

栓症発症の分子メカニズムを解明する。PS K196E変異体の性状を正確に理解することは、血栓症の予防や治療に重要であると考えられるため、本変異による血栓症発症のメカニズムを解明することの意義は大きいと考える。

B. 研究方法

CHO Lec 3.2.8.1細胞にHisタグ付きヒト野生型PSおよび変異型PS発現ベクターをリポフェクション法にて導入し、G418を用いてセレクションをかけ、安定発現細胞株を樹立した。野生型PSおよび変異型PS発現細胞をローラーボトルにて大量に培養し、上清からNi-NTAアフィニティーカラムでHisタグ付きPSタンパク質を精製した。Hisタグを除去するために、TEVプロテアーゼで処理した後、陰イオン交換(Mono Q)カラムで翻訳後修飾(Glu→Gln残基)されたPSタンパク質を精製した。精製した野生型および変異型PSタンパク質を用いて、APC依存性抗凝固能およびTFPI依存性抗凝固能を合成基質を用いて測定した。さらに、PSの抗凝固能発揮に必要なリン脂質との結合能、およびPSの抗凝固能を阻害するC4BPbeta鎖(大腸菌で発現させリフォールディングしたC4BPbeta鎖のCCP1-2領域)との結合能を測定した。また、PSはトロンビンやFXaにより分解され、抗凝固作用を失う。そこで、PSをトロンビンと反応させた後SDS-PAGE電気泳動を行い、トロンビンによる切断への抵抗性を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究はヒト試料などを用いないので、倫理面を考慮すべき内容を含んでいない。

C. 研究結果

組換えヒト野生型PSおよび変異型PSをCHO Lec細胞で発現させ、解析に十分な量の翻訳後修飾されたPSタンパク質を精製した。精製したPSタンパク質を用いて、APC依存性抗凝固能およびTFPI依存性抗凝固能を測定した結果、変異型PSのAPC依存性抗凝固能は野生型PSに比べ約46%と低下していたが、TFPI依存性抗凝固能は正常であった。また、リン脂質との結合(Kd:野生型 77.09±6.45 nM、変異型 78.25±7.61 nM)や、C4BP beta鎖CCP1-2領域との結合(Kd:野生型 8.15±1.10 nM、変異型 8.22±0.78 nM)、トロンビンによる切断は、いずれも正常であった。

D. 考察

日本人の血栓性素因であるPS K196E変異体の性状を正確に理解することは、血栓症の予防や治療に重要である。本研究により、PS K196E変異体のAPC依存性抗凝固能は野生型に比べて低下しているが、TFPI依存性抗凝固能は正常であることが明らかになった。PS K196E変異が静脈血栓塞栓症のリスクになるのは、APC依存性抗凝固能の低下によるものであり、TFPI依存性抗凝固能は関与しないことが考えられた。K196E変異はAPCとの結合部位であるEGF2ドメインに位置することから、変異によりAPCとの結合が低下し、APC依存性抗凝固能が低下した可能性が考えられた。

E. 結論

PS K196E変異が静脈血栓塞栓症のリスクになるのは、APC依存性抗凝固能の低下

によるものであり、TFPI依存性抗凝固能は関与しないことが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirotani-Ikejima H, Uchida Y, Ohyama Y, Kokubo T, Fujimura Y: A novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan. PLoS ONE, 10(5), e0124655, 2015.
- 2) Tashima Y, Banno F, Akiyama M, Miyata T: Influence of ADAMTS13 deficiency on venous thrombosis in mice. Thromb Haemost, 114(1), 206-207, 2015.
- 3) Maruyama K, Akiyama M, Kokame K, Sekiya A, Morishita E, Miyata T: ELISA-based detection system for protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism. PLoS ONE, 10(7), e0133196, 2015.
- 4) Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y: Atypical haemolytic uremic syndrome in a Japanese patient with DGKE genetic mutations. Thromb Haemost,

114(4):862-863, 2015.

- 5) Banno F, Kita T, Fernández JA, Yanamoto H, Tashima Y, Kokame K, Griffin JH, Miyata T: Exacerbated venous thromboembolism in mice carrying protein S K196E mutation. Blood. 126(19):2247-2253, 2015.
- 6) Fan X, Kremer Hovinga JA, Shirotani-Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kokame K, Taleghani MM, von Krogh A-S, Yoshida Y, Fujimura Y, Lämmle B, Miyata T: Genetic variations in complement factors in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with renal insufficiency. Int J Hematol, 2016, in press.

2. 学会発表

- 1) 宮田敏行、会長特別企画：日本人の血栓性素因「Congenital Deficiency of Protein C/S, Especially Protein S K196E Mutation」第79回日本循環器学会学術集会、2015年4月24-26日、大阪市
- 2) 宮田敏行、内田裕美子、大田敏之、浦山耕太郎、吉田瑤子、藤村吉博「非典型溶血性尿毒症症候群患者に見られたdiacylglycerol kinase eの遺伝子変異」第37回日本血栓止血学会学術集会 2015年5月21-23日、甲府市、山梨県
- 3) 樋口（江浦）由佳、小亀浩市、水野敏秀、巽英介、宮田敏行「補助人工心臓装着による高分子量VWFマルチマーの減少は循環開始直後に起こる」

- 第37回日本血栓止血学会学術集会
2015年5月21-23日、甲府市、山梨県
- 4) Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Koichi Kokame, Masaki Hayakawa, Hideo Yagi, Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura, “Characteristics and outcomes of patients with Upshaw-Schulman syndrome receiving maintenance hemodialysis due to chronic renal failure”, XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20-25, 2015, Toronto, **Canada**.
- 5) Keiko Maruyama, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Akiko Sekiya, Eriko Morishita, Toshiyuki Miyata, “Development of ELISA system for detection of protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism”, XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20-25, 2015, Toronto, **Canada**.
- 6) 宮田敏行、加藤秀樹、内田裕美子、吉田瑤子、小亀浩市、福岡利仁、要伸也、大田敏之、浦山耕太郎、藤永周一郎、櫻谷浩志、喜瀬智郎、渡邊栄三、織田成人、永田裕子、玉井宏史、小松真太郎、前沢浩司、川村尚久、永野幸治、河野智康、松本雅則、藤村吉博、南学正臣、「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子とDGKEの遺伝子変異」第52回補体シンポジウム、2015年8月21-22日、名古屋市、愛知県
- 7) Erina Kobayashi, Fumina Taniguchi, Keiko Maruyama, Mao Takata, Shiori Katsu, Shonosuke Kaneko, Akiko Sekiya, Shigeki Ohtake, Toshiyuki Miyata, Eriko Morishita “Detection of protein S K196E mutation by a newly developed ELISA-based system” 口頭発表、第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16-18日、金沢市
- 8) T. Miyata, X. P. Fan, H. Shiro-tani-Ikejima, Y. Eura, H. Hirai, S. Honda, J. A. Kremer Hovinga, M. Mansouri Taleghani, A.S. von Krogh, Y. Yoshida, B. Lämmle, Y. Fujimura, “Mutations in complement factors in patients with Upshaw-Schulman syndrome with renal insufficiency” 優秀ポスター発表、第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16-18日、金沢市、石川県
- 9) Keiko Maruyama, Koichi Kokame, Masashi Akiyama, Toshiyuki Miyata, “Expression, purification, and functional characterization of wild-type and K196E-mutant protein S”、口頭発表、第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16-18日、金沢市、石川県
- 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

先天性プロテイン S 欠損症患者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定—女性ホルモン剤の副作用としての血栓塞栓症の調査結果を中心に

研究分担者：浜松医療センター 小林 隆夫 院長

研究協力者：浜松医科大学健康社会医学講座 尾島俊之 教授

名古屋市立大学大学院看護学研究科 杉浦和子 講師

研究要旨

【目的】本研究では、先天性 PS 欠損症患者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定を目的とする。【方法】研究方法としては、まずは下記の厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業のデータベースから血栓性素因患者を抽出し、その背景を探り、診療ガイドラインの策定の一助とする。1. 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症 (VTE) の調査、2. 肺塞栓症 (PE) と深部静脈血栓症 (DVT) の頻度、臨床的特徴に関する研究、3. 入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究、4. 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子、5. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症発症数の全国調査研究、6. 不育症を対象とした先天性血栓性素因に関する研究、7. 女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究。さらに、8. The Japan VTE Treatment Registry Study (急性 VTE の他施設共同観察研究 2009-2010)、9. 日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査 (2002 年-2013 年) 結果も参考にした。【結果】今年度は「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」に関して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のデータベースを用いた日本における女性ホルモン剤の副作用としての血栓塞栓症の調査結果を中心に報告する。2004 年から 2013 年までの 10 年間に 581 件 (VTE394 件、動脈血栓塞栓症 154 件、部位不明の血栓症 33 件) が報告され、発症頻度は欧米人よりわずかに低い程度であった。服用期間別の発症数では、服用開始 90 日までが最も発症頻度が高かった。月経困難症治療薬 3 剤の使用者における年齢階層別の発症頻度においては、40 歳代以降が急激に増加する傾向がみられた。BMI 別 VTE リスクでは、BMI 標準体重群を基準とした肥満群 (BMI \geq 25) リスクは 2 倍以上であった。死亡率は極めて低かったが、日本人でも欧米人と同様な傾向であることが判明した。また、全 VTE 患者に占める血栓性素因保有者の割合は 4%前後で、周術期 PE では 2%弱であった。【考察及び結論】今回の検討で日本人の女性ホルモン剤使用者における血栓症の実態が初めて明らかになった。血栓性素因のうち PS 欠乏症に特化した結果は得られていないものの、昨年報告したように活性化プロテイン C 感受性比および PS 比活性の測定が、妊婦や女性ホルモン剤使用中患者の血栓症予知に有用の可能性がある。今後は蓄積されたデータの解析をはじめ適切な予知方法を盛り込んだ診療ガイドラインの策定を行いたい。

A. 研究目的

日本人には血栓性素因としてのプロテイン S (PS) 欠損症 (PS 徳島変異は日本人 55 人に 1 人と推定) が多く、妊娠中や女性ホルモン剤使用中に血栓症を発症することがある。しかし、妊娠前や女性ホルモン剤使用前に本症と診断されていることはほとんどなく、対応に苦慮することが多い。本研究では、先天性 PS 欠損症患者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定を目的とする。

B. 研究方法

研究方法としては、まずは下記の厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業のデータベースから血栓性素因患者を抽出し、その背景を探り、診療ガイドラインの策定の一助とする。

1. 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症 (VTE) の調査 (平成 17-19 年度同事業)
2. 肺塞栓症 (PE) と深部静脈血栓症 (DVT) の頻度、臨床的特徴に関する研究 (同上)
3. 入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究 (平成 20-24 年度同事業)
4. 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子 (平成 20-22 年度同事業)
5. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症発症数の全国調査研究 (平成 23-25 年度同事業)
6. 不育症を対象とした先天性血栓性素因に関する研究 (平成 23-25 年度同事業)
7. 女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究 (平成 25 年度同事業)

さらに、下記 2 つの調査研究結果も参考とし、総合的に考察して診療ガイドラ

インを策定する。

8. The Japan VTE Treatment Registry Study (急性 VTE の他施設共同観察研究 2009-2010)

9. 日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査 (2002 年-2013 年)

とくに、妊娠管理に関しては、血栓症の発症時期や発症リスクを明らかにし、妊娠中の PS 測定において血栓性素因を有しているのか、単に妊娠中に PS 活性が低下しただけなのかの判別可能なシステムを確立したい。また、女性ホルモン剤使用に関しては、日本人の血栓症 (静脈血栓症および動脈血栓症) の発症実態を明らかにし、使用される女性ホルモン剤の処方実績から発症頻度を割出し、日本初のエビデンスを確立するとともに、PS 欠損症等の血栓性素因保有者における安全な処方方法を提言し、服用前および服用中の最適な検査法として活性化プロテイン C 感受性比 (APC-sr) や PS 比活性 (PS 活性/PS 抗原量) 等を盛り込んだ診療ガイドラインを策定したい。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則り、研究実施施設の倫理委員会の承認を得た後にすでに実施しているため、有害事象が起こる可能性はない。また、既存資料等のみを用いるため、個々の患者からインフォームドコンセントを得ることはしない。さらに患者情報については、連結不可能匿名化された情報のみを収集し、個人情報収集しないため倫理的に問題ないとする。なお、上記の研究の実施については、研究実施時にホームページ

で公開している。

C. 研究結果

今年度は「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」に関して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のデータベースを用いた日本における女性ホルモン剤の副作用としての血栓塞栓症の調査結果を中心に報告する。

1) 2004年から2013年までの血栓塞栓症発症報告数

10年間に581件の報告を抽出した。その内訳は、VTE394件、動脈血栓塞栓症（ATE）154件、部位不明の血栓症33件であった（このうち3件はVTEとATEの合併例、1件はATEと他の部位のATEの合併例のため血栓症症例としては577例）。VTEでは、DVTとPEがもっとも多く78.4%（DVTのみが153件、PEのみが66件、PEとDVTの合併が90件）を占めており、脳静脈血栓症は11.4%（45件）、その他の静脈血栓症が40件であった。ATEでは、脳梗塞が最も多く76.0%（117件）で、冠動脈疾患は17件、その他の動脈血栓症が20件であった。なお、血栓塞栓症の報告数は年々増加しているが、とくに2011年以降の増加が著しく、2004年の21件に対し2013年は184件であった。

2) 血栓塞栓症の服用期間別発症数

血栓塞栓症例のうち服用期間が判明している415件（VTE299件、ATE97件、部位不明19件、2例はVTEとATE、1例はATEと他の部位のATEとの合併例）における服用期間別の発症数に関しては、OCを服用開始90日以内に発症したすべ

ての血栓塞栓症の頻度は45.5%（189件）であり、服用開始180日以内の発症が62.9%（261件）、360日以内の発症が81.2%（337件）で、服用開始から540日を超えると発症はほぼプラトーに達した。そのうち特に30日以内の発症は115件（27.7%）、7日以内の発症は15件（3.6%）であった。なお、服用開始90日以内に発症したVTEはVTE全体の43.8%（131件）、ATEはATE全体の43.3%（42件）であった。

3) 血栓塞栓症の推定発症頻度

2009年から2013年まで5年間の血栓塞栓症は439件（VTE313件、ATE103件、部位不明の血栓症23件）で、1万人年あたりの発症頻度（発症報告数/年間推定処方患者数）を算出した。すべてのOCおよびプロゲスチン単剤を合算した発症頻度は、VTEが1.11、ATEが0.37、すべての血栓塞栓症が1.56であった。しかし、プロゲスチン世代別にみると第4世代OCがVTE、ATE、すべての血栓塞栓症でそれぞれ、7.85、1.39、9.45と欧米同様に高く、次いで1相性の第1世代OCが、それぞれ1.75、0.86、2.91であり、さらに第3世代OC、第2世代OCと続き、プロゲスチン単剤のリスクは欧米同様に低かった。なお、プロゲスチン世代別では、VTEに発症頻度の差が見られたもののATEではほとんど差が見られなかった。

4) 月経困難症治療薬3剤の使用者における年齢階層別の推定発症頻度

VTE、ATE、およびすべての血栓塞栓症において、月経困難症治療薬3剤（low-dose estrogen progestin (LEP)2剤：第1

世代 OC と第 4 世代 OC、およびプロゲスチン単剤のジェノゲスト) 使用者の 2009 年から 2013 年までの 1 万人年あたりの年齢階層別血栓塞栓症推定発症頻度は、10 歳代から 50 歳代すべての年代では、月経困難症治療薬 3 剤でそれぞれ 2.38、0.63、3.17 であったが、LEP 2 剤ではそれぞれ 3.26、0.81、4.28 と高く、ジェノゲストではそれぞれ 0.13、0.17、0.30 と低かった。また、すべての血栓塞栓症での発症リスクは加齢とともに増加した。すなわち、40 歳代では月経困難症治療薬 3 剤で 4.61、LEP2 剤で 7.31 となり、50 歳代ではそれぞれ 6.49、13.16 と増加した。なお、50 歳代では、LEP2 剤で VTE が 8.46、ATE が 3.76 と高く、50 歳以降では VTE のみならず ATE も高くなることになった。一方、この傾向はジェノゲストではみられず、すべての血栓塞栓症で発症頻度は低かった。プロゲスチン単剤であるジェノゲストに関しては、欧米人と同様、加齢にも拘わらず発症頻度は低いものと推定された。

5) 肥満指数 (BMI) 分類別の年齢調整オッズ比

581 件の血栓塞栓症のうち年齢と BMI が明確であった 306 件 (VTE226 件、ATE72 件、部位不明の血栓症 8 件) を解析対象とした。年齢調整オッズ比は標準体重群 (BMI:18.5-24.9) を 1 として算出し、やせ群 (BMI<18.5) では VTE が 0.46、ATE が 0.76、すべての血栓塞栓症が 0.51 で、肥満群 (BMI≥25) では VTE が 2.32、ATE が 1.16、すべての血栓塞栓症が 1.83 であった。

6) 死亡例の推定発症頻度

死亡例のうち 16 例は血栓塞栓症に関連していると考えられ、2009 年から 2013 年における 10 万人年あたりの死亡率 (死亡は 14 例) は 0.50 であった。これは年間ほぼ 20 万人に 1 人の確率と考えられる。

次に、The Japan VTE Treatment Registry Study の結果から VTE のリスク因子としての血栓性素因の頻度を見ると、VTE1,076 例中で 44 例 (4.1%)、症候性 PE338 例中で 12 例 (3.6%)、DVT738 例中で 32 例 (4.3%) であった。VTE の既往例では、同様に 66 例 (6.1%)、21 例 (6.2%)、45 例 (6.1%)、OC またはホルモン補充療法では、同様に 28 例 (2.6%)、8 例 (2.4%)、20 例 (2.7%)、妊娠中および産褥期症例では、同様に 19 例 (1.8%)、4 例 (1.2%)、15 例 (2.0%) であった。

さらに、日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査では、2002 年-2013 年までの 12 年間の全危険因子に占める平均は、血栓性素因が 1.68%、妊娠が 2.67%、OC 内服が 0.38% であった。

D. 考察

今回の解析は PMDA に報告された症例に限られるものの、日本の OC 服用者の血栓塞栓症の発症率がはじめて明らかになり、その発症頻度は欧米人よりわずかに低い程度であった。また、プロゲスチン世代別にかかわらず服用開始 90 日までが最も発症頻度が高く、以後低下し、1 年半を過ぎるころからはほぼプラトーになることが明らかになった。日本人でも欧米人同様、肥満および加齢と関係していることがはじめて明らかになった。すべての血栓塞栓症リスクは、40 歳以上は 20

歳代と比較して3倍以上に増加していた。今回のデータでは、10歳代の発症頻度が20歳代や30歳代と比較してやや高いように見えるが、この理由は明らかではない。10歳代での処方量が少ないにも拘わらず、たまたまVTE症例が報告された可能性があるが、若年者発症の場合、血栓性素因が関与している可能性を否定できない。月経困難症に対する女性ホルモン療法は、日本において2008年以降に保険適用されたが、この治療を受ける患者の増加とともにそれに関連する血栓塞栓症も増加している。死亡率は極めて低いが、月経困難症患者にLEPを処方する際には、そのリスクとベネフィットを十分に説明し、リスクである血栓塞栓症も常に念頭に置いて、安全な処方と血栓塞栓症の早期発見・早期診断を心がけることが肝要である。

また、全VTE患者に占める血栓性素因保有者の割合は4%前後で、周術期PEでは2%弱であった。今回の検討では血栓性素因のうちPS欠乏症に特化した結果は得られていないものの、昨年報告したように、「入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究」で得られた血栓症の有用な予知マーカーであるAPC-sr、PS活性およびPS比活性の測定が、女性ホルモン剤使用中患者の血栓症予知に資する可能性があり、さらにはPS欠乏症等の血栓性素因を有する場合は、極めて有用である可能性を秘めている。今後は蓄積されたデータの解析をはじめ適切な予知方法を盛り込んだ診療ガイドラインの策定を行いたい。

E. 結論

今回の検討で日本人の女性ホルモン剤使用者における血栓塞栓症の実態が初めて明らかになった。血栓性素因のうちPS欠乏症に特化した結果は得られていないものの、昨年報告したように血栓性素因を有する妊婦を含め血栓症の家族歴・既往歴を有する妊婦は妊娠初期からの注意が必要であり、APC-srおよびPS比活性の測定が、妊婦や女性ホルモン剤使用者の血栓症予知に有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women. *Thromb Res* 137: 11-16, 2016

・ Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. *Thromb Res* 136: 1110-1115, 2015

・ Murakami M, Kobayashi T, Kubo T, Hata T, Takeda S, Masuzaki H. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res* 41(8): 1161-1168, 2015

・ Makino S, Takeda S, Kobayashi T, Murakami M, Kubo T, Hata T, Masuzaki H.

National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: Investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. J Obstet Gynaecol Res 41(8): 1155-1160, 2015

・ Sakon M, Maehara Y, Kobayashi T, Kobayashi H, Shimazui T, Seo N, Crawford B, Miyoshi I. Economic burden of venous thromboembolism in patients undergoing major abdominal surgery. Value in Health Regional Issues 6C: 73-79, 2015

・ 杉浦和子, 小林隆夫: 日本における女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症と肥満および加齢との関係. Thrombosis Medicine 6(1): 2016 (in press)

・ 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 25(2): 43-58, 2016

・ 小林隆夫, 杉浦和子: 低用量経口避妊薬 (OC) と血栓症. 吉川史隆, 倉智博久, 平松祐司編集, 産科婦人科疾患最新の治療 2016-2018, 南江堂, 東京, pp47-49, 2016

・ 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の予防と治療指針. 岡元和文編著, 救急・集中治療最新ガイドライン 2016-'17, 総合医学社, 東京, pp311-315, 2015

・ 杉浦和子, 小林隆夫: わが国における女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症の実態. Thrombosis Medicine 5(4): 342-347, 2015

・ 小林隆夫: 周産期の電話相談~テレフォントリアージ. 産科編 妊婦 12 週から 36

週まで. 静脈瘤ができたのですが. 周産期医学 45(11): 1551-1552, 2015

・ 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤の安全な処方と血栓症への対策. 産婦人科の実際臨時増刊号 64(11): 1402-1410, 2015

・ 小林隆夫: 妊娠中および産褥期の静脈血栓塞栓症. 福田幾夫責任編集, 臨床医のための静脈血栓塞栓症診断・治療マニュアル. 第 6 章 特殊な病態下の静脈血栓塞栓症の診断と治療. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp373-382, 2015

・ 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と静脈血栓塞栓症 (VTE). 福田幾夫責任編集, 臨床医のための静脈血栓塞栓症診断・治療マニュアル. 第 1 章 静脈血栓塞栓症の病理と病態. トピックス 4. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp84-85, 2015

・ 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と血栓症 - 海外における報告を中心に -. Thrombosis Medicine 5(3): 255-260, 2015

・ 小林隆夫, 杉浦和子: OC・LEP 製剤と血栓症 - 安全処方のために -. 日本エンドメトリオージス学会会誌 36: 90-97, 2015

・ 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症. 日本女性医学学会雑誌 22(2): 153-158, 2015

・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防と治療. 一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎編著, 新・血栓止血血管学 血管と血小板. 金芳堂, 京都, pp102-110, 2015

・ 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と活性化プロテイン C 抵抗性. Thrombosis Medicine 5(2): 171-175, 2015

・ 小林隆夫: 肺血栓塞栓症. 日本の妊産

婦を救うために 2015. 日本産婦人科医会
医療安全委員会監修, 関沢明彦, 長谷川
潤一編集, 東京医学社, 東京, pp165-173,
2015

・小林隆夫: 静脈血栓塞栓症. 特集 高齢
妊娠を知る. 産婦人科の実際 64(4):
527-534, 2015

・小林隆夫, 杉浦和子: 日本人に多い先
天性凝固阻止因子欠乏症について教えて
ください. 特集/OC・LEP の静脈血栓塞栓
症リスク Q&A. 産科と婦人科 82(4):
361-370, 2015

・小林隆夫: 産婦人科医のための血栓症
大全. 小林隆夫監修. ノーベルファーマ
株式会社, 富士製薬工業株式会社, 日本
新薬株式会社発行, カンナル印刷, 東京,
pp1-72, 2015

・小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と活
性化プロテイン C 凝固制御系.
Thrombosis Medicine 5(1): 73-77, 2015

・小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤
と血栓症. 鈴木重統, 後藤信哉編集, 止
血・血栓ハンドブック. 西村書店, 東京,
pp215-229, 2015・

2. 学会発表

・小林隆夫: 周術期の VTE 予防. 第 77 回
日本臨床外科学会総会教育セミナー18,
福岡, 2015. 11. 27

・小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓塞栓
症—安全処方に向けて—. 平成 27 年度岐
阜産科婦人科研究会～生殖医学～, 岐阜,
2015. 11. 26

・小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓塞栓
症—安全な処方のために. 第 22 回肺塞栓
症研究会 シンポジウム. 東京,

2015. 11. 21

・杉浦和子, 小林隆夫, 尾島俊之: わが
国の女性ホルモン剤使用に起因する血栓
塞栓症の実態. 第 22 回肺塞栓症研究会シ
ンポジウム. 東京, 2015. 11. 21

・小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の現状と課
題. 抗凝固療法フォーラム, 浜松,
2015. 11. 4

・小林隆夫: 子宮内膜症治療におけるホ
ルモン製剤と血栓症—安全に治療を行
うためのポイント—. 神奈川子宮内膜症研
究会, 横浜, 2015. 10. 28

・小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓をめぐ
る諸問題～症例解説も含めて～. 周産
期医学特別講演会. 札幌, 2015. 9. 12

・小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リ
スク評価と予防対策～. Covidien 第 12
回 VTE 医療安全セミナー. 新潟,
2015. 8. 29

・小林隆夫: 血栓症発症を初期症状から
見抜くコツ. 女性ホルモン剤症例カンフ
ァレンス in 大阪, 2015. 8. 22

・小林隆夫, 杉浦和子, 尾島俊之: 女性
ホルモン剤と血栓症. 第 57 回日本婦人科
腫瘍学会シンポジウム 5 がん治療～女
性の QOL 維持には. 盛岡, 2015. 8. 8

・小林隆夫: 子宮内膜症治療におけるホ
ルモン製剤と血栓症～安全に治療を行
うためのポイント～. 子宮内膜症ネットフ
ォーラム, 東京, 2015. 8. 5

・小林隆夫: 血栓症発症を初期症状から
見抜くコツ. 女性ホルモン剤症例カンフ
ァレンス in 新宿, 東京, 2015. 8. 1

・小林隆夫: 最近の肺塞栓症の現況と院
内における予防対策. 藤枝地区学術講演
会. 藤枝, 2015. 7. 31

・小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 大阪府 大阪市内南部エリア 医療安全講演会. 大阪, 2015.7.24

なし

3. その他

なし

・小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ. 女性ホルモン剤症例カンファレンス in 日本橋, 東京, 2015.7.4

・小林隆夫：本邦における OC・LEP 配合剤による血栓塞栓症の実態について. 全国子宮内膜症フォーラム. 東京, 2015.7.18

・小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ. 女性ホルモン剤症例カンファレンス in 渋谷, 東京, 2015.7.11

・小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症. 第25回日本産婦人科・新生児血液学会特別講演. 東京, 2015.6.5

・Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T. Venous thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives or hormone replacement therapy. SPC symposium of the 37th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Kofu, 2015.5.21

・小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ. 女性ホルモン剤症例カンファレンス in 名古屋, 名古屋, 2015.5.16

・小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. Covidien 第11回 VTE 医療安全セミナー. 広島, 2015.3.15

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

研究成果の刊行に関する一覧表

< 書籍 >

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		村田満, 西崎統	看護に活かす 検査値の読み 方・考え方 第 2版	総合医学 社	東京	2015	
村田満	検査・所見の異常 と鑑別診断 凝 固・止血異常	金倉 讓	最新ガイドラ イン準拠 血 液疾患 診断 ・治療指針	中山書店	東京	2015	25-32
村田満	血栓止血関連検 査: オーバービュー	一瀬白帝, 丸山征郎, 村田満	新・血栓止血 血管学 検査 と診療	金芳堂	京都	2015	2-7
松原由美子, 村田満	血小板と止血	鈴木重統, 松野一彦, 後藤信哉	止血・血栓ハ ンドブック	西村書店	東京	2015	49-55
富山佳昭	特発性血小板減 少性紫斑病.	鈴木重統, 後藤信哉, 松野一彦編	止血・血栓ハ ンドブック	西村書店	東京	2015	168-175
富山佳昭	特発性血小板減 少性紫斑病.	日本血液 学会編	血液専門医テ キスト (改訂 第2版)	南江堂	東京	2015	374-377
富山佳昭	特発性血小板減 少性紫斑病	金倉 讓 編	最新ガイドラ イン準拠 血液疾患 診 断・治療指針	中山書店	東京	2015	498-504
桑名正隆	免疫性血小板減 少症	一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一 郎	新・血栓止血 血管学	金芳堂	京都	2015	223-229
桑名正隆	無巨核球性血小 板減少症		免疫症候群 (第2版)	日本臨牀 社	大阪	2015	281-285
羽藤高明	輸血・血液型検査	矢富裕, 廣畑俊成, 山田俊幸, 石黒厚至	今日の臨床検 査 2015-2016	南江堂	東京	2015	127-133
羽藤高明	HLA 検査	矢富裕, 廣畑俊成, 山田俊幸, 石黒厚至	今日の臨床検 査 2015-2016	南江堂	東京	2015	134-139

<u>Yoshihiro Fujimura, Koichi Kokame, Hideo Yagi, Ayami Isonishi, Masanori Matsumoto, Toshiyuki Miyata</u>	Hereditary Deficiency of ADAMTS13 Activity: Upshaw-Schulman Syndrome	George M. Rodgers	ADAMTS13 Biology and Disease	Springer	Switzerland	2015	73-90
<u>松本雅則</u>	血栓性血小板減少性紫斑病	金澤一郎, 永井良三	今日の診断指針	医学書院	東京	2015	1164-1165
<u>松本雅則</u>	血栓性微小血管症	日本血液学会	血液専門医テキスト	南江堂	東京	2015	382-384
<u>松本雅則</u>	血栓性血小板減少性紫斑病	福井次矢, 高木誠, 小室一成	今日の治療指針	医学書院	東京	2015	719-720
<u>松本雅則</u>	血栓性血小板減少性紫斑病	国立成育医療研究センター 小児慢性特定疾病情報室	小児慢性特定疾病 診断の手引き	診断と治療社	東京	2016	702-704
<u>森下英理子</u>	第 X 因子とプロトロンビン	一瀬白帝, 丸山征郎, 家子正裕 編著	新・血栓止血 血管学 凝固と炎症	金芳堂	京都	2015	20-27
<u>森下英理子</u>	PNH の血栓症	金倉譲, 西村純一 編著	発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)	医薬ジャーナル社	大阪	2015	100-109
<u>小林隆夫 杉浦和子</u>	低用量経口避妊薬 (OC) と血栓症.	吉川史隆, 倉智博久, 平松祐司	産科婦人科疾患最新の治療 2016-2018	南江堂	東京	2016	47-49
<u>小林隆夫</u>	肺血栓塞栓症の予防と治療指針	岡元和文	救急・集中治療最新ガイドライン 2016-'17	総合医学社	東京	2015	311-315
<u>小林隆夫 杉浦和子</u>	経口避妊薬と VTE	福田幾夫	臨床医のための 静脈血栓塞栓症診断・治療マニュアル	医薬ジャーナル社	大阪	2015	84-85

小林隆夫	妊娠中および産褥期の VTE	福田幾夫	臨床医のための 静脈血栓塞 栓症診断・治 療マニュアル	医薬ジャー ナル社	大阪	2015	373-382
小林隆夫	静脈血栓塞栓症 の予防と治療	一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一 郎	新・血栓止血 血管学 血管 と血小板	金芳堂	京都	2015	102-110
小林隆夫	肺血栓塞栓症	関沢明彦, 長谷川潤 一	日本の妊産婦 を救うために 2015	東京医学 社	東京	2015	165-173
小林隆夫	産婦人科医のた めの血栓症大全	小林隆夫	産婦人科医の ための血栓症 大全	カンナル 印刷	東京	2015	1-72
小林隆夫 杉浦和子	女性ホルモン剤 と血栓症	鈴木重統, 後藤信哉	止血・血栓ハ ンドブック	西村書店	東京	2015	215-229

<雑誌>

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishime C, Kawai K, Yamamoto T, Katano I, Monnai M, Goda N, Mizushima T, Suemizu H, Nakamura M, <u>Murata M</u> , Suematsu M and Wakui M	Innate Response to Human Cancer Cells with or without IL-2 Receptor Common γ -Chain Function in NOD Background Mice Lacking Adaptive Immunity.	J Immunol	195(4)	1883-1890	2015
Noguchi K, Morishima Y, Takahashi S, Ishihara H, Shibano T, <u>Murata M</u>	Impact of nonsynonymous mutations of factor X on the functions of factor X and anticoagulant activity of edoxaban.	Blood Coagul Fibrinolysis	26(2)	117-122	2015
藤森祐多, 片桐尚子, 涌井昌俊, 清水長子, 阪田敏幸, 三ツ橋雄之, <u>村田満</u>	トロンビン力価の異なるフィブリノゲン測定試薬を用いた直接トロンビン阻害薬モニタリングの基礎的検討	日本検査血液学会雑誌	16(3)	247-252	2015
谷田部陽子, <u>村田満</u>	血小板数と血小板形態	臨床検査	59(2)	173-179	2015
<u>村田満</u>	日本人の一次予防におけるアスピリンの位置づけ：JPPPの経験から	Pharma Medica	33(5)	17-20	2015
<u>村田満</u>	血栓症研究のブレイクスルー	International Review of Thrombosis	10(2)	24	2015
<u>Miyakawa Y</u> , Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, <u>Tomiyama Y</u> , Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, <u>Fujimura K</u> , Ikeda Y, Okamoto S.	Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy.	Int J Hematol	102	654-661	2015

Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, Kato H, <u>Kashiwagi H</u> , Kanakura Y, <u>Tomiyama Y</u>	Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders.	Int J Hematol	101	369-375	2015
<u>富山佳昭</u>	血小板減少の分子機構	Thrombosis Medicine	5	34-40	2015
<u>富山佳昭</u>	妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド	血液内科	71	529-534	2015
<u>Kuwana M.</u>	What do we learn from immunomodulation in patients with immune thrombocytopenia?	Semin. Hematol.			In press
<u>桑名正隆</u>	免疫性血小板減少症の免疫病態	臨床免疫・アレルギー科	63(6)	616-621	2015
<u>桑名正隆</u>	H. pylori と特発性血小板減少性紫斑病	小児科臨床	68(10)	1845-1851	2015
西本哲也, <u>桑名正隆</u>	免疫性血小板減少症の病態評価に有用な制御性 T 細胞欠損マウス	日本血栓止血学会誌	26(6)	605-610	2015
Yamanouchi J, <u>Hato T</u> , Kunishima S, Niiya T, Nakamura H, Yasukawa M	A novel MYH9 mutation in a patient with MYH9 disorders and platelet size-specific effect of romiplostim on macrothrombocytopenia	Ann Hematol	94	1599-1600	2015
Mori S, Yamanouchi J, Okamoto K, <u>Hato T</u> , Yasukawa M	A novel frameshift mutation leading to inherited type I antithrombin deficiency	Blood Coagul Fibrin			In press
<u>羽藤高明</u>	最新の静脈血栓形成機序から治療を考える	静脈学	26	1-8	2015

岡田陽子, 加藤丈陽, 山下泰治, 越智雅之, 永井勅久, 越智博文, 伊賀瀬道也, <u>羽藤高明</u> , 小原克彦	Crescendo TIA を呈した JAK2 陽性本態性血小板 血症の 1 例	脳卒中	37	36-40	2015
<u>羽藤高明</u>	第 9 回日本血栓止血学会 標準化委員会シンポジウ ム血小板部会報告	日本血栓止 血学会誌	26	470-471	2015
Ogawa Y, <u>Matsumoto M</u> , Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, <u>Fujimura Y</u>	A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver.	Transfus Med and Hemotherapy	42	59-63	2015
Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, <u>Matsumoto M</u> , Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, <u>Fujimura Y</u>	The STEC-HUS followed by acute encephalopathy in a young girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange.	Clinical Case Reports	3	208-212	2015
Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, <u>Matsumoto M</u> , <u>Miyata T</u> , <u>Fujimura Y</u> , Hattori M	Autoimmune-type atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab as first-line therapy	Pediatr Int	57	313-317	2015
Kato S, Tanaka M, Isonishi A, <u>Matsumoto M</u> , Samori T, <u>Fujimura Y</u>	A rapid, fully automated and highly sensitive ADAMTS13 gold particle immunoassay using a routine biochemistry analyser.	Br J Haematol	171	655-658	2015

Yoshida Y, <u>Miyata T</u> , <u>Matsumoto M</u> , Shirotani-Ikejima H, Uchida Y, Oyama Y, Kokubo T, Fujimura Y	A Novel Quantitative Hemolytic Assay Coupled with Restriction Fragment Length Polymorphisms Analysis Enabled Early Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Identified Unique Predisposing Mutations in Japan	PLoS ONE	10	e012465 5	2015
Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheiflinger F, <u>Matsumoto M</u> , <u>Fujimura Y</u>	Poor-responder to plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma.	Transfusion	55	2321- 2330	2015
Nishigori N, <u>Matsumoto M</u> , Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Ko S, <u>Fujimura Y</u> , Nakajima Y	von Willebrand Factor-Rich Platelet Thrombi in the Liver Cause Sinusoidal Obstruction Syndrome following Oxaliplatin-Based Chemotherapy.	PLoS One	10	e0143136	2015
Kamimoto Y, <u>Wada H</u> , Ikejiri M, Nakatani K, Sugiyama T, Osato K, Murabayashi N, YamadaN, Matsumoto T, Ohishi K, Ishikawa H, Tomimoto H, Ito M, Ikeda T	High frequency of decreased antithrombin level in pregnant women with thrombosis.	Int J Hematol	102	253-258	2015
Takahashi N, Usui M, Naitoh K, <u>Wada H</u> , Matsui T, Kobayashi T, Matsumoto T, Uemoto S, Isaji S	Elevated Soluble Platelet Glycoprotein VI Levels in Patients After Living Donor Liver Transplantation.	Clin Appl Thromb Hemost		[Epub ahead of print]	2015