

特発性血栓症 / 先天性血栓性素因サブグループ研究

グループリーダー：津田博子 中村学園大学
研究分担者：森下英理子 金沢大学
小嶋哲人 名古屋大学
宮田敏行 国立循環器病研究センター
小林隆夫 浜松医療センター
研究協力者：坂田洋一 自治医科大学 / 横山 健次 東海大学
中村真潮 村瀬病院 / 榛沢 和彦 新潟大学
尾島俊之 浜松医科大学 / 杉浦 和子 名古屋市立大学
關谷暁子 金沢大学 / 根木 玲子 国立循環器病研究センター
大賀正一 九州大学 / 辻 明宏 国立循環器病研究センター
和田英夫 三重大学

平成 28 年度特発性血栓症 / 先天性血栓性素因グループ総括

研究分担者 津田 博子 中村学園大学大学院栄養科学研究科 教授

研究要旨

特発性血栓症サブグループは、エコノミークラス症候群としても注目される静脈血栓塞栓症を対象とし、エビデンス収集とともに、その発症要因である先天性血栓性素因の診療ガイドラインの作成を通して、特発性血栓症の予知・予防の対策確立を目的としている。今年度は、昨年度に続いて特発性血栓症の指定難病認定に取り組んだ。「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)」は、先天性プロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)、アンチトロンビン(AT)欠乏症により新生児・乳児期から成人期に亘って重篤な血栓症を発症する疾病である。疾病対策部会にて指定難病(平成 29 年度実施分)に認定され、4 月から医療費助成が開始される予定である。今後は患者救済だけでなく、臨床調査個人票による実態調査が可能となることが期待される。また、個別研究として、「先天性 AT、PC、PS 欠乏症の遺伝子変異同定率・臨床症状・ならびに直接経口抗凝固薬が活性測定値に及ぼす影響に関する研究」、「新生児発症 PC 欠乏症の臨床像と遺伝子解析の推奨基準」、「プロトロンビン Arg596 ミスセンス変異解析による新たな血栓性素因検索」、「妊娠中の治療域ヘパリンによる抗凝固療法の実施モニタリングに関する研究」、「先天性血栓性素因保有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」、「熊本地震における静脈血栓塞栓症」、「特発性血栓症としての腹部静脈血栓症」、「超変革 APTT による抗凝固療法の実施モニターと不育症と血栓性素因」、「ヒト肝癌由来細胞株 HepG2 細胞における合成プロゲステロン製剤による PS mRNA 発現増加の分子機構解析」が行われた。

A. 研究目的

我が国では静脈血栓塞栓症(VTE)の発症頻度は欧米に比べて低いと言われてきたが、食生活の欧米化および高齢化に伴い、VTE の頻度は増加してきている。一方、VTE 発症リスクは人種差があることもわかっており、日本人における VTE の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、その予知・予防対策を確立することは急務である。本研究班では、エコノミークラス症候群としても国民から注目される特発性血栓症(静脈血栓塞栓症)の予知・予防のための対策確立を目的とする。

先天性血栓性素因を要因として発症する特発性血栓症は、若年性発症で、再発を繰り返し、重篤な機能障害を合併することから、平成 27 年度に続いて指定難病認定に取り組む。血液凝固制御因子のプロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)およびアンチトロンビン(AT)の先天的な欠乏により、若年性に重篤な血栓症を発症する「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)」の診断基準、重症度分類を策定する。また、先天性血栓性素因の病態解析および診断法・治療法の検討、「先天性血栓性素因保有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」を策定する。

B. 研究方法

以下の研究を行った。

1. 「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による）」の指定難病認定
2. 「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による）」の病態解析および診断法の検討
3. AT 抵抗性の分子病態解析
4. 抗凝固療法の検討
5. 先天性血栓性素因保有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策定

（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して、各施設の倫理委員会の承認を得た後に実施した。研究対象者には人権を配慮し、研究への参加は自由意思で書面にてインフォームドコンセントを得て施行した。

C. 研究結果

1. 「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による）」の指定難病認定

先天性血栓性素因を要因として発症する特発性血栓症は、若年性発症で、再発を繰り返し、時に重篤な機能障害を合併する。先天性血栓性素因のうち先天性 PC、PS、AT 欠乏症は小児慢性特定疾病として医療費助成の対象となっているが、指定難病には認定されていないため、20 歳になると助成が打ち切られる。そこで、難治性疾患政策研究事業（平成 26～27 年度）「新生児・小児における特発性血栓症の診断、予防および治療法の確立に関する研究班」（研究代表者：大賀正一先生）との共同で、平成 27

年度より「特発性血栓症（先天性血栓性素因による）」の指定難病認定に向けて準備を進めてきた。平成 26 年度作成の「先天性血栓性素因の診断基準」をもとに診断基準および重症度分類を作成し、日本血栓止血学会の承認を得て、新たに対象とすべき疾病として厚労省に情報提供した。

平成 28 年 3 月から、本疾病を含む 222 疾病を対象とした平成 29 年度実施分の検討が開始した。6 月に日本血液学会による承認を得て、8 月末に厚生省からの要望に応じて重症度分類を Bartel Index を用いた日常生活や社会生活の支障の程度によるものに改め、大賀正一先生の研究班が指定難病（第二次実施分）として申請していた「新生児・小児遺伝性血栓症」と「特発性血栓症（先天性血栓性素因による）」の統合版「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による）」の検討資料を提出した。その結果、9 月末の指定難病検討委員会にて指定難病（平成 29 年度実施分）24 疾病の一つ（No.327）（個票：添付資料）に選定された。平成 29 年 1 月の疾病対策部会にて承認され、4 月から臨床調査個人票（添付資料）をもとに医療費助成が開始する予定である。

2. 「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による）」の病態解析および診断法の検討
・「新生児期発症プロテイン C 欠乏症の臨床像と遺伝子解析の推奨基準」の研究では、小児期の中で血栓症の発症頻度が最も高い新生児期を対象として、電撃性紫斑病、頭蓋内出血・梗塞などの重篤な血栓症を発症する先天性 PC 欠乏症について検討した。新生児期の PC 活性は PS 活性に比べて低く、とりわけ生後 2 週までは活性値 30% 未満の児も認められた。新生児期発症の先天

性 PC 欠乏症 38 名の臨床症状、PC 活性、PS 活性、PC 遺伝子解析を検討した結果、PC 活性値<10%と PC/PS 活性比<0.35 での変異検出 Odd 比は 12.3 であり、新生児 PC 欠乏症診断の遺伝子解析基準となる可能性が示唆された。

・「先天性アンチトロンピン、プロテイン C、プロテイン S 欠乏症の遺伝子変異同定率・臨床症状・検査所見、ならびに直接型経口抗凝固薬が活性測定値におよぼす影響に関する研究」では、先天性 AT、PC、PS 欠乏症が疑われ遺伝子解析を施行した発端者およびその家系員、158 家系 229 症例(AT: 28 家系 51 症例、PC: 54 家系 79 症例、PS: 76 家系 99 症例)の変異同定率は AT 89%に対して PC 56%、PS 43%であり、ワルファリンや妊娠などによる二次性活性低下の症例が混入している可能性が考えられた。血栓症初発年齢の中央値は AT 欠乏症は 20 歳代、PC・PS 欠乏症は 40 歳代前後で、臨床症状は深部静脈血栓症・肺塞栓が約 50-60%、次いで脳静脈洞血栓症が 10-20%を占めた。また、直接型経口抗凝固薬(DOAC)のリバーロキサバン内服により、測定方法によっては AT、PC、PS の活性測定値が偽高値になることから、血中濃度の低いタイミングで採血するなどの対処が必要であることが分かった。

・「特発性血栓症としての腹部静脈血栓症の検討」の研究では、門脈血栓症、腸間膜静脈血栓症などの腹部静脈血栓症 50 名のうち 5 名(18%)に PC、PS、AT のいずれかの遺伝子変異が同定され、先天性血栓性素因の検索の重要性が示唆された。

・「熊本地震における VTE(エコノミークラス症候群)」の研究では、平成 28 年 4 月に発生した熊本地震では車中泊による VTE が多発したが、マスコミが車中泊の危険性、

水分摂取・運動の奨励を繰り返し放送した後は VTE の発症は減少した。エコノミークラス症候群の周知と予防にはマスコミによる啓発が効果的である可能性が示唆された。

・「ヒト肝癌由来細胞株 HepG2 細胞における合成プロゲステロン製剤によるプロテイン S mRNA 発現増加の分子機構解析」では、経口避妊薬に含まれる合成プロゲステロン剤によって、転写伸長反応が促進されて HepG2 細胞の PS mRNA 発現が増加するが、合成プロゲステロン剤の世代間で増加の程度が異なることを明らかにした。

3. AT 抵抗性の分子病態解析

・「プロトロンピン Arg596 ミスセンス変異解析による新たな血栓性素因検索」の研究では、遺伝性血栓症を発症するプロトロンピン遺伝子のミスセンス変異・Yukhashi 変異 (c.1787G>T, p.Arg596Leu) では、変異型トロンピンが AT 抵抗性、トロンボモジュリン(TM)抵抗性となる。そこで、Arg596 コドンの一塩基置換により 596Gln、596Trp、596Gly、596Pro 変異型トロンピンを作成したところ、分泌不全を示した 596Pro 変異型以外はすべて AT 抵抗性、TM 抵抗性を示した。これらの変異が生じた生体では、AT・TM による生理的制御に抵抗する変異型トロンピンの活性が異常に持続するため、血栓性素因となることが推測された。

4. 抗凝固療法の検討

・「妊娠中の治療域ヘパリンによる抗凝固療法のモニタリングに関する研究」では、血栓傾向のため未分画ヘパリンによる抗凝固療法を受けた妊婦 12 名の血液検体(69 検体)を用いて、モニタリングに

用いる活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)について解析した。6種類のAPTT試薬の検討から、ヘパリンに対する反応性が試薬によって異なることが明らかになり、その要因として、妊娠中に増加するVIII因子量によってAPTT試薬のヘパリンに対する感受性が異なることが判明した。妊婦のヘパリンモニタリングでは、APTT試薬に対するVIII因子量の影響をあらかじめ把握することが重要性であると考えられた。

・「超変革APTTによる抗凝固療法のモニターと不育症と血栓性素因」では、APTTの波形解析による抗凝固療法のモニタリングの可能性が提案されるとともに、先天性血栓性素因は不育症の要因にならないことが示唆された。

5. 先天性血栓性素因保有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策定

経口避妊薬(女性ホルモン剤)の副作用としての血栓塞栓症の調査研究では、年齢の増加とともにVTEの割合が減少し、動脈血栓塞栓症(ATE)が有意に増加し、ATEはVTEに比し有意に予後不良例が多いことが明らかになった。死亡率は約20万人年に1人と極めて低かった。

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、従来報告してきたように活性化PC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はある。現時点での血栓性素因保有妊婦の診療指針(私案)は、基本的には妊娠中は通常の臨床的観察に加え、分娩後まで低用量未分画ヘパリンの予防的皮下注射を行うことが推奨される。AT欠乏症妊婦でのAT

濃縮製剤の投与等付加的治療に関しては今後検討を重ねなければならないが、蓄積されたデータの解析や文献を参考にしながら、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う予定である。

D. 考察

特発性血栓症は難治性疾患であるにも拘らず医療費助成の対象となっていなかったが、平成26-28年度の研究活動により先天性PC、PS、AT欠乏症を要因とする「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)」が平成29年度実施分の指定難病に認定されたことは大きな成果といえる。しかし、今後解決すべき以下の問題点が明らかになった。

1) 診断法・治療法の標準化

本サブグループおよび日本血栓止血学会SSCの研究者所属施設22施設を対象に、PC、PS、AT活性測定の実態調査を実施した。その結果(回答13施設)、施設によって測定方法だけでなく基準値も異なっていることが明らかになった。また、抗凝固薬として投与されるワルファリンやDOACによって、偽低値または偽高値となることが報告され、血液検査の感度・特異度により、遺伝子解析の診断特性が低下することが示唆された。妊娠中の未分画ヘパリンによる抗凝固療法のモニタリングに用いるAPTTについても、妊娠に伴うVIII因子量の増加による影響が報告された。

2) 先天性PC、PS、AT欠乏症以外の先天性血栓性素因への対応

先天性血栓性素因としては、血液凝固制御因子(AT、PC、PSなど)欠乏症だけでなく、APC抵抗性、AT抵抗性、血液凝固因子(プロトロンビン、第因子、第因子など)増加症をきたす遺伝子異常などが含まれ

る。今年度は、AT 抵抗性をきたすプロトロンビン遺伝子のミスセンス変異 (Yukhashi 変異など) の血栓症発症のメカニズムについて報告されたが、今後これらの遺伝子異常による特発性血栓症への対応を検討する必要がある。

3) 先天性血栓性素因保有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策定

経口避妊薬(女性ホルモン剤)の副作用としての血栓塞栓症の調査研究など、平成26-28年度の研究成果に基づいて、血栓性素因保有妊婦の診療指針(私案)が提案された。

E. 結論

「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)」の指定難病認定により、先天性PC、PS、AT欠乏症を要因とする血栓症については、医療費助成だけでなく臨床調査個人票に基づく実態調査が可能となる。今後、診断法、治療法の標準化を推進し、予知・予防対策を確立するための診療ガイドライン策定が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 津田博子: 先天性血栓性素因を有する静脈血栓塞栓症(特発性血栓症). 血液フロンティア, 26 (3):51-57, 2016
- 2) 津田博子: 静脈血栓塞栓症の先天性要因の人種差. 医学のあゆみ, 257 (7): 759-35, 2016
- 3) 池田正孝、津田博子: 難治性疾患としての特発性血栓症(先天性血栓性素因

による). 第10回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム報告. 日本血栓止血学会誌, 27 (4): 479-480, 2016

- 4) Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Fukushima K, Ishimura M, Torio M, Urata M, Hotta T, Kang D, Hara T. Fetal hydrocephalus and neonatal stroke as the first presentation of protein C deficiency. Brain Dev. 2016 Feb;38(2):253-6
- 5) Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Tanaka K, Matsunaga Y, Kusuda T, Inoue H, Ishimura M, Takimoto T, Koga Y, Hotta T, Kang D, Hara T. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism. Pediatr Res. 2016 Jan;79(1-1):81-6
- 6) Ochiai M, Matsushita Y, Inoue H, Kusuda T, Kang D, Ichihara K, Nakashima N, Ihara K, Ohga S, Hara T; Kyushu University High-Risk Neonatal Clinical Research Network, Japan. Blood Reference Intervals for Preterm Low-Birth-Weight Infants: A Multicenter Cohort Study in Japan. PLoS One. 2016 Aug 23;11(8):e0161439.
- 7) Inoue H, Terachi SI, Uchiumi T, Sato T, Urata M, Ishimura M, Koga Y, Hotta T, Hara T, Kang D, Ohga S. The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations of the protein C gene. Pediatr Blood Cancer. 2017 Jan 23.(in press)

- 8) Inoue H, Terachi SI, Uchiyama T, Sato T, Urata M, Ishimura M, Koga Y, Hotta T, Hara T, Kang D, Ohga S. The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations of the protein C gene. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jan 23. (in press)
- 9) Taniguchi F, Morishita E, Sekiya A, Nomoto H, Katsu S, Kaneko S, Asakura H, Ohtake S. Gene analysis of six cases of congenital protein S deficiency and functional analysis of protein S mutations (A139V, C449F, R451Q, C475F, A525V and D599TfsTer13). *Thromb Res*. 151: 8-16, 2016
- 10) Sekiya A, Taniguchi F, Yamaguchi D, Kamijima S, Kaneko S, Katsu S, Hanamura M, Takata M, Nakano H, Asakura H, Ohtake S, Morishita E. Causative genetic mutations for antithrombin deficiency and their clinical background among Japanese patients. *Int J Hematol*. 105(3): 287-294, 2017.
- 11) Sekiya A, Hayashi T, Kadohira Y, Shibayama M, Tsuda T, Jin X, Nomoto H, Asakura H, Wada T, Ohtake S, Morishita E. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 10: DOI 1177, 2016
- 12) Kagami K, Yamazaki R, Minami T, Okumura N, Morishita E, Fujiwara H: Familial discrepancy of clinical outcomes associated with fibrinogen Dofen: A case of huge genital hematoma after episiotomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 42(6):722-725, 2016
- 13) Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura J, Kanakura Y: Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol*. 103(6): 703-12, 2016
- 14) Kadohira Y, Matsuura E, Hayashi T, Morishita E, Nakao S, Asakura H: A case of aortic aneurysm-associated DIC that responded well to a switch from warfarin to rivaroxaban. *Int Med*. In press, 2017
- 15) 本木 由香里, 野島 順三, 吉田 美香, 關谷 暁子, 原 和牙, 森下 英理子, 家子 正裕. ELISAによる抗リン脂質抗体価測定の標準化に向けて. *日本血栓止血学会誌*, 27(6):644-652, 2016
- 16) 森下英理子: フォンウィルブランド因子の臨床検査, *BIO Clinica*, 31(6):39-43, 2016
- 17) 森下英理子: 「質疑応答 プロからプロへ」不育症例に対する抗凝固療法と対応, *日本医事新報*, 8月12日号、4816, 2016
- 18) 森下英理子: 最新情報と今後の展望 2016 (血小板・凝固・線溶系疾患) オーパービュー, *臨床血液* 57(3): 307,

- 2016
- 19) 森下英理子: その他の先天性凝固異常症・線溶異常症, 『血液疾患最新の治療 2017-2019』(編集: 小澤敬也, 中尾眞二, 松村到), 南江堂, 東京, 242-247, 2017
- 20) 森下英理子: 深部静脈血栓症・肺塞栓症の発症機序と危険因子. 日本医師会雑誌 平成29年4月号特集(印刷中)
- 21) 森下英理子: 繰り返す静脈血栓症, 『むかしの頭で診ていませんか? 血液診療をスッキリまとめました』, 南江堂, 東京, 2017(印刷中)
- 22) 森下英理子: 静脈疾患の検査, 『動脈・静脈の疾患(上) - 最近の診断・治療動向 - 』, 日本臨床 2017年5月増刊(印刷中)
- 23) 村田萌、小嶋哲人: あらたな血栓性素因: アンチトロンピンレジスタンス 医学のあゆみ 257(7), 753-757, 2016. May. 14
- 24) Nakamura Y, Ando Y, Takagi Y, Murata M, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Takagi A, Matsushita T, Shima M, Kojima T: Distinct X chromosomal rearrangements in four haemophilia B patients with entire *F9* deletion. *Haemophilia*. 2016 May;22(3): 433-9
- 25) Kozuka T, Tamura S, Kawamura N, Nakata Y, Hasebe R, Makiyama A, Takagi Y, Murata M, Mizutani N, Takagi A, Kojima T: Progesterin isoforms provide different levels of protein S expression in HepG2 cells. *Thromb Res*. 2016 Jul 16;145:40-45
- 26) Takagi Y, Murata M, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Tamura S, Takagi A, Matsushita T, Saito H, Kojima T: Missense mutations in the gene encoding prothrombin corresponding to Arg596 cause antithrombin resistance and thrombomodulin resistance. *Thromb Haemost*. 2016 Nov 30;116(6):1022-1031
- 27) Moriyasu F, Furuichi Y, Tanaka A, Takikawa H, Yoshida H, Sakaida I, Obara K, Hashizume M, Kage M, Ohfuji S, Kitano S, Kawasaki S, Kokubu S, Matsutani S, Eguchi S, Shiomi S, Kojima T, Maehara Y, Kuniyoshi Y: Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics. *Hepatol Res*. 2017 Jan 6.
- 28) Miljic P, Gvozdenov M, Takagi Y, Takagi A, Pruner I, Dragojevic M, Tomic B, Bodrozic J, Kojima T, Radojkovic D, Djordjevic V: Clinical and biochemical characterization of the Prothrombin Belgrade mutation in a large Serbian pedigree: new insights into antithrombin resistance mechanism. *J Thromb Haemost*. 2017 Jan 11.
- 29) 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),

- e137-139, 2016
- 30) 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:_
- 31) Cardiovascular events occur independently of high on-aspirin platelet reactivity and residual COX-1 activity in stable cardiovascular patients. *Thromb Haemost*, 116(2), 356-68, 2016
- 32) 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(2), 223-7, 2016
- 33) 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(27), e4104, 2016
- 34) 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(27), e4104, 2016
- 35) Miyata T, Maruyama K, Banno F, Neki R: Thrombophilia in East Asian countries: are there any genetic differences in these countries? Review, *Thromb J*, 14 (Suppl 1):25, 2016
- 36) Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T. Risks of thromboembolism associated with hormone contraceptives in Japanese compared with Western women. *J Obstet Gynaecol Res* 2017. doi:10.1111/jog.13304
- 37) Oda T, Itoh H, Kawai K, Oda-Kishimoto A, Kobayashi T, Doi T, Uchida T, Kanayama N: Three successful deliveries involving a woman with congenital afibrinogenaemia - conventional fibrinogen concentrate infusion vs. 'as required' fibrinogen concentrate infusion based on changes in fibrinogen clearance. *Haemophilia* 2016 Sep;22(5):e478-81. doi: 10.1111/hae.13054. Epub 2016 Aug 1
- 38) 小林隆夫: 深部静脈血栓症. 小澤敬也, 中尾眞二, 松村到編集, 血液疾患最新の治療2017-2019. 南江堂, 東京, pp252-255, 2017
- 39) 小林隆夫, 杉浦和子: 血栓症・脳卒中. 性ステロイドホルモンの副作用の疫

- 学.臨床婦人科産科 71(1): 140-147, 2017
- 40) 小林隆夫: HELLP症候群, 子癇, 非典型HUSの関係. 宮川義隆, 松本雅則, 南学正臣編, 血栓性微小血管症(TMA) 診断・治療マニュアル. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp92-93, 2016
- 41) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症(VTE). 日本周産期・新生児医学会 教育・研修委員会編集, 症例から学ぶ周産期診療ワークブック. I 母体編2. 妊娠中期後期の異常. メディカルビュー社, 東京, pp52-56, 2016
- 42) 小林隆夫: 血栓性素因と血栓塞栓症. ハイリスク妊娠の外来診療パーフェクトブック. 産婦人科の実際 臨時増刊号 65(10): 1423-1434, 2016
- 43) 小林隆夫: 下肢浮腫. 特集 妊産婦の訴えにひそむ重大疾患. ペリネイタルケア35(8): 770-775, 2016
- 44) 杉浦和子, 小林隆夫, 尾島俊之: 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. 心臓 48(7): 826-831, 2016
- 45) 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. 心臓 48(7): 821-825, 2016
- 46) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症を防ぐ. 周産期医学 46(3): 317-322, 2016
- 47) 杉浦和子, 小林隆夫: 女性ホルモン剤を安全に使用するために. Thromb Med 6(2): 150-154, 2016
- 48) 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. Thromb Med 6(1): 62-66, 2016
2. 学会発表
- 1) Tsuda H: Update on Ongoing Project: Racial differences in Plasma Coagulation Inhibitors. "Plasma coagulation inhibitors", 62nd Annual SSC Meeting of Int. Soc. Thromb. Haemost., Montpellier (Le Corum Conference Centre), France, May 26, 2016.
- 2) Tsuda H., Noguchi K., Nakazono E., Tsuda T., Jin, X.: Protein S specific activity analysis can accurately identify the carrier of Protein S Tokushima. 9th Congress of Asian-Pacific Soc. Thromb. Haemost., Taipei (Taipei International Convention Center), Taiwan, October 7, 2016
- 3) 大賀正一. 新生児・小児期に発症する抗凝固因子欠損症の表現型と遺伝子型. 平成28年度厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 "血液凝固異常症等に関する研究班(村田班)" 第1回班会議 特発性血栓症班研究報告 2016年8月26日 東京都
- 4) 市山正子, 井上普介, 石村匡崇, 楠田剛, 金城唯宗, 落合正行, 高畑靖, 堀田多恵子, 山下博徳, 佐藤和夫, 康東天, 大賀正一 新生児発症遺伝性プロテインC欠乏症スクリーニングのためのプロテインC活性基準 第119回日本小児科学会学術集会 2016年5月13-15日 札幌市
- 5) 市山正子, 井上普介, 石村匡崇, 楠田剛, 金城唯宗, 落合正行, 高畑靖, 堀田多恵子, 山下博徳, 佐藤和夫, 康東天, 原寿郎, 大賀正一 新生児発症遺

- 伝性プロテインC欠乏症スクリーニングのためのプロテインC活性基準 第26回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 2016年7月1-2日 長崎市
- 6) 石黒 精、大賀正一、野上恵嗣、松本智子、未延総一、西村菜穂、中川聡、中館尚也、福田晃也、笠原群生. 肝移植：プロテインC欠乏症の患児への新しい治療戦略. 第58回日本小児血液・がん学会学術集会 2016年12月15日-17日 東京都
- 7) 能口健太、古賀結、中園栄里、堀田多恵子、内海健、康東天、津田博子：日本人健常者におけるプロテインC遺伝子多型の検討. 第38回日本血栓止血学会学術集会、奈良（奈良春日野国際フォーラム）、6月18日2016年
- 8) 佐田志穂子、津田博子：Glucose 濃度低下によるHepG2細胞の脂質代謝関連因子とprotein S 遺伝子発現の検討. 第38回日本血栓止血学会学術集会、奈良（奈良春日野国際フォーラム）、6月18日2016年
- 9) Morishita E, Takata M, Akiyama M, Miyata T, Takagi A, Kojima T, Sekiya A, Taniguchi F: Asymptomatic dysprothrombinemia (Prothrombin Himi) with p.M380T and p.R431H shows severely reduced clotting activity, moderate antithrombin resistance and severe thrombomodulin binding defect. 58th American Society of Hematology Annual Meeting. 2016.12.3-6, San Diego
- 10) 沼波仁, 飯嶋真秀, 鈴木基弘, 金澤俊郎, 田中宏明, 横田隆徳, 森下英理子：右内頸動脈閉塞による脳梗塞と多発性深部静脈血栓症をきたしたプロテインS異常症の41歳女性例. 第218回日本神経学会関東・甲信越地方会、2016年9月3日、東京
- 11) 勝詩織, 關谷暁子, 金子将ノ助, 朝倉英策, 大竹茂樹, 森下英理子：先天性AT欠乏症24家系の臨床所見ならびに遺伝子変異部位の検討, 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薨、2016年6月16~18日、奈良
- 12) 關谷暁子, 鈴木健史, 三澤絵梨, 末武司, 古莊浩司, 林研至, 朝倉英策, 大竹茂樹, 森下英理子：直接経口抗凝固薬が血中アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS活性値に与える影響, 第17回日本検査血液学会学術集会, 福岡国際会議場、2016年8月6日~7日、福岡
- 13) 森下英理子：静脈血栓症の成因と治療 悪性腫瘍から先天性血栓性素因 - , 印旛沼エリア循環器セミナー, ウィシユトンホテル・ユーカーリ, 2016年6月23日, 佐倉
- 14) 森下英理子：先天性血栓性素因. 第37回日本血栓止血学会学術セミナー(教育講演), 奈良春日野国際フォーラム薨, 2016年6月16-18日, 奈良
- 15) 本木由香里, 吉田美香, 關谷暁子, 原和冴, 家子正裕, 森下英理子, 野島順三：抗リン脂質抗体価測定ELISAの標準化に向けた取組み, 第17回日本検査血液学会学術集会, 福岡国際会議場、2016年8月6日~7日、福岡
- 16) 森下英理子：静脈血栓症の成因と治療, 第17回日本検査血液学会学術集

- 会ランチオンセミナー，福岡国際会議場，2016年8月7日，福岡
- 17) 上島沙耶香，關谷暁子，仲里朝周，金子将ノ助，勝詩織，花村美帆，高田麻央，中野明華，大竹茂樹，森下英理子：先天性アンチトロンビン欠乏症の遺伝子解析および異常アンチトロンビン蛋白(N87D)の機能解析，第41回北陸臨床病理集談会，福井赤十字病院、2016年9月10日、福井
- 18) 金子将ノ助，關谷暁子，勝詩織，上島沙耶香，花村美帆，中野明華，大竹茂樹，森下英理子：先天性アンチトロンビン欠乏症 25 家系の臨床所見ならびに遺伝子変異部位の検討，第41回北陸臨床病理集談会，福井赤十字病院、2016年9月10日、福井
- 19) 花村美帆，關谷暁子，上島沙耶香，勝詩織，金子将ノ助，中野明華，大竹茂樹，森下英理子：当研究室で実施したプロテインCおよびプロテインS遺伝子解析の総括，第41回北陸臨床病理集談会，福井赤十字病院、2016年9月10日、福井
- 20) 金秀日，津田友秀，森下英理子，關谷暁子，康東天，濱崎直孝：プロテインS比活性によるプロテインS異常症のスクリーニング．第48回日本臨床検査自動化学会，パシフィコ横浜、2016年9月21日～23日、横浜
- 21) 金森尚美，古莊浩司，關谷暁子，高島伸一郎，加藤武史，村井久純，薄井莊一郎，林研至，森下英理子，高村雅之：抗凝固療法が先天性凝固異常のスクリーニング検査に与える影響．第64回日本心臓病学会学術集会，東京国際フォーラム、2016年9月23日～25日、東京
- 22) 森下英理子：血栓止血領域の診療ガイド．先天性血栓性素因，第78回日本血液学会学術集会（シンポジウム），横浜パシフィコ，2016年10月14日，横浜
- 23) Takagi Y, Kawamura N, Makiyama A, Hashimoto E, Tamura S, Takagi A, Kojima T: Prothrombin missense mutations at 596Arg reduced the affinity of mutant thrombin to thrombomodulin controlled by Na⁺ concentration. XXIX International Symposium on Technical Innovations in Laboratory Hematology (ISLH), Milano, Italy、平成28年5月12-14日
- 24) 河村奈美、槇山愛弓、橋本恵梨華、長谷部瞭、高木夕希、村田萌、田村彰吾、高木明、小川実加、兼松毅、岸本磨由子、鈴木伸明、松下正、小嶋哲人：血友病A症例における血液凝固第VIII因子の遺伝子解析 第38回日本血栓止血学会学術集会、奈良、平成28年6月16-18日
- 25) 高木夕希、河村奈美、槇山愛弓、橋本恵梨華、安藤裕実、加藤衣央、田村彰吾、高木明、小嶋哲人：低フィブリノゲン血症3症例の遺伝子解析 第38回日本血栓止血学会学術集会、奈良、平成28年6月16-18日
- 26) 槇山愛弓、高木夕希、河村奈美、橋本恵梨華、田村彰吾、高木明、岸本磨由子、鈴木伸明、松下正、小嶋哲人：第17回日本検査血液検査血液学会学術集会、博多、平成28年8月6-7日
- 27) HASHIMOTO E, TAKAGI Y, KAWAMURA N, MAKIYAMA A, SAKANE H, FUJIOKA A, TAMURA S, TAKAGI A, FUKUSHIMA Y,

- KANEKO M, KOJIMA T: A NOVEL LARGE DELETION FOUND IN A JAPANESE FAMILY WITH ANTITHROMBIN DEFICIENCY. The 9th Congress of Asia Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis (APSTH), Taipei、平成 28 年 10 月 6-9 日
- 28) AWAMURA N, MAKIYAMA A, TAKAGI Y, HASHIMOTO E, SAKANE H, FUJIOKA A, TAMURA S, TAKAGI A, SUZUKI N, MATSUSHITA T, KOJIMA T: Molecular basis of F8 gene abnormality in hemophilia A patients in Nagoya. The 9th Congress of Asia Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis (APSTH), Taipei、平成 28 年 10 月 6-9 日
- 29) MAKIYAMA A, TAKAGI Y, KAWAMURA N, HASHIMOTO E, SAKANE H, FUJIOKA A, TAMURA S, TAKAGI A, KISHIMOTO M, SUZUKI N, MATSUSHITA T, KOJIMA T: GENETIC ANALYSIS OF PATIENTS WITH PROTEIN C DEFICIENCY. The 9th Congress of Asia Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis (APSTH), Taipei、平成 28 年 10 月 6-9 日
- 30) Sakane H, Nakamura Y, Fujioka A, Hashimoto E, Makiyama A, Kawamura N, Suzuki S, Takagi Y, Tamura S, Takagi A, Ogawa M, Kanemetsu T, Kishimoto M, Suzuki N, Matsushita T, Kojima T: Diverse F9 abnormalities including a large SVA retrotransposon insertion that cause hemophilia B. 第 78 回日本血液学会学術集会、横浜、平成 28 年 10 月 13-15 日
- 31) Tamura S, Suzuki-Inoue K, Ozaki Y, Tsukiji N, Shirai T, Sasaki T, Osada M, Satoh K, Takagi A, Kojima T: Novel periarteriolar stromal cells promote megakaryo/thrombopoiesis via CLEC-2/podoplanin binding. 第 78 回日本血液学会学術集会、横浜、平成 28 年 10 月 13-15 日
- 32) 高木夕希, 河村奈美, 槇山愛弓, 橋本恵梨華, 田村彰吾, 高木明, 小嶋哲人: プロトロンビン Arg596 ミスセンス変異がトロンビンのトロンボモジュリン結合能に及ぼす影響. 第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、平成 28 年 11 月 30 日-12 月 2 日
- 33) 宮田敏行、シンポジウム 血栓形成メカニズムの最新のトピックス、「静脈血栓症の発症メカニズム」、第 41 回日本脳卒中学会総会、2016 年 4 月 15 日、札幌市、北海道
- 34) 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ゲン A620T 変異」、第 38 回日本血栓止血学会学術集会、2016 年 6 月 16-18 日、奈良
- 35) 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、2016 年 6 月 16-18 日、奈良
- 36) Toshiyuki Miyata, Yuko Tashima, Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Yasuyuki Matsuda, Hiroji Yanamoto, Plasminogen Tochigi mice with severely reduced plasminogen

- activity exhibit phenotypes similar to wild-type mice under experimental thrombotic conditions, Gordon Research Conference on Hemostasis, July 24-29, 2016, Stowe, Vermont, USA
- 37) Toshiyuki Miyata, Yumiko Uchida, Yoko Yoshida, Hideki Kato, Masanori Matsumoto, Koichi Kokame, Yoshihiro Fujimura, Masaomi Nangaku, No association between dysplasminogenemia with p.Ala620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome, XXVIth International Complement Workshop, September 4-8, 2016, Kanazawa, Japan
- 38) Yoshihiko Hidaka, Norimitsu Inoue, Yasufumi Ohtsuka, Toshihiro Sawai, Toshiyuki Miyata, Isao Osawa, Hidechika Okada, Taroh Kinoshita, Hideharu Sekine, Minoru Takahashi, Hiroshi Tsukamoto, Miki Nakao, Masaru Nonaka, Misao Matsushita, Tetsuro Yamamoto, Takahiko Horiuchi, Nobutaka Wakamiya, Establishment of a comprehensive complement examination system for complement-related diseases by the Japanese Association for Complement Research, XXVIth International Complement Workshop, September 4-8, 2016, Kanazawa, Japan
- 39) Yoko Yoshida, Hideki Kato, Madoka Fujisawa, Yuuka Sugahara, Yumiko Uchida, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, Masaomi Nangaku, Characterization of the patients with atypical hemolytic uremic syndrome by combination of hemolytic assay and gene analysis in Japan, XXVIth International Complement Workshop, September 4-8, 2016, Kanazawa, Japan
- 40) Toshiyuki Miyata, "Thrombophilia in East Asian Countries. Are there any genetic differences in these countries?" The 9th Congress of the Asian-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis, Taipei, Taiwan, October 6 - 9, 2016
- 41) Toshiyuki Miyata, "Differences in Prothrombotic States among Races/Regions", Session 129: Antithrombotic Therapy Specific to Races/Regions (in the NOAC Era), an American Heart/American Stroke Association and Japan Stroke Society Joint Session, International Stroke Conference 2017, February 23, 2017, Houston, USA.
- 42) 宮田敏行、シンポジウム7「心房細動と脳卒中を考える」, 「新たな抗凝固薬の開発」、第42回日本脳卒中学会学術集会、2017年3月16-19日、大阪市、大阪府
- 43) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー in 岡山. 岡山, 2017.2.11
- 44) 小林隆夫: わが国における女性ホルモン剤使用に関連する血栓塞栓症の現況. 第21回日本生殖内分泌学会学術集会ランチョンセミナー, 大阪,

2017.1.14

- 45) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー IN 山梨県立中央病院, 甲府, 2016.12.16
- 46) 小林隆夫：産婦人科領域における静脈血栓塞栓症の現況と予防対策 女性ホルモン剤を中心に . 第 62 回愛媛県産婦人科医学会学術集談会および第 28 回愛媛県産婦人科医学会臨床集談会, 松山, 2016.12.10
- 47) 小林隆夫：院内における静脈血栓塞栓症予防の実践. 呉共済病院 VTE オープンカンファレンス, 呉, 2016.12.2
- 48) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第 21 回 VTE 医療安全セミナー in 札幌. 札幌, 2016.11.26
- 49) 保田知生, 山田典一, 椎名昌美, 武田亮二, 春田祥治, 小林隆夫, 中野 赳: 肺塞栓症と深部静脈血栓症および静脈血栓塞栓症における患者実態のアンケート調査報告. 第 23 回肺塞栓症研究会 2016.11.26 東京
- 50) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓塞栓症 update. いわき市産婦人科部会講演会, いわき, 2016.11.11
- 51) 小林隆夫：産科領域における危機的出血と静脈血栓塞栓症. 第 67 回日本輸血・細胞治療学会東海支部例会特別講演, 名古屋, 2016.11.5
- 52) 小林隆夫：先天性 ATIII 欠乏症妊婦の管理. 第 34 回周産期医療研究会ランチョンセミナー, 奈良, 2016.10.29
- 53) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第 20 回 VTE 医療安全セミナー in 高松. 高松, 2016.10.23
- 54) Kobayashi T, Tsuda T. Activated protein C sensitivity ratio (APC-sr) and protein S-specific activity are useful predictive markers for venous thromboembolism (VTE). The 1st Joint Meeting of ISFP and PA Workshop, Shizuoka, 2016.10.19
- 55) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第 19 回 VTE 医療安全セミナー in さいたま. 大宮, 2016.10.9
- 56) 小林隆夫：身近に潜むエコノミークラス症候群の予防 - 来たるべき巨大地震に備えて -. 愛知県医師会主催 県民向け医療安全に関する講演会 2016.10.5
- 57) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第 18 回 VTE 医療安全セミナー in 富山. 富山, 2016.9.24
- 58) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第 17 回 VTE 医療安全セミナー in 鹿児島. 鹿児島, 2016.9.3
- 59) 小林隆夫：チームで取り組む肺血栓塞栓症予防対策. 鹿児島医療センター医療安全管理研修会. 鹿児島, 2016.9.2
- 60) 小林隆夫：入院中の患者に対する静脈血栓塞栓症予防対策の意義と実際. 川崎協同病院静脈血栓塞栓症予防対策研修会, 川崎, 2016.8.31
- 61) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE セミナー in 公立西知多総合病院. 知多, 2016.8.24
- 62) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リ

スク評価と予防対策～. 第16回VTE
医療安全セミナー in 米子. 米子,
2016.7.23

63) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症予防～抗凝
固療法 Up to Date～. 第26回日本産
婦人科・新生児血液学会ランチョンセ
ミナー, 長崎, 2016.7.1

64) 小林隆夫: 産婦人科領域における静脈
血栓塞栓症予防の最近の話題～抗凝
固療法を中心に～. 第68回日本産科
婦人科学会ランチョンセミナー5, 東
京, 2016.4.22

65) 小林隆夫: [予防しよう]静脈血栓症に
ならないためにできること. 日本血

栓協会主催市民公開講座, 名古屋,
2016.4.17

66) 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
13回VTE医療安全セミナー in 沖縄.
浦添, 2016.4.9

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