

TMA サブグループ報告書

グループリーダー :	松本雅則	奈良県立医科大学輸血部	教授
班員 :	宮川義隆	埼玉医科大学総合診療内科	教授
	和田英夫	三重大学医学部臨床検査医学	准教授
	小亀浩市	国立循環器病研究センター研究所	部長
	南学正臣	東京大学腎臓内分泌内科	教授
	香美祥二	徳島大学小児科	教授

研究協力者 :	森木隆典	慶應義塾大学医学部臨床検査医学	非常勤講師
	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	国立循環器病研究センター研究所	前部長
	八木秀男	近畿大学奈良病院 血液内科	准教授
	藤村吉博	日本赤十字社 近畿ブロック血液センター	所長
	丸山彰一	名古屋大学 腎臓内科	准教授
	伊藤秀一	横浜市立大学 小児科	教授
	芦田明	大阪医科大学 小児科	講師
	加藤秀樹	東京大学 腎臓内分泌内科	助教

グループ総括

分担研究者：松本 雅則

研究要旨

血栓性微小血管症（TMA）は、血小板減少と溶血性貧血に腎臓や中枢神経などの臓器障害を合併する症候群である。TMA に含まれる代表的な疾患として、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）と溶血性尿毒症症候群（HUS）がある。TTP と HUS の診断は難しいとされていたが、現在では ADAMTS13 活性が 10%未満の症例のみを TTP と診断する。また、HUS は志賀毒素産生大腸菌（STEC）感染に伴うものとそれ以外の非典型 HUS（aHUS）と分類されてきた。aHUS の病因として補体第二経路の異常活性化が報告され、補体異常の症例のみを aHUS と診断するようになりつつある。

本年度から TTP に加えて aHUS も当サブグループの担当となり、グループ名も TMA グループと変更した。我々の目標は、日本国内の TMA 症例の集積と病態解析を行い、独自の TTP と aHUS の診療ガイドラインを作成することである。TTP と aHUS の症例の集積は順調に継続しており、現在までの解析症例数は TTP 607 例、aHUS 146 例となった。TTP のうち先天性 TTP 症例では ADAMTS13 遺伝子解析、aHUS では補体因子の遺伝子解析を継続している。それらの結果をもとに aHUS のガイドラインは既に作成されており、本年度 TTP の診療ガイドラインが完成した。

研究計画として達成できなかったものとして、リツキシマブの TTP への保険適用拡大と ADAMTS13 検査の保険適用取得である。それぞれの項目について、PMDA への申請は終了しており、次年度には保険適用となるものと考えている。

A. 研究の目的

日本国内の TMA 症例の集積と病態解析を行い、独自の TTP と aHUS の診療ガイドラインを作成する。

5)ADAMTS13 検査の保険収載と体外診断薬承認（松本、宮川、上田）

aHUS

6)本邦 aHUS の患者集積（南学、香美、加藤）

B. 研究方法

平成 28 年度は以下の TTP 5 つ、aHUS 3 つの計画を立て、研究を行った。

7)aHUS 疑い患者で溶血アッセイや H 因子抗体の存在などの検査（南学、加藤）

TTP

8) aHUS 疑い患者で補体制御因子の遺伝子解析（宮田）

1) 本邦 TMA の症例集積（松本、和田）

2)USS における ADAMTS13 遺伝子解析（小亀）

9) aHUS 疑い患者でデジタル PCR を用いた遺伝子解析（南学、加藤）

3) TTP 診療ガイドラインの作成（TTP グループ）

4) 難治性、再発性 TTP に対するリツキシマブの保険適応拡大（宮川）

（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。また、TMA コホート研究は奈良医大と東京大学の倫理委員会、遺伝子解析は奈良医大、東京大学、国立循環器病研究センターのヒトゲノム倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究成果

1) 本邦 TMA の症例集積

表 1 に示すように ADAMTS13 活性著減例以外も含めた奈良医大 TMA registry では、2016年に51例が追加され、1998年以降の症例数は総数1420例となった。この中には東大で集積された aHUS 症例は含んでいない。このうち、TTP の診断基準である ADAMTS13 活性 10%未満の症例が607例あり、2016年の増加数は26例であった。ADAMTS13 活性 10%未満の症例のうち、0.5%未満であった症例は474例(78%)であった(表 2)。インヒビターを測定できた597例のうち、5 Bethesda unit(BU)/mL と非常に高い症例が106例(17.8%)、2BU/mL 以上の症例も計293例(49%)あった。TTP の中で先天性(Upshaw-Schulman 症候群:USS)と考えられる症例は、61例(10%)であった。残りの後天性のうち、特発性が364例(60%)で、二次性が183例(30%)であった。二次性のうち、最も多いのが膠原病99例(全体の16.3%)であった。

2) USS における ADAMTS13 遺伝子解析

本年度に USS で ADAMTS13 遺伝子解析を実施した症例は2例であり、1例(USS-S)は以前から我々の registry に登録されており今回解析可能となった症例で、もう1例(USS-AAA)は今年新規に登録された症例である。USS-S のダイレクトシークエ

ンスの結果、p.C1039Y のみが発見され、もう1つの変異は未発見である。USS-AAA では、p.R193W と p.C1213R の複合ヘテロ接合体異常が推定された。p.R193W は日本人 USS で最も多く発見される変異であるが、p.C1213R は日本人では未報告の変異である。

3) TTP 診療ガイドラインの作成

昨年度までに本グループでは TTP の診断基準と治療ガイドを作成しており、それを合併させた形で TTP 診療ガイド2016を9月30日に完成させた。その後、日本血液学会から公表していただくため、同学会の診療委員会で討議していただくとともに、同学会雑誌「臨床血液」に投稿し、査読を受け、受理された。TTP 診療ガイド2017として、臨床血液4月号に掲載される予定である。最終版を添付する。

4) 難治性、再発性 TTP に対するリツキシマブの保険適応拡大

リツキシマブの TTP への保険適用拡大のため2014年に医師主導治験を実施し、その結果を2015年に論文報告した。この結果をもとにPMDAに保険適用の拡大を申請している。

5) ADAMTS13 検査の保険収載と体外診断薬承認

カイノス社製の ADAMTS13 活性測定キットの臨床性能試験を2015年度に実施し、このキットの対外診断薬としての承認申請を PMDA に行なっている。対外診断薬としての承認が得られれば、ADAMTS13 検査としては初めてであり、保険収載が可能となる。

6) 本邦 aHUS の患者集積

7) 溶血アッセイや H 因子抗体の存在などの検査

8) 補体制御因子の遺伝子解析

東京大学腎臓・内分泌内科で aHUS と診断した症例は 77 例であり、それ以前に奈良医大輸血部で集積した 69 例を合わせて、146 例となった。このうち、83 例 (56.8%) で異常因子が同定され、H 因子異常が 10 例 (6.6%)、MCP 異常が 9 例 (6.2%)、C3 異常が 37 例 (25.3%)、抗 H 因子抗体陽性例が 20 例 (13.7%) であった。

D. 考察

TTP グループは 3 年計画の最終年度として、ほぼ計画が達成できた。未実施となったものとして、リツキシマブの TTP への保険適用拡大と ADAMTS13 検査の保険適用である。どちらも PMDA の判断待ちであり、早期に適用となることを期待している。

TTP の診断と治療のガイドラインを含んだ「TTP 診療ガイド 2017」が完成し、日本血液学会の承認を得て公表できることになった。現在英文化を進めており、我々のガイドラインを海外にも公表して、国際的な批判を仰ぎたいと考えている。

USS は今年 2 例増加し、計 61 例となった。このうち 58 例 (52 家系) で ADAMTS13 遺伝子解析を実施し、54 例 (48 家系) で遺伝子異常を同定した。複合ヘテロ接合体異常が 44 症例 (38 家系)、ホモ接合体異常 10 症例 (10 家系) であった。我々の USS registry は、世界最大の症例数であると思われる。

本年度から我々のグループの疾患に加わった aHUS に関しては、症例の集積や遺

伝子解析は順調に進んでいる。解析症例数が 140 例を超えるようになり、日本の症例の傾向を推察できる段階となった。日本の症例は、海外と比べると H 因子異常は少なく、C3 異常が多い傾向である。また、抗 H 因子抗体陽性例が多いことも我々のコホートの特徴である。

E. 結論

TTP と aHUS の症例集積は順調に継続しており、ADAMTS13 遺伝子や補体遺伝子の解析も継続している。重要な目標であった TTP 診療ガイドラインも完成し、概ね目標は到達できたと考えている。リツキシマブの TTP への保険適用拡大、ADAMTS13 検査の保険適用取得が達成できなかったが、すでに PMDA に申請しており、早期に保険適用となることを希望している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Yamashita K, Yagi H, Hayakawa M, Abe T, Hayata Y, Yamaguchi N, Sugimoto M, Fujimura Y, Matsumoto M, Taniguchi Sha nn. Rapid restoration of thrombus formation and high-molecular-weight von Willebrand factor multimers in patients with severe aortic stenosis after valve replacement. J Atheroscler Thromb. 23:1150-1158, 2016
2. Fujino Y, Inoue Y, Onodera M, Kikuchi S, Sato M, Kojika M, Sato H, Suzuki K, Matsumoto M. Acute

- pancreatitis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura with recurrent acute pancreatitis. *Clin J Gastroenterol.* 9:104-108, 2016
3. Fujiwara S, Mochinaga H, Nakata H, Ohshima K, Matsumoto M, Uchiba M, Mikami Y, Hata H, Okuno Y, Mitsuya H, Nosaka K. Successful treatment of TAFRO syndrome, a variant type of multicentric Castleman disease with thrombotic microangiopathy, with anti-IL-6 receptor antibody and steroids. *Int J Hematol.* 103:718-723, 2016
 4. Miyata T, Uchida Y, Yoshida Y, Kato H, Matsumoto M, Kokame K, Fujimura Y, Nangaku M. No association between dysplasminogenemia with p.Ala620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome. *Int J Hematol.* 104:223-227, 2016
 5. Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Nishio K, Abe T, Murata M, Ueda Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol.* 104:228-235, 2016
 6. Ichikawa S, Sasaki K, Takahashi T, Hayakawa M, Matsumoto M, Harigae H. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with *Klebsiella* pneumonia in the background of alcoholic liver cirrhosis. *Case Reports in Internal Medicine* 3:30-35,2016
 7. Tsujii N, Nogami K, Yoshizawa H, Hayakawa M, Isonishi A, Matsumoto M, Shima M. Influenza-associated thrombotic microangiopathy with unbalanced von Willebrand factor and a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 levels in a heterozygous protein S-deficient boy. *Pediatr Int* 58:926-929, 2016
 8. Tsujii N, Shiraishi I, MD, Kokame K, Shima M, MD, Fujimura Y, MD, Takahashi Y, Matsumoto M. Severe hemolysis and pulmonary hypertension in a neonate with Upshaw-Schulman syndrome. *Pediatrics*, 138: e20161565, 2016
 9. 宮川義隆、松本雅則、南学正臣(監修) 血栓性微小血管症 診断・治療実践マニュアル(大阪): 医薬ジャーナル, 2016
 10. Mitaka H, et al. Malignant hypertension with thrombotic microangiopathy. *Int Med* 55, 2277-2280,2016
 11. Aota T, Wada H, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Katayama N.: The efficacy of the administration of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with DIC. *Int J Hematol.* 103: 173-179,2016
 12. Aota T, Wada H, Fujimoto N,

- Sugimoto K, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Kawasugi K, Madoiwa S, Asakura H, Katayama N.: The valuable diagnosis of DIC and pre-DIC and prediction of a poor outcome by the evaluation of diagnostic criteria for DIC in patients with hematopoietic injury established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Thromb Res.* 147:80-84, 2016
13. Aota T, Wada H, Fujimoto N, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Uchiyama T, Seki Y, Katayama N: Evaluation of the Diagnostic Criteria for the Basic Type of DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016
 14. Aota T, Wada H, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Asakura H, Okamoto K, Katayama N. An Evaluation of the Modified Diagnostic Criteria for DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016
 15. Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, Kitamura N, Saitoh D.: Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care.* 20: 287,2016
 16. Iba T, Gando S, Saitoh D, Wada H, Di Nisio M, Thachil J.: Antithrombin supplementation and risk of bleeding in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 145:46-50,2016
 17. Squizzato A, Hunt BJ, Gary T. Kinasevitz GT, Wada H, ten Cate H, Thachil J, Levi M, Vicente V, Angelo AD, Di Nisio M: Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation- An international consensus, *Thromb Haemost* 115: 896-904,2016
 18. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, Madoiwa S, Wada H; DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis.: Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J.* 14:42. 2016
 19. Nagatsuka K, Miyata S, Kada A, Kawamura A, Nakagawara J, Furui E, Takiuchi S, Taomoto K, Kario K, Uchiyama S, Saito K, Nagao T, Kitagawa K, Hosomi N, Tanaka K, Kaikita K, Katayama Y, Abumiya T, Nakane H, Wada H, Hattori A, Kimura K, Isshiki T, Nishikawa M,

- Yamawaki T, Yonemoto N, Okada H, Ogawa H, Minematsu K, Miyata T: Cardiovascular events occur independently of high on-aspirin platelet reactivity and residual COX-1 activity in stable cardiovascular patients. *Thromb Haemost.* 116: 356-68,2016;
20. Toyoda H, Wada H, Miyata T, Amano K, Kihira K, Iwamoto S, Hirayama M, Komada Y: Disease recurrence after early discontinuation of eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement C3 I1157T mutation" *J Pediatr Hematol Oncol.* 38: e137-9,2016
21. Nakajima H, Dohi K, Tanabe M, Nakamura A, Kanemitsu S, Wada H, Yamada N, Nobori T, Shinpo H, Ito M: Infective Endocarditis Caused by Panton-Valentine Leukocidin-producing Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* Identified by the Broad-range PCR Method. *Intern Med.* 55: 1871-5,2016
22. Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Mizutani H. Presence of Antiphospholipid Antibodies as a Risk Factor for Thrombotic Events in Patients with Connective Tissue Diseases and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med.* 55: 589-95. 2016
23. Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Tsuda K, Kondo M, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Mizutani H: Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (VWF), and VWF Propeptide Profiles in Patients With Connective Tissue Diseases and Antiphospholipid Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016
24. Ikejiri M, Wada H, Yamaguchi T, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Sakaguchi A, Matsumoto T, Ohishi K, Fujimoto N, Yamada N, Ito M, Katayama N, Sudo A: Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with fondaparinux. *Int J Hematol* 103:554-559,2016
25. Ikejiri M, Wada H, Kamimoto Y, Nakatani K, Ikeda T: Protection From Pregnancy Loss in Women With Hereditary Thrombophilia When Associated With Fibrinogen Polymorphism Thr331Ala. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016
26. Ikejiri M, Wada H, Yamada N, Nakamura M, Fujimoto N, Nakatani K, Matsuda A, Ogihara Y, Matsumoto T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Ito M.: High prevalence of congenital thrombophilia in patients with pregnancy-related or idiopathic venous thromboembolism/pulmonary embolism. *Int J Hematol.* 2016
27. Yamaguchi T, Wada H, Miyazaki S,

- Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Fujimoto N, Matsumoto T, Ohishi K, Sakaguchi A, Yamada N, Ito M, Katayama N, Sudo A: Fibrin related markers for diagnosing acute or chronic venous thromboembolism in patients with major orthopedic surgery. *Int J Hematol*, 103: 560-566,2016
28. Wada H, Matsumoto T, Aota T, Yamashita Y, Suzuki K, Katayama N.: Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH: comment. *J Thromb Haemost.* 14: 1314-5,2016
29. Wada H, Matsumoto T, Aota T, Imai H, Suzuki K, Katayama N.: Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials: comment. *J Thromb Haemost.* 14:2308-9,2016
30. Wada H, Matsumoto T, Fujimoto N, Imai H, Suzuki K, Katayama N.: Shock, acute disseminated intravascular coagulation, and micro-vascular thrombosis: is 'shock liver' the unrecognized provocateur of ischemic limb necrosis: comment. *J Thromb Haemost.* 14: 2315-6,2016
31. Noritsugu Naito, Toshihide Mizuno, Takashi Nishimura, Satoru Kishimoto, Yoshiaki Takewa, Yuka Eura, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Kazuma Date, Akihito Umeki, Masahiko Ando, Minoru Ono, Eisuke Tatsumi: Influence of a rotational speed modulation system used with an implantable continuous-flow left ventricular assist device (EVAHEART) on von Willebrand factor dynamics. *Artif Organs* 40, 877-883,2016
32. Xiping Fan, Johanna A. Kremer Hovinga, Hiroko Shirokuni-Ikejima, Yuka Eura, Hidenori Hirai, Shigenori Honda, Koichi Kokame, Magnus Mansouri Taleghani, Anne-Sophie von Krogh, Yoko Yoshida, Yoshihiro Fujimura, Bernhard Lämmle, Toshiyuki Miyata: Genetic variations in complement factors in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with renal insufficiency. *Int. J. Hematol.* 103, 283-291,2016
33. Thuong Manh Le, Koji Hashida, Hieu Minh Ta, Mika Takarada-Iemata, Koichi Kokame, Yasuko Kitao, Osamu Hori: Deletion of Herpud1 enhances heme oxygenase-1 expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2016, 6163934,2016
34. 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: 先天性TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)の遺伝子解析. *血栓と循環* 24, 20-24,2016
35. Aota T, Wada H, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K,

- Imai H, Usui M, Isaji S, Katayama N.: The efficacy of the administration of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with DIC. *Int J Hematol.* 103: 173-179,2016;
36. Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Tsuda K, Kondo M, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Mizutani H: Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (VWF), and VWF Propeptide Profiles in Patients With Connective Tissue Diseases and Antiphospholipid Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016
37. Yamaguchi T, Wada H, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Fujimoto N, Matsumoto T, Ohishi K, Sakaguchi A, Yamada N, Ito M, Katayama N, Sudo A: Fibrin related markers for diagnosing acute or chronic venous thromboembolism in patients with major orthopedic surgery. *Int J Hematol* 2016
38. Ikejiri M, Wada H, Yamaguchi T, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Sakaguchi A, Matsumoto T, Ohishi K, Fujimoto N, Yamada N, Ito M, Katayama N, Sudo A: Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with fondaparinux. *Int J Hematol* 2016
39. Toyoda H, Wada H, Miyata T, Amano K, Kihira K, Iwamoto S, Hirayama M, Komada Y: Disease recurrence after early discontinuation of eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement C3 I1157T mutation" *J Pediatr Hematol Oncol.* 38(3):e137-9, 2016
40. Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Mizutani H. Presence of Antiphospholipid Antibodies as a Risk Factor for Thrombotic Events in Patients with Connective Tissue Diseases and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med.* 55: 589-95,2016
41. Wada H, Matsumoto T, Aota T, Yamashita Y, Suzuki K, Katayama N: Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: Guidance from ISTH's SSC and a comment on differences between the ISTH and Japanese management. *J Thromb Haemost* 2016
42. Noritsugu Naito, Toshihide Mizuno, Takashi Nishimura, Satoru Kishimoto, Yoshiaki Takewa, Yuka Eura, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Kazuma Date, Akihide Umeki, Masahiko Ando, Minoru Ono, Eisuke Tatsumi: Influence of a rotational speed modulation system used with an implantable continuous-flow left ventricular assist device (EVAHEART) on von

- Willebrand factor dynamics. *Artif. Organs* 40, 877-883, 2016
43. Xinping Fan, Johanna A. Kremer Hovinga, Hiroko Shirotani-Ikejima, Yuka Eura, Hidenori Hirai, Shigenori Honda, Koichi Kokame, Magnus Mansouri Taleghani, Anne-Sophie von Krogh, Yoko Yoshida, Yoshihiro Fujimura, Bernhard Lämmle, Toshiyuki Miyata: Genetic variations in complement factors in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with renal insufficiency. *Int. J. Hematol.* 103, 283-291, 2016
44. Thuong Manh Le, Koji Hashida, Hieu Minh Ta, Mika Takarada-Iemata, Koichi Kokame, Yasuko Kitao, Osamu Hori: Deletion of Herpud1 enhances heme oxygenase-1 expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2016, 6163934, 2016
45. 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: 先天性 TTP (血栓性血小板減少性紫斑病) の遺伝子解析. *血栓と循環* 24 (1), 20-24, 2016
46. Yoshida Y, Kato H and Nangaku M. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in press. *Renal Replacement Therapy.* 2016.
47. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Sasatomi Y, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y; Refractory Nephrotic Syndrome Study Group.. Mizoribine therapy combined with steroids and mizoribine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2016
48. Bazzi C, Usui T, Rizza V, Casellato D, Gallieni M, Nangaku M. Urinary N-acetylglucosaminidase and eGFR may identify patients to be treated with immuno-suppression at diagnosis in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2016
49. Kushida N, Nomura S, Mimura I, Fujita T, Yamamoto S, Nangaku M, Aburatani H. Hypoxia-Inducible Factor-1 Activates the Transforming Growth Factor- β /SMAD3 Pathway in Kidney Tubular Epithelial Cells. *Am J Nephrol.* 44:276-285, 2016;
50. Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. New insights into molecular mechanisms of epigenetic regulation in kidney disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 43:1159-1167, 2016
51. Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, Hidaka Y, Kaname S, Maruyama S, Yasuda T, Yoshida Y, Ito S, Hattori M, Miyakawa Y, Fujimura Y, Okada H, Kagami S; Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of

- Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan.. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Pediatr Int.* 58:549-55,2016
52. Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, Hidaka Y, Kaname S, Maruyama S, Yasuda T, Yoshida Y, Ito S, Hattori M, Miyakawa Y, Fujimura Y, Okada H, Kagami S; Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan.. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 20:536-43, 2016
53. Omura T, Watanabe E, Otsuka Y, Yoshida Y, Kato H, Nangaku M, Miyata T, Oda S. Complete remission of thrombotic microangiopathy after treatment with eculizumab in a patient with non-Shiga toxin-associated bacterial enteritis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 95:e4104. 2016
54. Hirakawa Y, Hanafusa N, Nangaku M. Correction of Metabolic Alkalosis and Elevated Calcium Levels by Sodium Chloride in a Hemodialysis Patient With Inadequate Chloride Intake. *Ther Apher Dial.* 20:86-7. 2016
55. Rabb H, Griffin MD, McKay DB, Swaminathan S, Pickkers P, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C; Acute Dialysis Quality Initiative Consensus XIII Work Group.. Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *J Am Soc Nephrol.* 27:371-9,2016
56. Tojo A, Asaba K, Kinugasa S, Ikeda Y, Shintani Y, Fukayama M, Nangaku M. The reduced expression of proximal tubular transporters in acquired Fanconi syndrome with light chain deposition. *Med Mol Morphol.* 49:48-52, 2016
57. Imai E, Maruyama S, Nangaku M, Hirakata H, Hayashi T, Narita I, Kono H, Nakatani E, Morita S, Tsubakihara Y, Akizawa T. Rationale and study design of a randomized controlled trial to assess the effects of maintaining hemoglobin levels using darbepoetin alfa on prevention of development of end-stage kidney disease in non-diabetic CKD patients (PREDICT Trial). *Clin Exp Nephrol.* 20:71-6. 2016
58. Johnson RJ, Nangaku M. Endothelial Dysfunction: The Secret Agent Driving Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 27:3-5, 2016
59. 香美祥二,岡田浩一,南学正臣,要伸也,丸山彰一,安田隆,加藤秀樹,吉田遥子,服部元史,芦田明,幡谷浩史,日高義彦,澤井俊宏,伊藤秀一,藤丸季可,藤村吉博,宮川義隆:非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015.日本腎臓学会誌 85(2)62-

- 75, 2016
60. 香美祥二. 小児 aHUS update. 日本小児腎不全学会雑誌 36 : 15-21. 2016
61. 香美祥二. 溶血性尿毒症症候群 今日の治療指針2016 私はこう治療している. 1441-1442, 2016
62. 香美祥二. 抗 C5 抗体療法 免疫・アレルギー科 65 : 519-524, 2016
63. 香美祥二. 国内における大規模な食中毒事件. 血栓性微小血管症(TMA)診断・治療実践マニュアル 75-76, 2016
64. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H, on behalf of the international working group for Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost 15:312-322, 2017
65. Ikejiri M, Wada H, Kamimoto Y, Nakatani K, Ikeda I: Protection from pregnancy loss in women with hereditary thrombophilia when associated to fibrinogen polymorphism Thr331Ala. Clin Appl Thromb Hemost. In press
66. Akutagawa T, Shindo T, Yamanouchi K, Hayakawa M, Ureshino H, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Noguchi R, Furukawa K, Morita S, Iwakiri R, Kimura S, Matsumoto M, Fujimoto K. Persistent Gastrointestinal Angiodysplasia in Heyde 's Syndrome After Aortic Valve Replacement. Intren Med. In press.
67. Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Ozeki Y, Sakurai Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y. Mutant botrocetin-2 inhibits von Willebrand factor-induced platelet agglutination. J Thromb Haemost. In press.

学会発表

1. 松本雅則. TMA における血漿療法と病因に基づいた新規治療法の選択. 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会 国立京都国際会館, 2016 年 4 月 28 日 (シンポジウム)
2. 杉邑俊樹、長谷川真弓、隅志穂里、下村志帆、馬場由美、辻内智美、前田美和、早川正樹、松本雅則. 当院で過去 5 年半に血液型判定困難で精査となった 65 症例の検討. 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会. 国立京都国際会館. 2016 年 4 月 28 日
3. 高橋幸博、長谷川真弓、松本雅則. 自施設作成混合血の組成およびその機能解析と緊急時の新生児の交換輸血. 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会. 国立京都国際会館. 2016 年 4 月 28 日
4. 松本雅則. 病因に基づいた TMA の診断と治療法の選択. 第 38 回日本血栓止血学会学術集会. 奈良春日野国際フォーラム. 2016 年 6 月 17 日 (教育講演)
5. 吉井由美、早川正樹、石西綾美、堀勇二、藤村吉博、松本雅則. 後天性原発

- 性血栓性血小板減少性紫斑病の再発危険因子の検討第38回日本血栓止血学会学術集会. 奈良春日野国際フォーラム. 2016年6月18日
6. 小亀浩市、内田裕美子、宮田敏行、松本雅則、藤村吉博、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣. デジタルPCRを用いたaHUS関連遺伝子異常の検出第38回日本血栓止血学会学術集会. 奈良春日野国際フォーラム. 2016年6月18日
 7. 早川正樹、松本雅則、山下慶吾、阿部毅寿、谷口繁樹. 大動脈弁置換術で小腸血管異常まで改善したHeyde症候群のマルチマー解析. 第38回日本血栓止血学会学術集会. 奈良春日野国際フォーラム. 2016年6月18日
 8. 松本雅則、錦織直人、小山文一、早川正樹、畠山金太、高濟峯、藤村吉博、中島祥介. 大腸がん化学療法後の肝類洞障害は von Willebrand 因子による血小板血栓形成により発症する. 第38回日本血栓止血学会学術集会. 奈良春日野国際フォーラム. 2016年6月18日
 9. 飯野宏允、柳澤邦雄、小川孔幸、清水啓明、三井健揮、石崎卓馬、半田寛、石西綾美、早川正樹、松本雅則、野島美久. Inhibitor boosting にリツキシマブが著効した血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)症例. 第38回日本血栓止血学会学術集会. 奈良春日野国際フォーラム. 2016年6月18日
 10. 内藤千晶、小川孔幸、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、半田寛、石西綾美、早川正樹、松本雅則、野島美久. 低力価 ADAMTS13 インヒビター残存状態で均衡を保っている血栓性血小板減少性紫斑病の1例. 第38回日本血栓止血学会学術集会. 奈良春日野国際フォーラム. 2016年6月18日.
 11. Matsumoto M. Analysis of Thrombotic Microangiopathy with Severe ADAMTS13 Deficiency in Japanese Registry. The 9th Congress of the Asia-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. Taipei International Convention Center. 2016年10月8日
 12. Tsujii N, Matsumoto M, Kokame K, Takahashi Y, Fujimura Y. Pulmonary hypertension complicated by severe hemolysis in neonate with congenital TTP. 第78回日本血液学会学術集会. パシフィコ横浜. 2016年10月15日
 13. Hayakawa M, Kato S, Fujimura Y, Matsumoto M. Quantitative evaluation of degradation products in von Willebrand factor A2 domain by ADAMTS13. 第78回日本血液学会学術集会. パシフィコ横浜. 2016年10月15日
 14. Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Matsumoto M, Hayakawa M, Fujimura Y. The point-mutated bitorocetin-2 inhibits VWF-induced platelet agglutination. 第78回日本血液学会学術集会. パシフィコ横浜. 2016年10月13日
 15. 早川正樹、酒井和哉、長谷川真弓、前田美和、辻内智美、馬場由美、下村志帆、隅志穂里、上野華恵、松下彰利、杉邑俊樹、梅木弥生、松本雅則. 大動

- 脈弁狭窄症の根治術により難治性消化管出血が改善した症例. 第 60 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会. 大阪国際交流センター. 2016 年 11 月 26 日
16. Yoshida Y, Isonishi A, Sado T, Hayakawa M, Yagi H, Kobayashi H, Fujimura Y, Matsumoto M. Severe Reduction of Free ADAMTS13, Unbound to Von Willebrand Factor, in Plasma Milieu Is a Unique Feature of HELLP Syndrome. The 58th Annual meeting of American Society of Hematology. San Diego Convention Center. 2016 年 12 月 3 日
17. Hayakawa M, Kato S, Matsui T, Sakai K, Yoshii Y, Yagi H, Fujimura Y, Matsumoto M. Quantitative ELISA Using N10 Antibody, Targeting on VWF-Y1605 Residue, Indicates That N-Linked Blood Group Type A Carbohydrate on VWF Molecule Functions Against ADAMTS13 Cleavage. The 58th Annual meeting of American Society of Hematology. San Diego Convention Center. 2016 年 12 月 5 日
18. 堀内久徳、松本雅則、小亀浩市、The Avec Study Group. 標準化した VWF マルチマー解析によって評価した循環器疾患随伴 AVWS の重症度と出血性合併症の関係. 第 11 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム. 野村コンファレンスプラザ日本橋. 2017 年 1 月 21 日
19. 松本雅則、厚生労働科研「血液凝固異常症等に関する研究班」TTPサブグループ. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイドの作成状況. 第 11 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム. 野村コンファレンスプラザ日本橋. 2017 年 1 月 21 日
20. 松本雅則. さらに適正使用に向けた、血液製剤の使用と輸血療法の実施に関する研究. 平成 28 年度輸血関連研究班 第 2 回合同班会議. 国立衛生研究所. 2017 年 2 月 11 日.
21. 宮川義隆、教育講演「白熱！医師主導治験の現場」、第 78 回 日本血液学会学術集会 (2016 年 10 月、東京都)
22. 宮川義隆、教育講演「腎障害を伴う HELLP 症候群は補体の異常活性化で発症する非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) か」第 37 回 日本妊娠高血圧学会 (2016 年 10 月、埼玉県)
23. Wada H: Diagnosis and treatment of DIC. The 33rd World Congress of Internal Medicine, WCIM Bali 2016, Bali, Indonesia, August 22-25, 2016
24. 和田英夫：止血系マーカーによる過凝固(前血栓)状態の検討、第 5 回プロテイン S 研究会シンポジウム、第 38 回日本血栓止血学会学術集会、奈良春日野国際フォーラム、2016 年 6 月 16-18 日
25. 和田英夫：悪性腫瘍と静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍に合併する血栓止血異常、第 17 回日本検査血液学会、福岡国際会議場、2016 年 8 月 6 日～7 日
26. Wada H: Guide for managing TTP and aHUS. シンポジウム 7 血栓止血領域の診療ガイド、第 78 回日本血液学

- 会学術集会、10/13-15/2016、パシフィック横浜
27. Wada H: Monitoring the hemostatic state in orthopedic surgery patients using fibrin related markers. Fibrin related markers in clinical practice. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Taipei International Convention Center (TICC), 10/6-9, 2016
 28. 小亀浩市: 先天性TTP/USCの遺伝子解析の現状. 第10回日本血栓止血学会SSCシンポジウム, 東京, 2016年2月20日
 29. 小亀浩市, 内田裕美子, 宮田敏行, 松本雅則, 藤村吉博, 吉田瑤子, 加藤秀樹, 南学正臣: デジタルPCRを用いたaHUS関連遺伝子異常の検出. 第38回日本血栓止血学会学術集会, 奈良, 2016年6月16日-18日
 30. 大和恵子, 中城有香子, 井本(山本)ひとみ, 小亀浩市, 宮田敏行, 片岡大治, 高橋淳, 柳本広二: Activated protein C (APC) in the acute phase suppresses the development of cerebral injuries after focal cerebral ischemia. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 2016年7月20日-22日
 31. Toshiyuki Miyata, Yumiko Uchida, Yoko Yoshida, Hideki Kato, Masanori Matsumoto, Koichi Kokame, Yoshihiro Fujimura, and Masaomi Nangaku: No association between dysplasminogenemia with p.A1a620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome. The 26th International Complement Workshop, Kanazawa, September 4-8, 2016.
 32. 堀内久徳, 坂爪公, 松本雅則, 小亀浩市, 齋木佳克: 人工心臓内の高ずり応力が引き起こす出血性疾患: 後天性フォンウィルブランド症候群. 第89回日本生化学会大会, フォーラム企画「生体材料・人工臓器の現状と未来」, 仙台, 2016年9月25日-27日
 33. Keiko Yamato, Yukako Nakajo, Hitomi Yamamoto-Imoto, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Hiroharu Kataoka, Jun C. Takahashi, and Hiroji Yanamoto: Activated protein C (APC) in the acute phase suppresses the development of cerebral infarction after focal cerebral ischemia. Neuroscience 2016, San Diego, USA, November 12-16, 2016.
 34. Yoko Yoshida, Hideki Kato, Madoka Fujisawa, Yuuka Sugahara, Yumiko Uchida, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, Nangaku Masaomi. Characterization of the patients with atypical hemolytic uremic syndrome by combination of hemolytic assay and gene analysis in Japan. 26th INTERNATIONAL COMPLEMENT WORKSHOP 2016年9月6日 金沢
 35. Masaomi Nangaku, Hideki Kato, Yoko Yoshida, Madoka Fujisawa, Yuka Sugawara, Toshiyuki Miyata,

- Yumiko Uchida, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura. Analysis of genetic background and evaluation with hemolysis assay in patients with atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN) 2016年9月20日 Perth、オーストラリア
36. 藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑤子、碓井知子、内田裕美子、宮田敏行、南学正臣. 当施設における非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の解析. 第59回日本腎臓学会学術総会 2016年06月17日 パシフィコ横浜、神奈川県
37. 南学正臣、加藤 秀樹、吉田 瑤子、宮田敏行、丸山彰一、香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断・全国調査研究. 第59回日本腎臓学会学術総会 2016年06月17日 パシフィコ横浜、神奈川県
38. 吉田瑤子、加藤秀樹、藤澤まどか、内田裕美子、松本雅則、宮田敏行、藤村吉博、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群における原因遺伝子別の定量的羊赤血球溶血試験の検討. 第59回日本腎臓学会学術総会 2016年06月17日 パシフィコ横浜、神奈川県
39. 吉田瑤子、加藤秀樹、藤澤まどか、菅原有佳、内田裕美子、芦田明、松本雅則、伊藤秀一、服部元史、香美祥二、宮田敏行、藤村吉博、南学正臣. 本邦における非典型溶血性尿毒症症候群の解析状況. 第51回 日本小児腎臓病学会学術集会 2016年7月7日 あいち小児保健医療総合センター、愛知
40. 加藤秀樹、吉田瑤子、藤澤まどか、菅原有佳、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の現状と今後. 第46回日本腎臓学会東部学術大会 2016年10月8日 京王プラザホテル、東京
41. 宮田敏行、内田裕美子、藤村吉博、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群患者におけるプラスミノーゲンA620T変異. 第38回日本血栓止血学学術集会 2016年10月8日 奈良春日野国際フォーラム、奈良
42. 今村秀明、此元隆雄、阪口嘉美、織田真悠子、大塚泰史、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣、宮田敏行、布井博幸. エクリズマブが著効した抗H因子抗体陽性非典型溶血性尿毒症症候群 (DEAP-HUS) の1例. 第46回日本腎臓学会西部学術大会 2016年10月15日 シーガイアコンベンションセンター、宮崎
43. 榎原秀雄、福長直也、丸尾美咲、野々下侑子、石田楓、工藤明子、橋永絵理、青木宏平、東寛子、中田健、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣、縄田智子、柴田洋孝. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の一例. 第46回日本腎臓学会西部学術大会 2016年10月15日 シーガイアコンベンションセンター、宮崎
44. 平松晶子、藤本大介、井上秀樹、實吉拓、安達政隆、中山裕史、加藤秀樹、宮田敏行、南学正臣、向山政志. 出産後非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) を発症し、血漿交換にて改善を認めた一例. 第61回 日本透析医学会学術集会・総会 2016年6月12日 大阪国際会議場、大阪
45. 三浦裕子、橋本悠作、立衿良崇、葛

- 谷明彦, 佐藤元美, 青山功, 吉田瑤子, 加藤秀樹, 南学正臣. C3遺伝子変異に伴うaHUS(非典型溶血性尿毒症症候群)を呈した父子症例. 第61回 日本透析医学会学術集会・総会 2016年6月10日 大阪国際会議場、大阪
46. 加藤秀樹、吉田瑤子、藤澤まどか、菅原有佳、南学正臣 . atypical HUSの診断と治療のupdate. 第37回日本アフェレシス学会学術大会 2016年11月26日 パシフィコ横浜、神奈川
47. 加藤秀樹、吉田瑤子、藤澤まどか、菅原有佳、宮田敏行、南学正臣. 「非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイド2015」の解説と今後の課題. 第11回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム 2017年1月21日 野村コンファランスプラザ日本橋、東京
48. 香美祥二：非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)とエクリズマブ治療平成27年度石川県合同輸血療法委員会講演会(平成28年2月11日、金沢)
49. 香美祥二：aHUS 診療の最近の進歩. 第9回福島県小児腎疾患セミナー(平成28年3月5日、郡山市)
50. 香美祥二：aHUS 診療 - 新しい診療ガイドと最近の話題 -. 第33回中国四国小児腎臓病学会(平成28年11月27日、高松市)

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 従来の分類によるTMAのADAMTS13活性(n=1420)
(奈良医大輸血部1998.7-2016.12)

	Congenital TMA (n=149)		Acquired TMA (n=1220)											Total (n=1420)
	USS (n=61)	aHUS (n=91)	Primary (n=545)		Secondary (n=675)									
			TTP (n=437)	HUS (n=125)	Drug-induced (n=42)			CTD/AD (n=324)	Malignancies (n=86)	HSCT (n=91)	Pregnancy (n=27)	STEC-HUS (n=47)	Others (LC, etc) (n=87)	
					TC (n=25/CL (n=3))	MMC (n=12)	Others (n=4)							
ADAMTS13:AC (%)	(n=60)	(n=91)	(n=437)	(n=125)	(n=25/n=3)	(n=12)	(n=4)	(n=324)	(n=86)	(n=91)	(n=27)	(n=47)	(n=87)	(n=1415)
<10	60	0	364	0	24	0	3	99	11	4	8	1	33	607
1年間の増加数	2	0	17	0	1	0	0	3	0	0	1	0	2	26
10 ~ <25	0	5	35	15	2	2	0	64	22	27	2	7	13	194
25 ~ <50	0	20	29	62	1	6	0	108	33	44	10	23	24	360
50	0	62	9	48	1	4	1	53	20	16	7	16	17	254
1年間の増加数	2	1	17	0	1	0	1	15	2	2	3	2	5	51

TC: チクロピジン, CL: クロピドグレル
 CTD/AD: Connective tissue diseases and Autoimmune diseases
 HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation
 STEC: shiga toxin producing *E.coli*
 LC: liver cirrhosis

表2 TTP (<ADAMTS13活性10%)症例のまとめ(n=607)
(奈良医大輸血部1998.7-2016.12)

	Congenital TMA (n=61)	Acquired TMA (n=547)								Total (n=607)
	USS (n=61)	Primary (n=364)	Secondary (n=183)							
		TTP (n=364)	Drug-induced (n=27)	CTD/AD (n=99)	Malignancies (n=11)	HSCT (n=4)	Pregnancy (n=8)	STEC-HUS (n=1)	Others (LC, etc) (n=33)	
ADAMTS13:AC (%)	(n=60)	(n=364)	(n=27)	(n=99)	(n=11)	(n=4)	(n=8)	(n=1)	(n=33)	(n=607)
< 0.5	36	306	22	73	5	0	7	0	25	474
0.5 ~ < 5	22	24	5	15	4	1	1	0	5	77
5 ~ < 10	2	21	0	11	0	3	0	1	3	41
マルチマーのみ <3 (3 ~ 10)	0	12 (1)	0	0	1 (1)	0	0	0	0	15
ADAMTS13:INH (BU/ml)	(n=60)	(n=363)	(n=27)	(n=97)	(n=10)	(n=1)	(n=8)	(n=1)	(n=30)	(n=597)
> 5	0	74	6	15	4	0	1	0	6	106
2 ~ < 5	0	128	13	31	2	0	3	0	10	187
0.5 ~ < 2	7	150	7	40	3	0	4	1	13	225
< 0.5	53	11	1	11	1	1	0	0	1	79

TC: チクロピジン, CL: クロピドグレル
 CTD/AD: Connective tissue diseases and Autoimmune diseases
 HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation
 STEC: shiga toxin-producing *E.coli*
 LC: Liver cirrhosis