川口千晴、沢田健、高橋大二郎、高橋幸博、瀧 正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：補充療法の適応、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
52. 山下敦己、長江千愛、森美佳、足利朋子、秋田美恵子、山崎哲、高山成伸、瀧 正志：トロンビン生成試験および凝固波形解析を用いた抗 Xa 阻害薬の抗凝固効果の解析、第 15 回第日本検査血液学会、2014.7
53. 山崎哲、鈴木典子、山崎法子、高山成伸、山下敦己、瀧 正志：APTT 試薬評価の統一に向けたパネル血漿の利用とリーダーチャートによる評価、第 15 回第日本検査血液学会、2014.7
54. 森 美佳、長江千愛、足利朋子、山下敦己、慶野 大、大山 亮、森本瑞穂、森 鉄也、木下明俊、瀧 正志：緊急時に凝固因子製剤の添加試験にて診断・治療した重症血友病 B の 1 例、第 70 回神奈川血液研究会、2014.9.6
55. 吉田賢弘、濱崎祐子、原田涼子、濱田陸、石倉健司、幡谷浩史、長江千愛、瀧正志、本田雅敬：後天性第 XI 因子インヒビターを認めた SLE の 1 例、第 44 回日本腎臓病学会東部学術集会、2014.10.25
56. 瀧 正志：我が国の血友病患者における QOL の現状と今後の治療の方向性、76th annual meeting of the Japanese Society of Hematology, 2014.10.31
57. 瀧 正志：わが国の血友病臨床研究の進捗状況、第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会、2014.11.28
58. 長江千愛、村上由則、大平勝美、小野織江、小島賢一、白幡聡、竹谷英之、立浪忍、牧野健一郎、松本剛史、森戸克則、吉川喜美枝、和田育子、瀧 正志：わが国の血液凝固異常症の小児患者における QOL、第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会、2014.11.29
59. 足利朋子、長江千愛、森美佳、慶野大、山下敦己、森鉄也、木下明俊、瀧正志 FVIII/VWF 製剤を用い救済免疫寛容導入療法を行ったインヒビター保有血友病 A の 2 症例の経験、第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会、2014.11.29
60. 立浪 忍、三間屋 純一、白幡 聡、大平勝美、花井十伍、桑原理恵、秋田美恵子、瀧 正志： HIV 感染血友病における抗 HIV 薬の未使用例について、第 28 回日本エイズ学会、2014.12.3
61. M. Taki, S. Tatsunami, J. Mimaya, M. Akita, Y. Nishina, J. Hanai, K. Ohira, A. Shirahata: Multivariate analysis of the occurrence of intracranial hemorrhage among adult hemophiliacs in Japan, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
62. M.Taki, H. Hanabusa, K. Fukutake, T. Matsushita, K. Nogami, A. Shirahata: Real-life clinical experience of 117 previously untreated patients (PUPs) treated with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method in Japanese post authorization safety surveillance, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
63. K. Fukutake, Hideji Hanabusa, Masashi Taki, Tadashi Matsushita, Keiji Nogami, Akira Shirahata, Mutsumi Shiraishi and ADVATE J-PASS Study group: What we learn from data of a prospective