

ITP（特発性血小板減少性紫斑病）サブグループ総合報告書

グループリーダー： 富山佳昭 大阪大学医学部附属病院 病院教授
班員： 桑名正隆 日本医科大学 教授
羽藤高明 愛媛大学医学部附属病院 病院教授
村田 満 慶應義塾大学医学部 教授
研究協力者： 藤村欣吾 安田女子大学 教授
倉田義之 千里金襴大学
高蓋寿朗 国立病院機構呉医療センター 科長
柏木浩和 大阪大学大学院医学系研究科 講師
宮川義隆 埼玉医科大学 教授
加藤 恒 大阪大学大学院医学系研究科 助教
特別協力者（疫学班）： 杉田 稔 東邦大学医学部衛生学
島田直樹 国際医療福祉大学

グループ総括

分担研究者：富山 佳昭

研究要旨

ITP に関して、1) 疫学調査、2) 治療の標準化（特に ITP 治療の参照ガイドの作成および改訂）、3) ITP 診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討、を中核としてグループ研究および個別研究を行った。疫学研究は臨床個人調査表を基に平成 24～26 年度の本邦における ITP の実態を調査把握した。平成 24～26 年度の解析においても、発症年齢、更新年齢とも中高年の男女に最も多い事が確認された。治療の標準化に関しては、本研究班にて作成した「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」は、「臨床血液」誌に掲載後、血液内科医以外の診療科の医師も参照できるようにフリーアクセスとした。さらに執筆活動や講演により、その啓蒙に努めた。医師主導型治験として行った ITP に対するリツキシマブ療法に関して、論文発表を行った。また、平成 27 年 1 月より新たに施行された指定難病医療費助成制度における、ITP の臨床個人調査表の改訂、重症度分類の設定を行った。個人研究では、診断に関して、引き続き検査の標準化を検討し、IPF%の測定法に関してその保険収載に向けての基礎的検討、血小板抗体測定法である ELISPOT 法のキット化とその検討を行った。

A. 研究目的

ITP は平成 26 年度までは特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、平成 27 年 1 月よりは指定難病医療費助成制度の対象疾患として、難病に位置づけられる疾患である。本研究班では本疾患を克服すべくその疫学を初めとして、治療ならびに診断を向上させることを課題として継続して検討を重ねている。この目的のために、本研究班では ITP に関して、1) 疫学調査、2) 治療の標準化とその啓蒙（治療の参照ガイドの作成および改訂）、3) ITP 診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討（特に病態に則した新たな診断基準の作成）を大きな柱として検討してきた。

まず指定難病医療費助成制度の対象疾患であることから、ITP の臨床疫学的研究を経年的に行い最近の ITP の臨床実態を明らかにする。治療に関しては治療プロ

トコールを履行するに当たり保険医療上の制約を克服すると共に、本疾患の治療の標準化をめざし「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」の作成および啓蒙を行い、さらに診断の標準化に向けて診断法の開発、検討をおこなった。

B. 研究方法

1. 疫学研究に関しては特定疾患治療研究事業の対象疾患にともなって毎年行われる ITP 臨床個人調査表を基に、新規発症症例数、更新症例数、発症年齢、性、分布、さらには罹病期間、治療内容、合併症、現在の QOL, 等を解析した。さらに指定難病医療費助成制度への移行に伴い ITP 臨床個人調査表の改訂作業を遂行した。

2. 治療の標準化に関しては、「治療の参照ガイド」の公表に引き続き、「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」については班会議のメンバーを中心に、産婦人科、小児科な

どの専門家も参画した作成委員会を組織し作成、その公開と啓発に努めた

3 .ITP 診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討、(個別研究)

ITP の補助診断法として、網状血小板比率(RP%)を提唱しているが、日常診療にて利用できる幼若血小板比率(IPF%)の感度、特異度を検証した。血小板減少状態での血小板機能解析法の検討、抗血小板抗体検出法である ELISPOT 法のさらなる標準化の検討を行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関しては、当該施設の臨床研究倫理審査委員会での承認を得たのち、インフォームドコンセントを得て施行した。また、一部研究では、残余検体を用いた。

C . 研究結果

1 . I T P の疫学研究(羽藤班員、倉田研究協力者、島田研究協力者)

1) 臨床調査個人票登録率

疫学調査は平成 15 年から開始しており平成 24 ~ 26 年度をまとめることが出来た。平成 24 年度、25 年度、26 年度の ITP 医療受給者証所持患者はそれぞれ 24,100 人、24,956 人、27,455 人であり、過去 10 年間ほぼ同数であった。このうち解析可能であった臨床調査個人票の比率は、平成 24、25 年度でそれぞれ 75、53%であったが、平成 26 年度は 12%と極端に低下していた。そのため、平成 26 年度の調査は網状血小板比率と出血症状の解析にとどめ、平成 24 年と 25 年のデータを集計して本邦における ITP 罹患率等の解析を行った。平成 26 年度の臨床調査個人票回収率減少の原因は、ITP 医療受給者証所持患者数が一定であることから、都道府県

から厚労省への臨床調査個人票データの入力率が低下したため、厚労省データベースのデータ量が減少したことによるものと推察された。

2) 新規患者年齢分布

平成 24 年度および 25 年度に新規登録された ITP 患者の年齢分布では、女性は 31-35 歳と 81-85 歳をピークとする 2 峰性を示し、男性は 81-85 歳をピークとする 1 峰性を示した。

平成 24、25 年度の新規登録患者数と各年度の日本人口統計を基にして成人(21 歳以上) ITP の罹患率を算出したところ、2.6 人/10 万人/年であった。罹患率のピークは 81-85 歳の男性にあり、7.1 人/10 万人/年であった。なお、20 歳以下の患者は小児慢性特定疾患に申請していて、本研究で用いたデータベースとは別に登録されている割合が極めて高く、罹患率の解析対象から除外した。成人 ITP は明らかに高齢者の疾患となっており、従来からピークがあるとされていた 30 歳代女性と比べて 70 歳以上の高齢者はその 2 倍以上の罹患率に達していることがわかった。

3) 出血症状

平成 24 ~ 26 年度新規 ITP 患者 5,729 人の出血症状の解析にて、紫斑を 66%の症例において認めた。その他、歯肉出血(21%)、鼻出血(13%)など、粘膜出血の頻度も高かった。重篤な出血と考えられる臓器出血は血尿(6.1%)、下血(6.1%)、脳出血(1.3%)であり、頻度は低いものの患者の QOL や生命予後へのインパクトは大きいと考えられた。

4) 消化管出血(下血)

重篤な出血合併症である消化管出血についてリスク因子を解析した。平成 24 ~ 26 年の 3 年間における新規登録 ITP 患者

5,729人中347人(6.1%)に消化管出血がみられた。カイ2乗検定による単変量解析を行うと、消化管出血をきたした患者は男性、高齢、血小板数低値であることが有意なリスク因子であった。また、検査値では網状血小板比率上昇、HbおよびHt低下が有意に相関していたが、これらは消化管出血の結果として引き起こされた検査の変化であることが推察された。さらに、皮下出血や粘膜出血などの出血症状との相関を解析すると、単変量解析では紫斑、歯肉出血、鼻出血、血尿の存在が消化管出血の発生と相関していた。しかしながら、多変量ロジスティック回帰解析を行うと、独立したリスク因子として同定されたのはHb低下と網状血小板比率上昇の2項目だけであった。

5) 脳出血

脳出血についても消化管出血と同様のリスク因子解析を行った。平成24~26年の3年間における新規登録ITP患者5,729人中75人(1.3%)に脳出血がみられた。カイ2乗検定による単変量解析で脳出血をきたした患者は高齢、血小板数低値、HbおよびHt低下が有意なリスク因子であった。さらに、皮下出血や粘膜出血などの出血症状との相関を解析すると、単変量解析では歯肉出血の存在が脳出血の発生と相関していた。しかしながら、多変量ロジスティック回帰解析を行うと、独立したリスク因子として同定されたのは年齢、血小板数、Hbの3項目だけであった。

6) 網状血小板比率

平成24~26年度に網状血小板比率が測定されていた新規ITP登録患者1,077人の解析では、平均 $16.0 \pm 11.1\%$ であり、正常値 $4.8 \pm 1.1\%$ より明らかに高かった。

また、ITPと混同されがちなMYH9異常症では $50.1 \pm 7.5\%$ という極めて高い数値をとることが報告されているが、この範囲内に入るITP登録患者は2%存在しており、ITPとして登録された患者の2%程度はMYH9異常症である可能性があると考えられた。

7) 治療

慢性型ITPにおいては平成24、25年を通じてプレドニゾロンが55.6%と最も多く選択されていた治療法であった。脾摘の実施率は平均2.4%/年であった。トロンボポエチン受容体作動薬は10%前後の患者に投与されていた。また、更新慢性型ITP患者で治癒または軽快と判定された患者の割合(軽快率)は平成23年度までは20.8~21.1%で推移していたが、平成24年度は22.4%、平成25年度は23.3%と微増していた。この上昇は平成22年から導入されたピロリ菌除菌療法および平成23年から販売されたトロンボポエチン受容体作動薬が関与しているものと推察された。

8) 個人調査表の改訂

国際的見地からすると、ITP国際作業部会において本疾患の呼称や、急性および慢性ITPの定義の見直しが提唱されている。ITPは、血小板減少が6ヵ月以内に寛解する急性ITPと6ヵ月以上持続する慢性ITPに分類されている。しかしながら急性との表現は、その曖昧さと6ヵ月経過後にレトロスペクティブに診断されるという理由により、その使用は好ましくないと判断された。ITPがどのぐらいの期間持続するかを予測するマーカーが無いため、新規のITPはすべてnewly diagnosed ITPと表記する。また新たなカテゴリーとして血小板減少が3ヶ月~

12ヶ月持続する場合は、persistent ITPと表記する。この範疇には自然寛解しなかった症例や治療を止めた後に血小板が減少した症例も含む。Persistent ITPでは自然寛解する可能性がまだ残っていると考えられる。そのため摘脾などのより強力な治療法はpersistent ITPに関しては延期しても良いとの意見である。また、この期間設定によりchronic ITPは12ヶ月以上持続する場合、としている。研究班として、これらの国際的な動向を考慮し、さらに臨床医に対して調査票記入の労力を軽減すべくより簡便に記載できるように配慮し、個人調査表の改訂案を作成した。平成27年1月よりITPの臨床調査個人表は、改訂版に変更されている。さらに、臨床調査個人表に関して今までは新規例と更新例の様式が別様式であったが、それを一つの様式に統一する作業を行った。

2. ITP治療の参照ガイドと妊娠合併ITP管理の参照ガイド(富山班員、桑名班員、村田班長、藤村研究協力者、倉田研究協力者、宮川研究協力者、高蓋研究協力者、柏木研究協力者)

研究班では、司法においても用いられる可能性のある拘束性の強いメッセージではなく、拘束性を若干弱めた形での治療の参照ガイドを作成し「臨床血液」誌(53巻4号:433-442, 2012; 2012年4月)に掲載し公開した。その理由のひとつには、実際にITPに用いられている薬剤の保険適用が無いことがあげられる。さらに、日本血液学会と協力し本参照ガイドを制限なく閲覧できるようにオープンアクセス化を行った。

https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/53/4/53_433/_article/-char/ja/

妊娠合併ITP診療の参照ガイドの作成に関しては、参照ガイド作成委員会を組織した。若年ITPは女性に多く出産適齢期であるためにこのような管理ガイドラインは必要である。約15年前にも特発性造血器障害調査研究班で提案されたが、医療環境、医療に対する意識、医療手段の変化により必ずしも適切なガイドラインとはいえない状況となってきた。一方では、妊娠合併ITPに関しては、妊婦という特殊事情もあり治療のエビデンスは皆無であり、今後も臨床試験を行うことは不可能に近い。なぜなら、ほとんどの妊婦は臨床試験に消極的であるからである。そのため、産婦人科、小児科、麻酔科のITPのエキスパートに参画頂き、班会議の班員以外の専門家も多く参画した上でのコンセンサスの形で診療の参照ガイドを作成し、「臨床血液」誌に掲載した(妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. 臨床血液 55:934-947, 2014)。本参照ガイドもオープンアクセス化している。

https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/55/8/55_934/_article/-char/ja/

これらの診療の参照ガイドを多く啓発するため、各種学会シンポジウムや講演会にて発表し、その普及に努めた。実際「臨床血液」誌のダウンロード数において、一位が成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2012年版であり、二位は妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイドであり、この2編が圧倒的なダウンロード数(約1,500/月)であり、その使命を果たしていることが裏付けられた。

成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイドを2012年に公開したが、発表

後 5 年が経過しつつあり、改訂版作成の準備を進めているところである。

4 . 個人研究

1) ITP 診断法(網状血小板比率、血中 TPO 濃度)の標準化と病態解析(富山班員、柏木研究協力者)

ITP の診断の基本は除外診断であるが、特に再生不良性貧血との鑑別が問題になることが多い。本研究班では、ITP の病態に即した検査法として、1) 血小板膜糖蛋白(GP) IIb-IIIa (もしくは GPIIb-IX) に対する自己抗体検出、2) 網状血小板比率(RP%)、3) 血漿(血清)トロンボポエチン(TPO)濃度測定、が有用であると提唱してきた。

網状血小板(RP)は細胞内に RNA を豊富に含む幼若な血小板であり、網状血小板比率(%RP)は血小板寿命を反映していると考えられている。Flow cytometry を用いた RP%測定(FCM 法)が ITP と再生不良性貧血の鑑別に有用であるが、FCM 法は精度は高いものの高価な機器と煩雑な操作のため本法による網状血小板測定が実施可能な施設は限られている。近年、RP の自動測定が試みられ、シスメックス社製多項目自動血球分析装置を用いて、RNA が含まれる血小板分画を幼若血小板分画(imature platelet fraction, IPF)として簡便かつ迅速に測定する方法が開発されている。従来 XE-2100 を用いた IPF%測定は ITP 診断の感度と特異性に難点があったが、最新機器である XN シリーズにおいては IPF 専用チャンネルを設けたことによりその精度の改善が期待されていた。我々は ITP47 例、再生不良性貧血あるいは化学療法後の血小板減少患者 28 例の%IPF を XE-2100 および XN-1000 を用

いて測定し、XN-1000 を用いた%IPF の有用性に関する検討を行った。その結果、ITP 診断における感度、特異度は XE-2100 ではそれぞれ 83.0%および 75.0%であったが、XN-1000 では 85.1% と 89.3%、RP%(FCM 法)では 93.6%と 89.3% であり、XN-1000 において良好な結果が得られた。さらに夜間発作性血色素尿症患者 16 名の検体を用いて、溶血による影響を検討したが、XE-2100 では赤血球フラグメントの影響を受け 16 例中 6 例で IPF%が高値を示したが、XN-1000 では高値を示した例は 0 例、RP%では 2 例であった。このように XE-2100 にくらべ XN-1000 では赤血球フラグメントによる影響はほとんど見られなかった。

MDS に関する基礎検討では、芽球 5%以下の低リスク MDS 症例 29 例においては、全例 RP%は正常範囲内に留まったが、血中 TPO 濃度は約半数の症例で増加を認めた。一方、芽球 5%以上の高リスク MDS 症例 10 例においては、2 例で RP%高値を認めたが、2 例ともに血小板数 20 万/ μ L 以上であり、血小板数 10 万/ μ L 以下の症例においては、RP%の増加した症例は認めなかった。また血中 TPO 濃度は全例が正常～軽度高値の範囲内であった。以上のように、芽球の少ない低リスク MDS においては正常もしくは再生不良性貧血パターン(RP%正常かつ TPO 濃度著明高値)を示し、芽球の多い高リスク MDS においても、血小板数高値を認める症例を除いて、正常パターンであった。従って、RP%高値かつ TPO 濃度は軽度上昇に留まる ITP パターンを示す症例は少なく、これらの検査は血小板減少患者における ITP と MDS の鑑別においても有用であることが示唆された。

2) 血小板減少状態での血小板機能解析法の検討(富山班員、柏木研究協力者)

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は抗血小板自己抗体による血小板破壊および産生障害に基づく血小板減少がその主たる病態であるが、自己抗体の結合部位によっては血小板機能が障害され、出血症状を増悪させる可能性がある。しかしながら血小板減少患者の血小板機能を把握することは従来の血小板機能検査では困難であった。本研究ではフローサイトメトリーを用いた血小板機能の多角的な評価方法を確立し、ITP患者における血小板機能の評価を行った。

FCA法を用いることにより、血小板数2-3万程度の血小板減少患者においても、経時的にPMA, ADP, PAR1pおよびコラーゲン刺激後の血小板凝集能を検討することが可能となった。ITPの一例においてはFCA法およびPAC1, CD62P発現を検討し、血小板機能が軽度に障害されていることが示唆された。

3) 抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞検出法の実用化に向けた試み(桑名班員)

血小板膜糖蛋白(GP) IIb-IIIa(もしくはGPIb-IX)に対する自己抗体検出法として、すでにキット化に成功している抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞検出法(ITP-ELISPOT)を体外診断薬としての質を高めることを目的とし、陽性コントロールの設定、保存安定性について基礎検討を行った。その結果、B細胞のvariabilityを評価する陽性コントロールとして抗ヒトIgG抗体の固相化、GPIIb/IIIaに対する特異的反応の陽性コントロールとしてキメラ型抗GPIIb/IIIaモノクローナル抗体を固相化したビーズの使用により課題

を解決できることが確認できた。また、固相化GPIIb/IIIa抗原の安定性についても長期の安定性を検討中である。今後は改良版ITP-ELISPOTの性能評価のために、血小板減少症患者を対象とした多施設臨床試験による検証が必要である。

D. 考案

ITPの診療は、近年大きく変化している。成人ITP診療の参照ガイドを作成し、さらには妊娠合併ITP診療の参照ガイドを公開した。特に新規薬剤としてのトロンボポエチン受容体作動薬の適正使用に関する情報発信に努めた。一方ではITPはいまだ除外診断が主体であり、その病態に即した補助診断法の開発、普及ひいてはその保険収載が急務の課題となっている。

今後もさらにITP研究班の果たす役割は大きくなると考えられる。今後も、研究班として確実に成果をあげ正しい情報を発信していく予定である。

E. 結論

ITPの現状把握し、問題点を早期把握すると共に、その治療の標準化のためのガイドライン作成とその啓発し努め、一定の成果を得た。今後もITPという難病の克服のため継続して取り組む予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomiya Y. Eliminate dark side from antiplatelet therapy. *Blood*

- 123:2599-2601, 2014.
- 2) Kiyokawa T, Koh Y, Mimura K, Nakayama K, Hosokawa M, Sakuragi M, Morikawa T, Nakao M, Aochi H, Fukumori Y, Kanagawa T, Nagamine K, Kimura T, Tomiyama Y. A case of neonatal alloimmune thrombocytopenia in the presence of both anti-HPA-4b and anti-HPA-5b antibody: clinical and serological analysis of the subsequent pregnancy. *Int J Hematol* 100:398-401, 2014.
 - 3) Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol*. 2015 Jan 25. [Epub ahead of print]
 - 4) Kuwana M, Okazaki Y, and Ikeda Y. Detection of circulating B cells producing anti-GPIIb autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia. *PLoS One*. 9(1): e86943, 2014
 - 5) Kuwana M. Dysregulated negative immune regulators in immune thrombocytopenia. *ISBT Sci. Ser.* 9:217-222, 2014.
 - 6) Nishimoto T, Numajiri M, Nakazaki H, Okazaki Y, and Kuwana M. Induction of immune tolerance to platelet antigen by short-term thrombopoietin treatment in a mouse model of immune thrombocytopenia. *Int. J. Hematol.* 100: 341-344, 2014
 - 7) Yamanouchi J, Hato T, Niiya T, Sato Y, Onishi S, Yasukawa M: Development of exogenous FVIII-specific inhibitor in a mild hemophilia patient with Glu272Lys mutation. *Haemophilia* 20:e179-182, 2014.
 - 8) Yamanouchi J, Hato T, Niiya T, Azuma T, Yasukawa M: Severe immune thrombocytopenia secondary to Waldenström's macroglobulinemia with anti-GPIIb/IX monoclonal IgM antibody. *Ann Hematol* 93:711-712, 2014.
 - 9) Yamanouchi J, Azuma T, Yakushijin Y, Hato T, Yasukawa M: Dramatic and prompt efficacy of Helicobacter pylori eradication in the treatment of severe refractory iron deficiency anemia in adults. *Ann Hematol* 93:1779-1780, 2014
 - 10) Kawaguchi K, Matsubara K, Takafuta T, Shinzato I, Tanaka Y, Iwata A, Nigami H, Takeuchi Y, Fukaya T: Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 99:570-6, 2014
 - 11) Asano J, Ueda R, Tanaka Y, Shinzato I, Takafuta T. Effects of immunosuppressive therapy in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal

- hemoglobinuria (AA-PNH) syndrome during ongoing eculizumab treatment. *Intern Med.* 53:125-8, 2014
- 12) Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol.* 101(4): 369-375, 2015.
 - 13) Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, Fujimura K, 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
 - 14) Kato H, Nakayama T, Uruma M, Okuyama Y, Handa M, Tomiyama Y, Shimodaira S, Takamoto S. A retrospective observational study to assess adverse transfusion reactions of patients with and without prior transfusion history. *Vox Sang.*108:243-50, 2015.
 - 15) Kato H, Nakayama T, Uruma M, Okuyama Y, Handa M, Tomiyama Y, Shimodaira S, Takamoto S. Repeated exposure rather than the total volume of transfused components may influence the incidence of allergic transfusion reactions. **Transfusion** 55(11):2578-2581, 2015.
 - 16) Yamanouchi J, Hato T, 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
 - 17) Nishime C, Kawai K, Yamamoto T, Katano I, Monnai M, Goda N, Mizushima T, Suemizu H, Nakamura M, Murata M, 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
 - 18) Noguchi K, Morishima Y, Takahashi S, Ishihara H, Shibano T, Murata M: 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
 - 19) Kuwana M. What do we learn from immunomodulation in patients with immune thrombocytopenia? **Semin Hematol.** 53 Suppl 1:S27-30, 2016
 - 20) Kato H, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Kashiwagi H, Morikawa Y, Morita D, Banno F, Honda S, Kanakura Y,

- Tomiya Y. Human CaIDAG-GEFI deficiency increases bleeding and delays IIb 3 activation. **Blood** 128:2729-2733, 2016
- 21) Fujita S, Kashiwagi H, Tomimatsu T, Ito S, Mimura K, Kanagawa T, Endo M, Miyoshi T, Okamura Y, Tani Y, Tomiya Y, Kimura T. Expression levels of ABCG2 on cord red blood cells and study of fetal anemia associated with anti-Jr(a). **Transfusion** 56:1171-81, 2016
- 22) Kato H, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Kashiwagi H, Morikawa Y, Morita D, Banno F, Honda S, Kanakura Y, Tomiya Y. Human CaIDAG-GEFI deficiency increases bleeding and delays IIb 3 activation. **Blood** 128:2729-2733, 2016
- 23) Fujita S, Kashiwagi H, Tomimatsu T, Ito S, Mimura K, Kanagawa T, Endo M, Miyoshi T, Okamura Y, Tani Y, Tomiya Y, Kimura T. Expression levels of ABCG2 on cord red blood cells and study of fetal anemia associated with anti-Jr(a). **Transfusion** 56:1171-81, 2016
- 24) Yamanouchi J, Hato T, Shiraishi S, Takeuchi K, Yakushijin Y, Yasukawa M: Vancomycin-induced Immune Thrombocytopenia Proven by the Detection of Vancomycin-dependent Anti-platelet Antibody with Flow Cytometry. **Intern Med** 55:3035-3038, 2016
- 25) Matsubara E, Yamanouchi J, Kitazawa R, Azuma T, Fujiwara H, Hato T, Yasukawa M: Usefulness of Low-Dose Splenic Irradiation prior to Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Myelofibrosis. **Case reports in Hematol** Article ID 2389038, 2016
- 26) Mori S, Yamanouchi J, Okamoto K, Hato T, Yasukawa M: A novel frameshift mutation leading to inherited type I antithrombin deficiency. **Blood Coagul Fibrin** 28:189-192, 2017
- 27) Kato H, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Kashiwagi H, Morikawa Y, Morita D, Banno F, Honda S, Kanakura Y, Tomiya Y. Human CaIDAG-GEFI deficiency increases bleeding and delays IIb 3 activation. **Blood** 128:2729-2733, 2016
- 28) Fujita S, Kashiwagi H, Tomimatsu T, Ito S, Mimura K, Kanagawa T, Endo M, Miyoshi T, Okamura Y, Tani Y, Tomiya Y, Kimura T. Expression levels of ABCG2 on cord red blood cells and study of fetal anemia associated with anti-Jr(a). **Transfusion** 56:1171-81, 2016
- 29) Mori S, Yamanouchi J, Okamoto K, Hato T, Yasukawa M: A novel frameshift mutation leading to inherited type I antithrombin deficiency. **Blood Coagul Fibrin** 28:189-192, 2017
- 30) Yamanouchi J, Hato T, Shiraishi S, Takeuchi K, Yakushijin Y, Yasukawa M: Vancomycin-induced

- Immune Thrombocytopenia Proven by the Detection of Vancomycin-dependent Anti-platelet Antibody with Flow Cytometry. **Intern Med** 55:3035-3038, 2016
- 31) Matsubara E, Yamanouchi J, Kitazawa R, Azuma T, Fujiwara H, Hato T, Yasukawa M: Usefulness of Low-Dose Splenic Irradiation prior to Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Myelofibrosis. **Case reports in Hematol Article ID 2389038**, 2016
- 32) Fujimori Y, Wakui M, Katagiri H, Ohira K, Shimizu N, Murata M : Evaluation of anticoagulant effects of direct thrombin inhibitors, dabigatran and argatroban, based on the Lineweaver-Burk plot applied to the Clauss assay **J Clin Pathol April 69(4): 370-2**, 2016
- 33) Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Murata M, and Hasegawa T : Classic and non-classic 21-hydroxylase deficiency can be discriminated from P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by urinary steroid metabolites. **Clin Pediatr Endocrinol** 25(2)37-44, 2016
- 34) 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. **International Journal of Hematology** 104(2):228-35, 2016
- 35) Uchiyama S, Ishizuka N, Shimada K, Teramoto T, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Minematsu K, Matsumoto M, Ikeda Y, and on behalf of the JPPP Study Group: Aspirin for Stroke Prevention in Elderly Patients With Vascular Risk Factors. **Stroke** 47(6):1605-1611, 2016
- 36) Ono-Uruga Y, Tozawa K, Horiuchi T, Murata M, Okamoto S, Ikeda Y, Suda T, Matsubara Y.: Human adipose tissue-derived stromal cells can differentiate into megakaryocytes and platelets by secreting endogenous thrombopoietin. **J Thromb Haemost** 14(6):1285-97, 2016
- 37) 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗, 藤村欣吾, 倉田義之, 小林隆夫, 木村正, 安達知子, 渡辺尚, 今泉益栄, 高橋幸博, 松原康策, 照井克生, 桑名正隆, 金川武司, 村田満, 富山佳昭. 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. **臨床血液** 55:934-947, 2014
- 38) 富山佳昭. 免疫性血小板減少性紫斑病. **血液疾患 最新の治療- 2014-2016** - (直江知樹, 小澤敬也, 中尾眞二編), 南江堂, 東京, 2014, pp221-224

- 39) 富山佳昭. 血小板減少. *medicina* 51:448-451, 2014
- 40) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. **診療ガイドライン UP-TO-DATE 2014-2015**(門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹監修), メディカルレビュー社, 大阪, 2014, pp429-434
- 41) 富山佳昭. 自己抗体の標的抗原 ITP を中心に. **日内会誌** 103:1570-1579, 2014
- 42) 富山佳昭. 出血傾向の鑑別診断. **内科** 114:193-197, 2014
- 43) 富山佳昭. ITP の治療指針. **EBM 血液疾患の治療 2015-2016**(金倉 譲, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編), 中外医学社, 東京, 2014, pp408-412
- 44) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). **よくわかる血栓・止血異常の診療**(金倉 譲, 富山佳昭編), 中山書店, 東京, 2014, pp80-91
- 45) 柏木浩和 富山佳昭. 血小板機能異常症. **よくわかる血栓・止血異常の診療**(金倉 譲, 富山佳昭編), 中山書店, 東京, 2014, pp92-104
- 46) 柏木浩和 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療. **臨床血液** 55:2087-2094, 2014
- 47) 柏木浩和. 止血異常の診断のすすめかた-病歴聴取、診察、止血スクリーニング検査とその読みかたの重要性-. *Medical Practice* 31:14-22, 2014
- 48) 柏木浩和. ITP の病態解析. *Annual Review 血液 2014*(高久史磨, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉 譲, 小島勢二編), 中外医学社, 東京, 2014, pp192-197
- 49) 柏木浩和. 血小板機能異常症の診断と治療. **EBM 血液疾患の治療 2015-2016**(金倉 譲, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編), 中外医学社, 東京, 2014, pp434-438
- 50) 加藤 恒 富山佳昭. インテグリン IIb/3 の構造変化と活性化: talin による活性化機構. **日本血栓止血学会誌** 25:619-628, 2014
- 51) 桑名正隆. 免疫性血小板減少症. 血栓止血血管学(分冊 1) 金芳堂, 京都, 2015
- 52) 羽藤高明. 止血異常に対する輸血療法の基本 - 適切な血小板製剤、新鮮凍結血漿の入手と適切な使い方 - *Medical Practice* 31:110-114, 2014.
- 53) 羽藤高明. 血栓性血小板減少性紫斑病 **今日の治療指針 2014** PP654-655, 2014 医学書院 東京
- 54) 羽藤高明. 先天性および後天性血管障害による出血 **血液疾患最新の治療 2014-2016** pp217-220, 2014 南江堂 東京
- 55) 羽藤高明. 血小板輸血の適応とそのピットフォール **出血性疾患の実践診療マニュアル** pp59-64, 2014 南江堂 東京
- 56) 羽藤高明. 新鮮凍結血漿の適応とそのピットフォール **出血性疾患の実践診療マニュアル** pp65-70, 2014 南江堂 東京
- 57) 羽藤高明. 凝固因子製剤の分類とその適応 **出血性疾患の実践診療マニュアル** pp71-77, 2014 南江堂 東京
- 58) 宮川義隆. ITP と TTP に対するリツキシマブ. **日本内科学会雑誌** 103, 1654-1659 (2014)
- 59) 宮川義隆. 新規診断 ITP に対するリツキシマブとデキサメタゾン併用療

- 法とデキサメタゾン単剤療法の前向き比較試験、**血液内科** 68, 250-253 (2014)
- 60) 宮川義隆 特発性血小板減少性紫斑病 **内科** 114, 209-213 (2014)
- 61) 宮川義隆 妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド *Thrombosis Medicine* 4, 388-394 (2014)
- 62) 柏木浩和, 富山佳昭. ITP の病態と治療の進歩. **臨床血液** 56:177-184, 2015
- 63) 富山佳昭. 成人の紫斑・出血傾向. **今日の診断指針(第7版)** 金沢一郎、永井良三総編集, 医学書院, 東京, 2015, pp54-57
- 64) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. **止血・血栓ハンドブック**(鈴木重統、後藤信哉、松野一彦編), 西村書店, 東京, 2015, pp168-175
- 65) 富山佳昭. 脾摘. **血液専門医テキスト**(改訂第2版)(日本血液学会編), 南江堂, 東京, 2015, pp108-110
- 66) 富山佳昭. 血管障害による出血性疾患: 血管性紫斑病. **血液専門医テキスト**(改訂第2版)(日本血液学会編), 南江堂, 東京, 2015, pp371-373
- 67) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. **血液専門医テキスト**(改訂第2版)(日本血液学会編), 南江堂, 東京, 2015, pp374-377
- 68) 富山佳昭. 血小板減少の分子機構. *Thrombosis Medicine* 5:34-40, 2015
- 69) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. **最新ガイドライン準拠 血液疾患 診断・治療指針**(金倉 譲編), 中山書店, 東京, 2015, pp498-504
- 70) 富山佳昭. 妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド. **血液内科** 71:529-534, 2015
- 71) 富山佳昭. IgA 血管炎(旧名称: アレルギー性紫斑病). **診療の手引きと臨床データ集 血液疾患診療ハンドブック 改訂3版**(吉田彌太郎編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 2015, pp558-564
- 72) 羽藤高明 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
- 73) 羽藤高明 輸血・血液型検査 今日の臨床検査 2015-2016 PP127-133, 2015 南江堂 東京
- 74) 羽藤高明 H L A 検査 今日の臨床検査 2015-2016 pp134-139, 2015 南江堂 東京
- 75) 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、羽藤高明、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
- 76) 羽藤高明 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
- 77) 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, 村田満. トロンピンカ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ピ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
- 78) 谷田部陽子, 村田満. 血小板数と血小板形態. 臨床検査. 59(2): 173-179, 2015
- 79) 村田満. 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
- 80) 村田満. 血栓症研究のブレイクスルー. International Review of Thrombosis. 10(2): 24, 2015
- 81) 村田満. 臨床検査の進むべき道. 臨床検査. 60(1): 6-11, 2016
- 82) 柏木浩和. 自己免疫性血小板減少症. **血液科研修ノート**(永井良三, 神田善伸編), 診断と治療社, 東京, 2016, pp360-364
- 83) 柏木浩和. ITP の治療. **EBM 血液疾患の治療 2017-2018**(金倉 譲, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編), 中外医学社, 東京, 2016, pp392-396
- 84) 柏木浩和. 本態性血小板血症の分子病態と治療の進歩. Ph **陰性骨髄増殖性疾患 ~ 分子病態と治療の最前線 ~** (金倉 譲編), 医薬ジャーナル, 大阪, 2016, pp392-396
- 85) 富山佳昭, 佐藤金夫, 尾崎由基男, 清水美衣, 田村典子, 西川政勝, 野村昌作, 堀内久徳, 松原由美子, 矢富 裕, 山崎昌子, 羽藤高明. 透過光血小板凝集検査法の標準化: 「国際血栓止血学会血小板機能部会からの提言」の紹介と解説. **血栓止血誌** 27:365-369, 2016
- 86) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). **メディカル・テクノロジー** 44:362-367, 2016
- 87) 富山佳昭. 輸血療法とその副作用対策. **Medical Practice** 33:1461-1465, 2016
- 88) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. **日常診療に活かす 診療ガイドライン UP-T0-DATE 2016-2017** (門脇孝, 小室一成, 宮地良樹編), pp448-452, 2016
- 89) 富山佳昭. 妊娠 ITP の治療方針は? **EBM 血液疾患の治療 2017-2018** (金倉 譲, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編), 中外医学社, 東京, 2016, pp389-391
- 90) 細川美香, 中山小太郎純友, 櫻木美基子, 中尾まゆみ, 森川珠世, 清川知子, 青地 寛, 永峰啓丞, 和田浩志, 丸橋繁, 江口英利, 永野浩昭, 富山佳昭. ABO 血液型メジャー不適合成人生体肝移植におけるリツキシマブ投与例, 非投与例の抗 A, 抗 B 抗体価の推移と FFP の使用状況. **日本輸血細胞治療学会誌** 62:24-31, 2016
- 91) 柏木浩和. 自己免疫性血小板減少症. **血液科研修ノート**(永井良三, 神田善伸編), 診断と治療社, 東京, 2016, pp360-364
- 92) 柏木浩和. ITP の治療. **EBM 血液疾患の治療 2017-2018**(金倉 譲, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編), 中外医学社, 東京, 2016, pp392-396
- 93) 柏木浩和. 本態性血小板血症の分子病態と治療の進歩. Ph **陰性骨髄増殖性疾患 ~ 分子病態と治療の最前線 ~** (金倉 譲編), 医薬ジャーナル, 大阪, 2016, pp392-396
- 94) 富山佳昭, 佐藤金夫, 尾崎由基男, 清水美衣, 田村典子, 西川政勝, 野村昌作, 堀内久徳, 松原由美子, 矢富 裕, 山崎昌子, 羽藤高明. 透過光血小板凝集検査法の標準化: 「国際血栓止血学会血小板機能部会からの提言」の紹介と解説. **血栓止血誌** 27:365-369, 2016
- 95) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). **メディカル・テクノロジー** 44:362-367, 2016
- 96) 富山佳昭. 輸血療法とその副作用対策.

- Medical Practice 33:1461-1465, 2016
- 97) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. **日常診療に活かす 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2016-2017** (門脇孝, 小室一成, 宮地良樹編), pp448-452, 2016
- 98) 富山佳昭. 妊娠 ITP の治療方針は? **EBM 血液疾患の治療 2017-2018** (金倉譲, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編), 中外医学社, 東京, 2016, pp389-391
- 99) 細川美香, 中山小太郎純友, 櫻木美基子, 中尾まゆみ, 森川珠世, 清川知子, 青地 寛, 永峰啓丞, 和田浩志, 丸橋繁, 江口英利, 永野浩昭, 富山佳昭. ABO 血液型メジャー不適合成人生体肝移植におけるリツキシマブ投与例, 非投与例の抗 A, 抗 B 抗体価の推移と FFP の使用状況. **日本輸血細胞治療学会誌** 62:24-31, 2016
- 100) 羽藤高明 血小板輸血に関する最近の理解 **Annual Review 2016 血液** 198-204, 2016 中外医学社、東京
- 101) 羽藤高明 HUS/TTP と DIC の鑑別 **腎と透析 診療指針 2016** 454-457, 2016 東京医学社、東京
- 102) 松原悦子、山之内純、羽藤高明、竹内一人、新家敏之、安川正貴 再発時に rituximab が著効した高齢者の血栓性血小板減少性紫斑病 **臨床血液** 57:869-872, 2016
- 103) 藤森祐多, 涌井昌俊, 片桐尚子, 大平賢太郎, 清水長子, 三ツ橋雄之, 村田満: Clauss 法を用いたフィブリノゲン測定によるダビガトランモニタリングの可能性についての基礎的検討 **臨床病理** 64(7)765-770 2016

学会発表

- 1) Tomiyama Y. (Oral) Proposal for a diagnostic test for ITP: Measurement of immature platelet fraction (IPF). **SSC 2014: 60th Annual Meeting** (2014.6.23-26, Milwaukee, R. Montgomery)
- 2) Tomiyama Y. (Oral) (Symposium) Pathophysiology and management of ITP in Asia **The 8th Congress of Asian Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (2014.10.9-11, Convension Center, Hanoi, Vietnam, Nguyen AT)**
- 3) Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Banno F, Kato H, Morikawa Y, Tadokoro S, Kokame K, Honda S, Miyata T, Kanakura Y, Tomiyama Y. (Poster) IIb(R990W) , a constitutive activating mutation of integrin IIb_3 , knock-in mice show macrothrombocytopenia with impairment of platelet function. **The American Society of Hematology 56th Annual Meeting (2014.12.6-9, Moscone Center, San Francisco, CA, USA, Burns LJ)**
- 4) Yamanouchi J, Hato T, Matsubara E, Azuma T, Nakanishi H, Fujiwara H, Yakushijin Y, Yasukawa M: Activation status of integrin $\square\text{IIb}\square_3$ in essential thrombocythemia with calreticulin mutation. **The American Society of Hematology 56th Annual Meeting (2014.12.6-9, Moscone Center, San Francisco, CA, USA, Burns LJ)**
- 5) The 25th Congress of the

- International Society on Thrombosis and Haemostasis (2015.6.20-25, The Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada, Schulman S)** (Oral) Tomiyama Y. Immature platelet fraction (IPF) measurement for the diagnosis of ITP
- 6) **The 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2015.6.20-25, The Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada, Schulman S)** (ポスター) Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders.
- 7) **The 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2015.6.20-25, The Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada, Schulman S)**(Oral)Kato H, Nakazawa Y, Kashiwagi H, Tadokoro S, Morikawa Y, Daisuke M, Yumi K, Kanakura Y, Tomiyama Y. Severe bleeding tendency and impaired platelet function in a patient with CaIDAG-GEFI deficiency
- 8) **5th ICIS Expert Meeting. (2015.9. Flueli-Ranft, Switzerland).** Kuwana M: What do we learn from Immunomodulation?.
- 9) **25th International Society of Thrombosis and Haemostasis Congress, 2015.6.22 Toronto, Canada** Yamanouchi J, Hato T, Yasukawa M: Association of platelet response to cilostazol with clinical outcome and cyp genotypes in patients with cerebral infarction.
- 10) **The 57th annual meeting of American Society of Hematology 2015.12.7 Orlando, USA:** Yamanouchi J, Hato T, Matsubara E, Azuma T, Fujiwara H, Yakushijin Y, Yasukawa M: Function of integrin IIb 3 in essential thrombocythemia with calreticulin mutation
- 11) **The 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2015.6.20-25, The Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada, Schulman S)** Tozawa K, Ono-Uruga Y, Horiuchi T, Okamoto S, Murata M, Ikeda Y, Suda T, Matsubara Y: Identification of Megakaryocytic Progenitor Cells among Subcutaneous Pre-adipocytes Thrombopoietin.
- 12) **The 57th annual meeting of American Society of Hematology 2015.12.7 Orlando, USA.** Tozawa K, Ono-Uruga Y, Takizawa N, Horiuchi T, Okamoto S, Murata M, Ikeda Y, and Matsubara Y: Establishment of Human Adipose Tissue-Derived

- Stromal Cell Lines: A Culture System to Manufacture Megakaryocytes Releasing Functional Platelets
- 13) **The 9th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (2016.10.6-9, Taipei International Convention Center, Taiwan, Ming-Ching Shen)** (Oral) Tomiyama Y. Pathology and diagnosis of ITP.
- 14) **The World Congress of the World Federation of Hemophilia 2016, 2016.7.27 Orlando, USA.** Nakao A, Yamanouchi J, Hato T: Participation of clinical psychologist in a non-hemophilia treatment center.
- 15) **ASH 58th Annual Meeting&Exposition** December San Diego. Karigane D, Kasahara H, Sakurai M, Matsuki E, Tozawa K, Koda Y, Toyama T, Kikuchi T, Kato J, Shimizu T, Mori T, Yatabe Y, Arai T, Mitsuhashi T, Murata M, Kobayashi H, Takubo K, Okamoto S: correlation of Expression of CD25 in Hematopoietic Stem/Progenitor Cell Fraction of Bone Marrow Cells with Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myelogenous Leukemia Patients.
- 16) **ASH 58th Annual Meeting&Exposition** December San Diego. Tozawa K, Ono-Uruga Y, Yazawa M, Mori T, Takizawa N, Murata M, Okamoto S, Ikeda Y, Matsubara Y: Manufacture of Platelets from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells: Functional Comparison to Concentrate Platelets.
- 17) 富山佳昭(教育講演)血小板機能異常症の分子病態 **第36回日本血栓止血学会学術集会(2014.5.29-31,大阪国際交流センター,大阪,宮田敏行)**
- 18) 清水一亘, 柏木浩和, 國島伸治, 坂野史明, 森川陽一郎, 加藤 恒, 田所誠司, 小亀浩市, 本田繁則, 宮田敏行, 金倉 讓, 富山佳昭 (口演) インテグリン IIb/3 活性化変異、IIb(R990W)ノックインマウスの解析 **第36回日本血栓止血学会学術集会(2014.5.29-31,大阪国際交流センター,大阪,宮田敏行)**
- 19) 本田繁則, 池島裕子, 田所誠司, 富山佳昭, 宮田敏行(ポスター) インテグリン IIb/3 機能発現における Integrin-linked kinase の役割 **第36回日本血栓止血学会学術集会(2014.5.29-31,大阪国際交流センター,大阪,宮田敏行)**
- 20) 清川知子, 中山小太郎純友, 細川美香, 櫻木美基子, 森川珠世, 中尾まゆみ, 青地 寛, 永峰啓丞, 味村和哉, 木村正, 高 陽淑, 福森泰雄, 富山佳昭(口演) HPA5b 抗体に起因する NAIT 症例: 第1子と第2子の HPA 抗体の解析 **第62回日本輸血・細胞治療学会総会(2014.5.15-17, 奈良県文化会館, 奈良, 藤村吉博)**
- 21) 柏木浩和, 富山佳昭 (教育講演) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療. **第76回日本血液学会学術集会**

(2014.10.31-11.2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 譲)

- 22) 柏木浩和, 清水一亘, 加藤 恒, 田所誠司, 森川陽一郎, 金倉 譲, 富山佳昭(優秀ポスター) ITP患者における血小板機能評価: フローサイトメトリーを用いた検討. **第76回日本血液学会学術集会(2014.10.31-11.2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 譲)**
- 23) 宮川義隆, 勝谷慎也, 矢野尊啓, 野村昌作, 西脇嘉一, 富山佳昭, 東原正明, 白杉由香理, 西川政勝, 尾崎勝俊, 阿部貴行, 菊地佳代子, 佐藤裕史, 金倉譲, 藤村欣吾, 池田康夫, 岡本真一郎 (Oral) Investigator-initiated clinical trial of rituximab for chronic primary immune thrombocytopenia. **第76回日本血液学会学術集会(2014.10.31-11.2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 譲)**
- 24) 清水一亘, 柏木浩和, 國島伸治, 坂野史明, 森川陽一郎, 加藤 恒, 田所誠司, 小亀浩市, 本田繁則, 宮田敏行, 金倉 譲, 富山佳昭(一般口演) IIb₃活性化変異、IIb(R990W)ノックインマウスは巨大血小板減少症を伴う血小板無力症様の表現型を示す. **第76回日本血液学会学術集会(2014.10.31-11.2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 譲)**
- 25) 櫻木美基子, 林 悟, 丸山美保, 兜森修, 清川知子, 永峰啓丞, 加藤 恒, 柏木浩和, 金倉 譲, 富山佳昭(一般口演) Diagnostic value of IPF% measured by XN-1000 analyzer for primary ITP is comparable with FCM method. **第76回日本血液学会学術集会(2014.10.31-11.2, 大阪国際会議**

場, 大阪, 金倉 譲)

- 26) 清川知子, 中山小太郎純友, 細川美香, 櫻木美基子, 森川珠世, 中尾まゆみ, 青地 寛, 永峰啓丞, 味村和哉, 木村正, 高 陽淑, 福森泰雄, 富山佳昭(ポスター) NAIT due to anti-HPA5b in the first sibling confirmed by the analysis of the subsequent pregnancy. **第76回日本血液学会学術集会(2014.10.31-11.2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 譲)**
- 27) 富山佳昭 血小板血栓形成の分子機構: 血小板機能異常症からの解析. **千里ライフサイエンスセミナー(2014.11.6, 大阪)**
- 28) 林 悟, 櫻木美基子, 丸山美保, 兜森修, 加藤 恒, 柏木浩和, 金倉 譲, 富山佳昭(一般口演) ITP診断におけるIPF%測定機器の比較検討 ~新機種 XN-1000 と XE-2100 による自動測定~. **第61回日本臨床検査医学会学術集会(2014.11.22-25, 福岡国際会議場, 福岡, 康 東天)**
- 29) 桑名正隆: Cellular mechanisms for immune thrombocytopenic purpura - new insights and their relevance in treatment. **第36回日本血栓止血学会学術集会(大阪). 2014. 5. (学術推進委員会(SPC)シンポジウム3: 血小板減少の病態と分子メカニズム~最新の知見~)**
- 30) 桑名正隆. Immune thrombocytopenia: roles of immune regulatory mechanisms in autoimmune pathogenesis. **第43回日本免疫学会学術集会(京都). 2014.12. (C8: Clinical Seminar 8)**
- 31) 羽藤高明 輸血ガイドラインの見直

- し 「血小板濃厚液使用指針の見直し」 **第 62 回日本輸血細胞治療学会 総会 2014.5.15 奈良**
- 32) 羽藤高明 血栓症包囲網 - 多方面から血栓症を考える - 「最新の血栓形成機序から血栓症を考える」 **第 47 回日本臨床衛生検査技師会中四国支部医学検査学会 2014.9.14 松山**
- 33) 羽藤高明 最新の血栓形成機序から治療を考える **第 34 回日本静脈学会 総会 教育講演 2014.4.18 名護**
- 34) 羽藤高明 輸血医療の最近の進歩 **第 51 回日本内科学会四国支部生涯教育講演会 2014.11.30 松山**
- 35) 山之内純、羽藤高明 クロピドグレル服用脳梗塞患者での VASP assay に対する CYP 遺伝子多型とシロスタゾール併用の影響 **第 3 6 回日本血栓止血学会学術集会 2014.5.30 大阪**
- 36) 山之内純、羽藤高明、中西英元、浅井洋晶、松原悦子、谷本一史、東太地、藤原弘、薬師神芳洋、安川正貴
Activation status of integrin α IIb β 3 in essential thrombocythemia with calreticulin mutation **第 76 回日本血液学会総会 2014.10.31 大阪**
- 37) **第 9 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム(2015.2.28 野村コンファレンスプラザ日本橋, 東京, 羽藤高明)** (口演) 富山佳昭. 「抗血小板薬の分子標的とそのリスクベネフィット」 GPIIb-IIIa 阻害薬
- 38) **第 40 回日本脳卒中学会総会 (2015.3.26-29 リーガロイヤルホテル広島, 広島, 松本昌泰)** (口演) 富山佳昭. 「抗血栓療法 Update」 GPIIb-IIIa 阻害薬の現状と展望
- 39) **第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2015.5.28-30 京王プラザホテル, 東京, 田所憲治)** (口演) 富山佳昭、清川知子、中山小太郎純友、細川美香、櫻木美基子、森川珠世、中尾まゆみ、青地 寛、永峰啓丞、味村和哉、木村正、高 陽淑、石井博之. 抗 HPA4 b と抗 HPA5 b 抗体を有する NAIT(第一子): 第二子の経過からの考察
- 40) **第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2015.5.28-30 京王プラザホテル, 東京, 田所憲治)** (口演) 櫻木美基子、林 悟、丸山美保、兜森 修、中山小太郎純友、細川美香、中尾まゆみ、森川珠世、清川知子、青地 寛、永峰啓丞、加藤 恒、柏木浩和、金倉 譲、富山佳昭. ITP 診断における網状血小板比率測定 of 臨床的意義: FCM 法、自動血球分析装置 XE-2100, および XN-1000 の比較検討
- 41) **第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2015.5.28-30 京王プラザホテル, 東京, 田所憲治)** (口演) 細川美香、中山小太郎純友、櫻木美基子、中尾まゆみ、森川珠世、清川知子、青地 寛、永峰啓丞、和田浩志、丸橋 繁、江口英利、永野浩昭、富山佳昭. ABO 血液型メジャー不適合成人生体肝移植におけるリツキシマブ投与例, 非投与例の抗 A, 抗 B 抗体価の推移と FFP の使用状況
- 42) **37 回日本血栓止血学会(2015.05.21-23, 甲府市総合市民会館, 山梨, 尾崎由基男)** (口演) 柏木浩和、清水一亘、國島伸司、坂野史明、加藤 恒、森川陽一郎、田所誠司、小亀浩市、本田繁則、宮田敏行、金倉 譲、富山佳

- 昭. IIb 3 活性化変異、IIb(R990W)KI マウスは巨大血小板減少症とともに血小板機能障害をきたす
- 43) **第 77 回日本血液学会学術集会** (2015.10.16-28、**ホテル金沢、石川、中尾真二**) (口演) 加藤 恒、中沢洋三、盛田大介、黒川由美、柏木浩和、森川陽一郎、金倉 讓、富山佳昭. Severe bleeding tendency and impaired platelet function in a patient with CaIDAG-GEFI deficiency
- 44) **第 59 回日本リウマチ学会総会 (名古屋)**. 2015. 4. (**シンポジウム S8-6: SLE の難治性病態**) 桑名正隆: 難治性血液障害-免疫性血小板減少症と血球貧食症候群-
- 45) **第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (山梨)**. 2015. 5. 21. (**学術推進委員会(SPC)シンポジウム 3: 炎症・免疫と血栓を繋ぐ動物モデル**) 桑名正隆: A regulatory T cells-deficient mouse model as a useful tool for evaluating the pathophysiology of human immune thrombocytopenia.
- 46) **第 37 回日本血栓止血学会学術集会** 2015.5.23 **甲府** 山之内純、羽藤高明 VASP リン酸化測定によるシロスタゾール薬効判定と脳梗塞再発および CYP 遺伝子多型との関連
- 47) **平成 27 年第 1 回日本手術医学会教育セミナー** 2015.4.11 **松山** 羽藤高明 術中大量出血への輸血対応
- 48) **第 77 回日本血液学会学術集会** 2015.10.16 **金沢** 山之内純、羽藤高明、中西英元、朝井洋晶、松原悦子、
- 谷本一史、竹内一人、東太地、藤原弘、薬師神芳洋、安川正貴 Effect of calreticulin mutation on the integrin IIb 3 function.
- 49) **第 37 回日本血栓止血学会学術集会** 2015.5.23 **甲府** 戸澤圭一、小野-宇留賀友佳子、堀内正、村田満、岡本真一郎、池田康夫、須田年生、松原由美子: ヒト脂肪前駆細胞からの巨核球分化誘導: トランスフェリン/CD71/TPO 分泌機序を介した高効率産生.
- 50) **第 77 回日本血液学会学術集会** 2015.10.16-18 **金沢** Yukako Ono-Uruga, Keiichi Tozawa, Noriko Takizawa, Tadashi Horiuchi, Mitsuru Murata, Shinichiro Okamoto, Yasuo Ikeda, Yumiko Matsubara: Characterization of MPL in human pre-adipocytes and its role in megakaryocyte differentiation.
- 51) **第 41 回日本脳卒中学会総会** (2016.4.14-16 **ロイトン札幌他、北海道、真金 清博**) (シンポジウム) 柏木浩和. 血小板血栓形成の分子メカニズム: 最新の話題
- 52) **第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2016.4.28-30, **国立京都国際会館, 京都, 前川 正**) (シンポジウム) 柏木浩和, 藤田聡子, 富松拓治, 木村正, 富山佳昭. Jra 不適合妊娠の臨床像と胎児貧血の機序
- 53) **第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2016.4.28-30, **国立京都国際会館, 京都, 前川 正**) (シンポジウム) 富山佳昭. 血小板減少症の診断と治療
- 54) **第 38 回日本血栓止血学会学術集会**

- (2016.6.16-18 . 奈良春日野国際フォーラム覧, 奈良, 嶋 緑倫)(シンポジウム)加藤 恒, 柏木浩和, 富山佳昭 . Integrin inside-out activation: the role of CalDAG-GEFI in platelet integrin IIb 3 activation.
- 55) 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 (2016.6.16-18 . 奈良春日野国際フォーラム覧, 奈良, 嶋 緑倫)(口演)富山佳昭 . 血小板減少症の病態と治療
- 56) 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 (2016.6.16-18 . 奈良春日野国際フォーラム覧, 奈良, 嶋 緑倫)(口演)森川陽一郎, 加藤 恒, 芥田敬吾, 柏木浩和, 本田繁則, 金倉 譲, 富山佳昭 . The association of PAR4 polymorphism with human platelet reactivity in Japanese
- 57) 第 17 回日本検査血液学会学術集会 (2016.8.6-7, 福岡国際会議場, 福岡, 赤司浩一)(シンポジウム)柏木浩和 . ITP の病態, 診断および治療
- 58) 第 78 回日本血液学会学術集会 (2016.10.13-15, パシフィコ横浜, 神奈川, 三谷綱子)(シンポジウム)富山佳昭 . Practical guide for the management of adult primary immune thrombocytopenia
- 59) 第 78 回日本血液学会学術集会 (2016.10.13-15, パシフィコ横浜, 神奈川, 三谷綱子)(口演)森川陽一郎, 加藤 恒, 芥田敬吾, 柏木浩和, 本田繁則, 金倉 譲, 富山佳昭 . トロンピン受容体 PAR4 多型性の血小板機能における意義
- 60) 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会 2016.4.28, 国立京都国際会館, 京都, 前川 正)(シンポジウム)羽藤高明 血小板減少症に対する血小板輸血療法
- 61) 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 (2016.6.16-18 . 奈良春日野国際フォーラム覧, 奈良, 嶋 緑倫)羽藤高明 後天性血友病の病態と検査: 最近の進歩と課題 ランチョンセミナー 2016.6.17 奈良
- 62) 第 40 回日本血液事業学会総会ランチョンセミナー (2016.10.4 名古屋) 羽藤高明 血小板減少症と輸血療法
- 63) 第 60 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会 (2016.11.26, 大阪国際会議場) (招請講演) 羽藤高明 血小板輸血の適応に関する最近の理解
- 64) 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 (2016.6.16-18 . 奈良春日野国際フォーラム覧, 奈良, 嶋 緑倫)山之内純, 森 紗綾, 羽藤高明 ゲノム定量 PCR 法が有用であった先天性アンチトロンピン欠乏症の遺伝子解析
- 65) 第 78 回日本血液学会学術集会 (2016.10.13, パシフィコ横浜, 神奈川, 三谷綱子) Yamanouchi J, Hato T, Ikeda Y, Asai H, Matsubara E, Tanimoto K, Takeuchi T, Azuma T, Fujiwara H, Yakushijin Y, Yasukawa M: High serum thrombopoietin levels in a favorable subpopulation of MDS with thrombocytopenia.
- 66) 第 17 回日本検査血液学会学術集会 平成 28 年 8 月 6 日~7 日 福岡. 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, 村田満:

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.

67) **第 63 回日本臨床検査医学会学術集会**

平成 28 年 9 月 1 日～9 月 4 日 神戸. 藤森祐多、片桐尚子、清水長子、柴田綾子、三ツ橋雄之、涌井昌俊、村田満：直接型経口抗凝固薬添加血漿を用いた活性化部分トロンボプラスチン時間凝固波形解析の検討.

68) **第 48 回日本臨床検査自動化学会**

平成 28 年 9 月 22 日～24 日 横浜. 藤森祐多、篠原那美、枝千春、片桐尚子、清水長子、篠原翔、新井信夫、柴田綾子、三ツ橋雄之、涌井昌俊、窓岩清治、村田満：血液凝固因子活性測定法の標準化に向けた CS-2400 による第 IX 因子活性測定の基礎的検討.

69) **第 48 回日本臨床検査自動化学会**

平成 28 年 9 月 22 日～24 日 横浜. 野口由樹子、藤森祐多、矢作かおり、香坂亜沙美、片桐尚子、清水長子、柴田綾子、三ツ橋雄之、涌井昌俊、村田満：血液凝固自動分析装置 ACL TOP500 を用いたダビガトラン測定の基礎的検討.

70) **第 48 回日本臨床検査自動化学会**

平成 28 年 9 月 22 日～24 日 横浜. 篠原那美、枝千春、藤森祐多、武田裕子、篠原翔、新井信夫、涌井昌俊、窓岩清治、村田満：CS-2400 を用いた合成基質法による血液凝固第 VIII 因子活性測定の基礎的検討.

71) **第 78 回日本血液学会学術集会**

(2016.10.13-15, パシフィコ横浜, 神奈川, 三谷絹子) Ohmine K, Madoiwa S, Kaoru H, Tsukasa O, Osaki T,

Souri M, Ishinose A, Ohmori T, Sakata Y, Murata M, Kanda Y : Factor XIII deficiency deteriorates bleeding symptom in a patient with anti-factor XI inhibitor.

【メディア】

- 1) 宮川義隆、TBS テレビ報道特集、「難病女性 決意の出産」、2014 年 12 月 20
- 2) 宮川義隆、産経新聞、「特発性血小板減少性紫斑病」、2014 年 4 月 22 日
- 3) 宮川義隆、Medical Tribune、「ITP 患者の妊娠・出産に 20 年ぶり新指針」、2014 年 12 月 18 日
- 4) 宮川義隆、読売新聞、医療ルネサンス：シリーズ薬 妊娠と出産「持病ある女性支える指針」、2014 年 10 月 30 日
- 5) 富山佳昭、聖教新聞。特発性血小板減少性紫斑病。2016 年 9 月 18 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし