

**厚生労働科学研究費補助金**

**難治性疾患政策研究事業**

**血液凝固異常症等に関する研究**

**平成 26-28 年度**

**総合研究報告書**

**研究代表者 村田 満**

**慶應義塾大学医学部**

**平成 29 年 3 月**

## 目次

### 血液凝固異常症等に関する研究

・ 総括研究報告書 村田 満 慶應義塾大学 ----- 1

・ 分担研究報告書

#### ITP (特発性血小板減少性紫斑病) 研究グループ

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

ITP グループ研究 : 富山佳昭 ----- 8

## TMA (血栓性微小血管障害症) 研究グループ

グループリーダー :	松本雅則	奈良県立医科大学
班員 :	宮川義隆	埼玉医科大学
	和田英夫	三重大学
	小亀浩市	国立循環器病センター研究所
	南学正臣	東京大学
	香美祥二	徳島大学
研究協力者 :	森木隆典	慶應義塾大学
	日笠 聡	兵庫医科大学
	上田恭典	倉敷中央病院
	宮田敏行	国立循環器病センター研究所
	八木秀男	近畿大学
	藤村吉博	日本赤十字社近畿ブロック血液センター
	丸山彰一	名古屋大学
	伊藤秀一	横浜市立大学
	芦田 明	大阪医科大学
	加藤秀樹	東京大学

TMA グループ研究総括 : 松本雅則 ----- 30

## 特発性血栓症 研究グループ

グループリーダー :	津田博子	中村学園大学
班員 :	森下英理子	金沢大学
	小嶋哲人	名古屋大学
	宮田敏行	国立循環器病センター研究所
	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

特発性血栓症グループ研究総括 : 津田博子 ----- 87  
分担研究報告 : 小林隆夫 ----- 123

. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 136

# 総合研究報告書

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）**  
**平成 26-28 年度総合研究報告書**  
**「血液凝固異常症等に関する研究班」**

研究代表者 村田 満 慶應義塾大学医学部臨床検査医学 教授

**研究要旨**

血液凝固異常症に関する本調査研究班は、開始時に特定疾患治療研究対象事業であった3つの疾患、すなわち特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性微小血管障害症（TMA）、特発性血栓症、を対象とした研究班である。前2疾患は平成27年1月より、後1疾患は特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による。）として平成29年より指定難病医療費助成制度の対象疾患として位置づけられている。それぞれ3つのサブグループに分かれ課題に取り組むとともに、グループ間の相互議論を活発に行うことによって、(1)分子病態解析に基づいた診断基準、治療指針の確立/普及およびその効果の検証、(2)大規模な疫学的解析による我が国での発症頻度、予後などの正確な把握、を目指している。本研究(平成26-28年度)は過去に確立された研究調査体制を踏襲しつつ、より多くの成果発信、具体的には診療ガイドラインの作成や臨床的有用性の高いデータベースの構築などに注力した。診断基準の確立（改訂）、治療ガイドラインの作成（改訂）、疫学調査、は共通事項である。本研究班は、サブグループに分かれ課題に取り組んではいるが、3疾患の病態学や疾患の専門性などの特徴から、専門領域が比較的近い専門家間での情報交換が行われ、班会議以外での場でもグループ間の相互議論が活発であった。さらに疫学専門家を交えた疫学調査を実行した。

(1) ITP:本研究班では、いまだ不明である ITP の病態解析とそれに基づく診断法および治療法の開発、ITP の疫学調査と治療実態に関する情報の解析、適正な治療を提唱する治療ガイドラインの策定を大きな目的としており、これらの事項は ITP の臨床において必須の要件である。ITP に関して、1)疫学調査、2)治療の標準化とその啓発(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。また新規治療法としてのリツキシマブ療法に関する研究し発表を行った。

(2) TMA:本研究では TMA の病因を明らかにし、早期の診断方法と適切な治療法の確立を目指した。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。平成28年度から従来主に対象としてきた TTP に加えて aHUS も当サブグループに加わり、TMA グループとして活動した。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、28 年度 TTP の診療ガイドラインが完成した。

(3) 特発性血栓症：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。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。先天性血栓性素因としては、血液凝固制御因子のプロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)、アンチトロンビン(AT)欠乏症、活性化 PC 抵抗性 (resistance)、AT 抵抗性(resistance)、血液凝固因子 (プロトロンビン、第 Ⅲ 因子、第 Ⅴ 因子など) 増加症をきたす遺伝子異常などが含まれる。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た。

## ITP (特発性血小板減少性紫斑病) 研究グループ

疫学調査、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)、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。

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 診療の参照ガイド」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：個別研究として、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)、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)、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) が施行された。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。

## TMA (血栓性微小血管障害症) 研究グループ

TMA グループでは、1) 本邦 TMA の症例集積(藤村、松本、和田)、2) 先天性 TTP(USS) における ADAMTS13 遺伝子解析(小亀)、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)、5) ADAMTS13 検査の保険収載と体外診断薬承認(松本、宮川、上田)が行われた。平成 28 年度から aHUS 班と合併し、6) 本邦 aHUS の患者集積(南学、香美、加藤)、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)、8) aHUS 疑い患者で補体制御因子の遺伝子解析(宮田)、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)が施行された。

奈良医大 TMA registry では、1998 年から ADAMTS13 検査を通じて症例集積を開始し、2016 年 12 月までに表 1 に示すように総数 1420 例となった。2015 年 1 月から指定難病制度の開始時に TTP の診断基準と重症度分類を作成した。その後、TTP 診療ガイドラインを作成し、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。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。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。また aHUS 研究は、2014 年 8 月までは奈良医大輸血部で実施していたが、その後東京大学腎臓・内分泌内科で継続している。奈良医大で集積した 6

9 例と東大で集積した 77 例を合わせて総計 146 例について解析を終了した。

## 特発性血栓症 研究グループ

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。そこで、診療ガイドライン作成に向けて平成 26 年度は先天性血栓性素因の診断基準を作成した。平成 27 年度より、先天性 PC、PS、AT 欠乏症による特発性血栓症の指定難病認定に向けて、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、「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)」の診断基準および重症度分類を作成し、日本血栓止血学会、日本血液学会の承認を得て、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 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)」の病態解析と診断法の開発

3. AT 抵抗性の病態解析と診断法開発

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

「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特発性血栓症については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。

## 結論と今後の展望について

研究期間の3年間に疫学調査、診断基準や診療参照ガイド作成において成果を充分にあげることができた。ITPについては上記実績に加え、ITP診断に向けた検査の開発ならびに標準化、それらの保険収載などに取り組む必要がある。TMAについては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。また特発性血栓症については「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特発性血栓症については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。

# グループ研究報告書

## 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 診療の参照ガイド」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 診療の参照ガイド」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/](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/](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 /  $\mu$ L 以上であり、血小板数 10 万 /  $\mu$ 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しての情報発信に努めた。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  $\gamma$ -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 今日臨床検査 2015-2016 PP127-133, 2015 南江堂 東京
- 74) 羽藤高明 HLA 検査 今日臨床検査 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-TO-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) Tomiya 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) Tomiya 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, Tomiya 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 **IIb3** 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) **5<sup>th</sup> ICIS Expert Meeting. (2015.9. Flueli-Ranft, Switzerland).** Kuwana M: What do we learn from Immunomodulation?.
- 9) **25<sup>th</sup> 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 57<sup>th</sup> 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 57<sup>th</sup> 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 9<sup>th</sup> 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) IIb<sub>3</sub>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  $\alpha$ IIb $\beta$ 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

## TMA サブグループ報告書

グループリーダー：藤村吉博 奈良県立医科大学輸血部 前教授（2014年度）  
松本雅則 奈良県立医科大学輸血部 教授（2015, 16年度）  
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、血栓性血小板減少生紫斑病（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 も当サブグループに加わり、TMA グループとして活動した。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ように活動している。

### 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。

### B. 研究方法

平成 26-28 年度の 3 年間には TTP で以下の 5 項目、28 年度 1 年間は aHUS で以下の 3 項目について、研究を行った。

TTP

- 1) 本邦 TMA の症例集積（藤村、松本、和田）
- 2) 先天性 TTP (USS) における ADAMTS13 遺伝子解析（小亀）
- 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）
- 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）
- 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）
- 8) aHUS 疑い患者で補体制御因子の遺伝子解析（宮田）
- 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）

## （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

奈良医大 TMA registry では、1998 年から ADAMTS13 検査を通じて症例集積を開始し、2016 年 12 月までに表 1 に示すように総数 1420 例となった。2013 年 12 月末の段階で 1251 例の登録数であったことから、この 3 年間で 169 例増加したことになる（図 1）。このうち、TTP の診断基準である ADAMTS13 活性 10%未満の症例が 607 例であったが、TTP の 2016 年の増加数は 26 例であり、TMA 全体 51 例の約半数であった。

ADAMTS13 活性 10%未満の TTP 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、基礎疾患のある二次性が 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

この 3 年間で USS の登録症例数は 9 例増加し、7 例の遺伝子解析を実施した。現

在までに我々が発見した USS 61 症例のうち、58 症例（52 家系）で ADAMTS13 遺伝子解析を実施した。54 例（48 家系）で 2 つの責任遺伝子を同定し、複合ヘテロ接合体異常 44 症例（38 家系）、ホモ接合体異常 10 症例（10 家系）であった。

### 3) TTP 診療ガイドラインの作成

我々は、2015 年 1 月から指定難病制度の開始時に TTP の診断基準と重症度分類を作成した。その後、TTP 治療ガイドラインを作成し、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。これを日本血液学会から発表するため、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

上記の3項目は aHUS グループとして、2016年度1年だけの研究である。aHUS 研究は、2014年8月までは奈良医大輸血部で実施していたが、その後東京大学腎臓・内分泌内科で継続している。奈良医大で集積した69例と東大で集積した77例を合わせて総計146例について解析を終了した。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

TMA サブグループには、TTP グループと aHUS グループがあり、TTP は3年間、aHUS は2016年度の1年間だけの活動となった。

まず、症例登録に関しては奈良医大の TMA registry は、3年間で169例増加した。ADAMTS13 検査が外注検査として広く利用されるようになったことより、図1に示すように症例数の増加はやや鈍化しているが、ADAMTS13 著減例の頻回測定依頼などで今後も登録症例は増える可能性が高いと考えている。aHUS に関しても、東大の registry の症例数が順調に増加している

奈良医大の registry における先天性 TTP(USS)の登録数は61例となった。このうち58例について国立循環器病研究センターで ADAMTS13 遺伝子解析を実施した。我々が発見した遺伝子異常は、欧米から報告されているものはほとんどなく、日本独自のもので、最も症例数が多いのが p.R193W, 2番目が p.C908Y、その次が

p.I673F, p.Q449\*であった。全世界からの USS の報告が150-200例の状況であるので、我々の registry は USS の登録数としては世界有数であると考えている。

本グループの最重点課題であった 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」が完成した。日本血液学会の承認を得て公表できることになり、現在英文化を進めている。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。

リツキシマブの TTP への保険適用拡大に関しては医師主導治験を実施し、ADAMTS13 検査の保険適用取得のため検査キットの臨床性能試験を実施済みである。これらの保険適用のため、PMDA に申請中であり、早々に許可されるものと考えている。

本年度から我々のグループの疾患に変わった 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. Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikejiri M, Wada H, Miyata T. Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: Concentration of C3 p.I1157T mutation. *Int J Hematol.* 100 : 437-442, 2014.
2. Sorvillo N, Kaijen PH, Matsumoto M, Fujimura Y, van der Zwaan C, Verbij FC, Pos W, Fijnheer R, Voorberg J, Meijer AB. Identification of N-linked glycosylation and putative O-fucosylation, C-mannosylation sites in plasma derived ADAMTS13. *J Thromb Haemost* 12 : 670-679, 2014.
3. Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 2 : 240-244, 2014.
4. Takuma Y, Fujimura Y, Emoto Y, Kuriu Y, Iino M, Matoba R. Response to 'Death during pregnancy: Thrombotic thrombocytopenic purpura or septic shock?'. *J Obstet Gynaecol Res* 40 : 887, 2014.
5. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the joint committee of the Japanese society of nephrology and the Japan pediatric society. *Clin Exp Nephrol* 18 : 4-9, 2014.
6. Muroi C, Fujioka M, Mishima K, Irie K, Fujimura Y, Nakano T, Fandino J, Keller E, Iwasaki K, Fujiwara M. Effect of ADAMTS13 on cerebrovascular microthrombosis and neuronal injury after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Thromb Haemost* 12 : 505-14, 2014.
7. 藤村吉博、松本雅則、石西綾美、八木秀男、小亀浩市、宮田敏行. 血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床血液* 55 : 93-104 , 2014.
8. Fukushima N, Itamura H, Wada H, Ikejiri M, Igarashi Y, Masaki H, Sano M, Komiyama Y, Ichinohe T, Kimura S: A Novel Frameshift Mutation in Exon 4 Causing a Deficiency of High-molecular-weight Kininogen in a Patient

- with Splenic Infarction. Intern Med.53:253-7,2014
9. Yamashita Y, Naitoh K, Wada H, Ikejiri M, Mastumoto T, Ohishi K, Hosaka Y, Nishikawa M, Katayama N: Elevated plasma levels of soluble platelet glycoprotein VI (GPVI) in patients with thrombotic microangiopathy. Thromb Res. 133: 440-444,2014
  10. Yamashita Y, Wada H, Nomura H, Mizuno T, Saito K, Yamada N, Asanuma K, Usui M, Kamimoto Y, Matsumoto T, Ohishi K, Katayama N: Elevated Fibrin-related Markers in Patients with Malignant Diseases Frequently Associated with Disseminated Intravascular Coagulation and Venous Thromboembolism. Intern Med 53:413-419,2014;
  11. Shindo A, Wada H, Ishikawa H, Ito A, Asahi M, Ii Y, Ikejiri M, Tomimoto H: Clinical features and underlying causes of cerebral venous thrombosis in Japanese patients. Int J Hematol. 99:437-440,2014;
  12. Nobuoka Y, Wada H, Mizuno S, Kishiwada M, Usui M, Sakurai H, Tabata M, Kobayashi T, Nobori T, Uemoto S, Isaji S: Prolonged thrombocytopenia after living donor liver transplantation is a strong prognostic predictor irrespective of splenectomy: the significance of ADAMTS13 and graft function. Int J Hematol. 99:418-428,2014
  13. Sasaki T, Matsumoto T, Wada H, Ohishi K, Kanda H, Yamada Y, Arima K, Katayama N, Sugimura Y.: Successful treatment of non-invasive bladder tumour in a haemophilia A patient with high-responding inhibitors: a case report. Haemophilia.6: 399-401,2014
  14. Iba T, Saitoh D, Wada H, Asakura H: Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: a secondary survey. Crit Care. 2014;18:497
  15. Aota T, Naitoh K, Wada H, Yamashita Y, Miyamoto N, Hasegawa M, Wakabayashi H, Yoshida K, Asanuma K, Matsumoto T, Ohishi K, Shimokariya Y, Yamada N, Nishikawa M, Katayama N, Uchida A, Sudo A: Elevated soluble platelet glycoprotein VI is a useful marker for DVT in postoperative patients treated with edoxaban. Int J Hematol.100: 450-456,2014
  16. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y: Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. Journal of Intensive Care 2: 15,2014
  17. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, Hatada T: Disseminated Intravascular Coagulation:

- Testing and Diagnosis. Clin Chim Acta. 436C:130-134,2014;
18. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, Hatada T: Is early treatment of DIC beneficial in septic patients?, Crit Care. 18:447,2014
  19. Wada H, Okamoto K, Iba T, Kushimoto S, Kawasaki K, Gando S, Madoiwa S, Uchiyama T, Mayumi T, Seki Y, Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Addition of recommendations for the use of recombinant human thrombomodulin to the "Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan". Thromb Res. 134: 924-925,2014
  20. 和田英夫、松本剛史、山下芳樹：血栓・止血関連マーカー、小児内科、46: 165-168,2014
  21. 和田英夫、松本剛史、山下芳樹：国際 DIC 診療ガイドライン、Thrombosis Medicine, 4: 66-70, 2014
  22. 和田英夫、坂田洋一、丸藤哲、岡本好司、朝倉英策、窓岩清治、射場敏明、内山俊正、江口豊、川杉和夫、久志本成樹、小池薫、古賀震、関義信、真弓俊彦学術標準化委員会 DIC 部会ガイドライン作成委員会：科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサスの追補、日本血栓止血学会誌、25: 123-125,2014
  23. 和田英夫、松本剛史、山下芳樹：播種性血管内凝固、臨床血液、55: 75-82,2014
  24. 和田英夫、松本剛史、山下芳樹：血栓症の血液学的検査診断、日本臨床、72: 1232-1236,2014
  25. 和田英夫、松本剛史、山下芳樹：HUS の臨床と治療、Thrombosis Medicine, 4: 151-154,2014
  26. 和田英夫：その他（薬剤、検査、腎臓、糖尿病等）薬剤、検査、腎臓、糖尿病などに関する血栓症治療ガイドラインの方向性について一、血栓と循環、22: 232,2014
  27. 和田英夫、野間 桂：本邦のエキスパートコンセンサス、徹底ガイド DIC のすべて 2014-2015、救急・集中治療、26: 781-786,2014
  28. 和田英夫、松本剛史、山下芳樹：ISTH DIC 診療ガイドライン、徹底ガイド DIC のすべて 2014-2015、救急・集中治療、26: 791-795,2014.
  29. 和田英夫、松本剛史、山下芳樹：止血機序と血栓形成機序、内科、114: 187-191,2014
  30. 和田英夫、松本剛史、山下芳樹：フィブリン関連マーカーと血栓症の診断、臨床検査 58: 955-960,2014
  31. 和田英夫、松本剛史、山下芳樹：DIC; 臨床検査値の読み方、成人病と生活習慣病、44: 920-926,2014
  32. 和田英夫、山下芳樹：科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス(2009) 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2014-2015、門脇孝、小室一成、宮地良樹編、メディカルレビュー社、大阪市、pp435-440、2014
  33. 和田英夫、松本剛史：時間経過から

- みた分類、DIC の分類、ファーマナビゲーター、メディカルレビュー社、丸山征郎編、pp34-41、2014
34. 和田英夫、松本剛史：診断基準、病態と治療、ファーマナビゲーター、メディカルレビュー社、丸山征郎編、pp34-41、2014
35. 和田英夫、松本剛史：治療総論（従来の治療と最新の治療）病態と治療、ファーマナビゲーター、メディカルレビュー社、丸山征郎編、pp34-41、2014
36. 和田英夫、松本剛史、山下芳樹：播種性血管内凝固症候群（DIC）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、東京都、pp179-183、2014
37. 松本剛史、大石晃嗣、和田英夫：新鮮凍結血漿使用の実際、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、東京都、pp248-256、2014
38. 和田英夫：血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）/溶血性尿毒症症候群（HUS）に対する治療法、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、中外医学社、東京都、2014、pp430-433
39. Hirokazu Tanaka, Chiaki Tenkumo, Nobuhiro Mori, Koichi Kokame, Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Hata: Case of maternal and fetal deaths due to severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) during pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. Res. 40 :247-249,2014
40. Jacob Larkin, Baosheng Chen, Xiao-Hua Shi, Takuya Mishima, Koichi Kokame, Yaacov Barak, Yoel Sadovsky: NDRG1 deficiency attenuates fetal growth and the intrauterine response to hypoxic injury. Endocrinology 155: 1099-1106,2014
41. Reiko Neki, Toshiyuki Miyata, Tomio Fujita, Koichi Kokame, Daisuke Fujita, Shigeyuki Isaka, Tomoaki Ikeda, Jun Yoshimatsu: Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. Thromb. Res. 133 : 914-918 ,2014
42. 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 宮田敏行: ターゲット領域の異常を見逃さないゲノム定量 PCR 法の確立. 日本血栓止血学会誌 25 , 615-618,2014
43. 小亀浩市: TTP の分子診断. 日本血栓止血学会誌 25 , 689-696,2014
44. 宮川義隆ら、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
45. 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
46. 宮川義隆. 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
47. Yamada Y, Miyakawa Y, Sawano M, Okano Y. Successful treatment of severe lung hemorrhage caused by acquired factor V inhibitor with rituximab. Intern Med 53: 1083-

1085,2014

48. Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y. A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver. *Transfusion Med and Hematol.* 42: 59-63, 2015.
49. Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y.:A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver. *Transfus Med and Hemotherapy* 42;59-63, 2015
50. Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, Matsumoto M, Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, Fujimura Y:The STEC-HUS followed by acute encephalopathy in a young girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange. *Clinical Case Reports* 3: 208-212, 2015.
51. Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M.:A case of autoimmune-type HUS treated with eculizumab, as a first-line therapy. *Pediatrics Int, ped.*12469, 2015
52. Kato S, Tanaka M, Isonishi A, Matsumoto M, Samori T, Fujimura Y.:A rapid, fully automated and highly sensitive ADAMTS13 gold particle immunoassay using a routine biochemistry analyser. *Br J Haematol* 171:655-658, 2015
53. Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirotani-Ikejima H, Uchida Y, Ohyama Y, Kokubo T, Fujimura Y: A Novel Quantitative Hemolytic Assay Coupled with Restriction Fragment Length Polymorphisms Analysis Enabled Early Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Identified Unique Predisposing Mutations in Japan. *PLoS ONE, journal.pone.0124655,* 2015
54. Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheiflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y. Poor-responder to plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion*;55: 2321-2330, 2015
55. Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyayama K, Ko S, Fujimura Y, Nakajima Y: von Willebrand Factor-Rich Platelet Thrombi in the Liver Cause Sinusoidal Obstruction Syndrome

- following Oxaliplatin-Based Chemotherapy. PLoS One;10: e0143136, 2015
56. 八木秀男、松本雅則. TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)の病態と治療. 日本内科学会雑誌 ; 104 : 607-614、2015
57. 吉田瑤子、松本雅則 . 補体関連因子の異常による aHUS . 臨床血液 ; 56 : 185-193、2015
58. 松本雅則 . 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS) の病態、診断と治療 . 日本検査血液学会雑誌 ; 16 : 223-231、2015
59. 松本雅則 . TMA の診断と治療 . 臨床血液 ; 56 : 232-239、2015
60. Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. Int J Hematol 102; 654-661, 2015
61. Keiko Maruyama, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Akiko Sekiya, Eriko Morishita, Toshiyuki Miyata: ELISA-based detection system for protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism. PLOS ONE 10, e0133196,2015
62. Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, José A. Fernández, Hiroji Yanamoto, Yuko Tashima, Koichi Kokame, John H. Griffin, Toshiyuki Miyata: Exacerbated venous thromboembolism in mice carrying protein S K196E mutation. Blood 126;2247-2253, 2015
63. Yu Mi Oh, Hyung Bae Park, Jae Hun Shin, Ji Eun Lee, Ha Young Park, Dhong Hyo Kho, Jun Sung Lee, Heonsik Choi, Tomohiko Okuda, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, In-Hoo Kim, Seung Hoon Lee, Ronald Schwartz, Kyungho Choi: Ndr1 is a T cell clonal anergy factor negatively regulated by CD28-costimulation and interleukin-2. Nat. Commun. 6, 8698,2015
64. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, Levi M, Vicente V, D'Angelo A, Di Nisio M: Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. Thromb Haemost. 115, 2015
65. Wada H, Aota T, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N: Antithrombin or thrombomodulin administration in severe pneumonia patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation: comment on two papers. J Thromb Haemost. 13: 684-685,2015
66. Aota T, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, Wada H.: Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an

- observational nationwide study:  
comment. *J Thromb Haemost.* 13:  
679-680,2015
67. Wada H, Aota T, Matsumoto T,  
Yamashita Y, Katayama N: New  
insights of the tissue factor  
pathway inhibitor in patients  
with hypercholesterolemia  
treated with statins. *J Athero  
Thromb* 22: 654-655,2015
68. Kamimoto Y, Wada H, Ikejiri M,  
Nakatani K, Sugiyama T, Osato K,  
Murabayashi N, Yamada N,  
Matsumoto T, Ohishi K, Ishikawa  
H, Tomimoto H, Ito M, Ikeda T:  
High frequency of decreased  
antithrombin level in pregnant  
women with thrombosis. *Int J  
Hematol.* 102:253-258,2015
69. Kamimoto Y, Wada H, Ikejiri M,  
Nakatani K, Sugiyama T, Osato K,  
Murabayashi N, Habe K, Mizutani  
H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikeda  
T.: Hypofibrinogenemia and the  
-Fibrinogen Thr312Ala  
Polymorphism may be Risk Factors  
for Early Pregnancy Loss. *Clin  
Appl Thromb Hemost.* 2015
70. Takahashi N, Usui M, Naitoh K,  
Wada H, Mastsui T, Kobayashi T,  
Matsumoto T, Uemoto S, Isaji S:  
Elevated Soluble Platelet  
Glycoprotein VI Levels in  
Patients After Living Donor  
Liver Transplantation. *Clin Appl  
Thromb Hemost.* 2015
71. 小亀浩市: 血栓性血小板減少性紫  
斑病. *血液フロンティア* 25 (1) ,  
51-57 ,2015
72. 小亀浩市: ADAMTS13. 新・血栓止血  
血管学, 血管と血小板, 197-  
203,2015
73. 小亀浩市: ADAMTS13. 新・血栓止血  
血管学「血管と血小板」, 197-  
203,2015
74. 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: フィ  
ブリン線維を架橋することで強固  
なフィブリン塊を形成して止血を  
誘導する合成ポリマー. *日本血栓  
止血学会誌* 26, 483,2015
75. 丸山慶子, 小亀浩市: ヘモグロビ  
ンは GP1b を介して血小板の活性化  
とアポトーシスを誘導する. *日  
本血栓止血学会誌* 26, 692,2015
76. Yamashita K, Yagi H, Hayakawa M,  
Abe T, Hayata Y, Yamaguchi N,  
Sugimoto M, Fujimura Y,  
Matsumoto M, Taniguchi S. 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
77. 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
78. 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
79. 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
80. 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
81. Ichikawa S, Sasaki K, Takahashi T, Hayakawa M, Matsumoto M, Harigae H. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with *Klebsiella pneumoniae* in the background of alcoholic liver cirrhosis. *Case Reports in Internal Medicine* 3:30-35, 2016
82. Tsujii N, Nogami K, Yoshizawa H, Hayakawa M, Isonishi A, Matsumoto M, Shima M. Influenza-associated thrombotic microangiopathy with unbalanced von Willebrand factor and 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
83. 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
84. 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
85. Mitaka H, et al. Malignant hypertension with thrombotic microangiopathy. *Int Med* 55, 2277-2280, 2016
86. 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
87. 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
88. 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
89. 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
90. 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
91. 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
92. 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
93. 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
94. 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;
95. 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
96. 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
97. 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
98. 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
99. 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
100. 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
101. 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
102. 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
103. 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
104. 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
105. 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
106. 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
107. Xinping Fan, Johanna A. Kremer Hovinga, Hiroko Shirokani-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
108. 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
109. 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

110. 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;
111. 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
112. 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
113. 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
114. 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
115. 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
116. 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
117. 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
118. 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
119. 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
120. 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
121. Yoshida Y, Kato H and Nangaku M. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in press. *Renal Replacement Therapy.* 2016.
122. 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 withsteroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2016
123. 3: Bazzi C, Usui T, Rizza V, Casellato D, Gallieni M, Nangaku M. Urinary N-acetyl- -glucosaminidase and eGFR may identify patients to be treated with immuno-suppression at diagnosis in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2016
124. Kushida N, Nomura S, Mimura I, Fujita T, Yamamoto S, Nangaku M, Aburatani H. Hypoxia-Inducible Factor-1 Activates the Transforming Growth Factor- /SMAD3 Pathway in Kidney Tubular Epithelial Cells. *Am J Nephrol.* 44:276-285, 2016;
125. 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
126. 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
127. 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
128. 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
129. 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
130. 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
131. 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
132. 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
133. Johnson RJ, Nangaku M. Endothelial Dysfunction: The Secret Agent Driving Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 27:3-

- 5, 2016
134. 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
135. 香美祥二. 小児 aHUS update. 日本小児腎不全学会雑誌 36:15-21. 2016
136. 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
137. 香美祥二. 抗 C5 抗体療法 免疫・アレルギー科 65: 519-524, 2016
138. 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
139. 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
140. 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
141. 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.
142. 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. 石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 後天性 TTP の血漿交換療法の影響による ADAMTS13 自己抗体の動態解析. 第 62 回日本輸血細胞治療学会総会. 奈良県文化会館、2014 年 5 月 16 日
2. 長谷川真弓、西田幸世、前田美和、辻内智美、門池真弓、馬場由美、下村志帆、内池敬男、早川正樹、松本雅則、藤村吉博. 奈良医大付属病院における輸血後感染症検査の実施状況. 第 62 回日本輸血細胞治療学会総会. 奈良県文化会館、2014 年 5 月 16 日
3. 八木秀男、早川正樹、山口尚子、山下慶悟、松本雅則、谷口繁樹、杉本彦、椿和央、藤村吉博. 重症大動脈

- 弁狭窄症患者の弁置換術前後におけるVWF依存性血小板血栓形成の計時的変化の検討. 第36回日本血栓止血学会学術集会.大阪国際交流センター. 2014年5月31日
4. 樋口由佳、小亀浩市、高蓋寿朗、田中亮二郎、小林光、石田文宏、久永修一、松本雅則、藤村吉博、宮田敏行.ダイレクトシークエンシング、定量PCR、次世代シークエンシングを用いたTTP患者の遺伝子解析. 第36回日本血栓止血学会学術集会.大阪国際交流センター. 2014年5月31日
  5. 吉田瑶子、範新萍、大山良文、古久保哲朗、岩本顕聰、森俊雄、松本雅則、池島子、宮田敏行、藤村吉博. 定量的溶血試験と遺伝子解析を用いた本邦aHUS患者の病態解析第36回日本血栓止血学会学術集会.大阪国際交流センター. 2014年5月31日
  6. 早川正樹、松本雅則、八木秀男、天野逸人、田中晴之、木村弘、藤村吉博. 造血幹細胞移植後患者における好中球生着とUL-VWFM出現との関連. 第36回日本血栓止血学会学術集会.大阪国際交流センター. 2014年5月31日
  7. 松本雅則、早川正樹、石西綾美、吉田瑶子、吉井由美、田中賢治、前田琢磨、宮田茂樹、藤村吉博. 維持血液透析患者の血小板減少に対する抗血小板第4因子/ $\text{PAI}^{\circ}$ 抗体の関与. 第36回日本血栓止血学会学術集会.大阪国際交流センター. 2014年5月31日
  8. 小亀浩市、樋口由佳、松本雅則、藤村吉博、宮田敏行. デジタルPCRを用いたADAMTS13遺伝子変異のヘテロ接合性の解析. 第36回日本血栓止血学会学術集会.大阪国際交流センター. 2014年5月31日
  9. 池島裕子、Xinping Fan,平井秀憲、本田繁則、吉田瑶子、藤村吉博、Johanna A. Kremer Hovinga, Bernhard Lammler,宮田敏行. 腎障害を示した先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者の補体制御因子の遺伝子解析. 第36回日本血栓止血学会学術集会.大阪国際交流センター.2014年5月31日
  10. 田井義彬,西尾健治、大野史郎、吉本清巳、赤井靖宏、池島裕子、宮田敏行、吉田瑶子、松本雅則、藤村吉博. インフルエンザ感染時の血小板減少を契機に診断された典型溶血性尿毒症症候群の1例. 第36回日本血栓止血学会学術集会.大阪国際交流センター. 2014年5月31日
  11. 早川正樹、松本雅則、吉井由美、八木秀男、藤村吉博.造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症の発症と予防的輸血との関連性. 第36回日本血栓止血学会学術集会.大阪国際交流センター. 2014年5月31日
  12. Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y. Registry of congenital TMA s in Japan. The 8th Congress of Asia Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis (APSTH). Hanoi/Vietnam. 2014年10月11日
  13. 宮川義隆、松本雅則、上田恭典、村田満、阿部貴行、三宅真二、菊池佳代子、岡本真一郎、太田秀一、半田

- 寛、朝倉英策、和田英夫、西尾健治、椿和央、日笠聡、野村昌作、一戸辰夫、藤村吉博．血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第2相医師主導治験．第76回日本血液学会総会．大阪国際会議場．2014年10月31日
14. Hayakawa M, Yagi H, Yamaguchi N, Yamashita K, Hayata Y, Abe T, Taniguchi S, Fujimura Y, Matsumoto M . The changes of von Willebrand factor multimers in patients with aortic stenosis by valve replacement. 第76回日本血液学会総会．大阪国際会議場．2014年11月1日
15. 下村志帆、前田美和、長谷川真弓、辻内智美、門池真弓、馬場由美、上野華恵、隈志穂里、西田幸世、早川正樹、松本雅則．奈良医大病院における緊急輸血の現状と問題点．第58回日本輸血・細胞治療学会 近畿支部総会．和歌山県立医科大学講堂．2014年11月15日
16. Yagi H, Hayakawa M, Yamaguchi N, Yamashita K, Taniguchi S, Matsumoto M, Tsubaki K, Fujimura Y. Decreased platelet thrombus size, due to a heightened proteolysis of VWF by ADAMTS13 is quickly restored after valve replacement in aortic stenosis patients. The 56th Annual meeting of American Society of Hematology. San Francisco/USA. 2014年12月7日
17. Yoshii Y, Matsumoto M, Kurumatani N, Isonishi A, Uemura M, Hori Y, Hayakawa M, Yagi H, Bennett CL, Fujimura Y. Introduction of a quick assay for ADAMTS13 activity improved a survival of acquired TTP patients who received platelet transfusions. The 56th Annual meeting of American Society of Hematology. San Francisco/USA. 2014年12月8日
18. 宮川義隆．シンポジウム：医師主導治験の企画から承認申請まで～達成したチームから学ぶ成功体験～「医師主導治験で救える命がある！」第35回日本臨床薬理学会学術集会（2014年12月、愛媛県）
19. 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ITP診療の参照ガイド作成委員会．妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド、第76回日本血液学会学術集会（2014年10月、大阪）
20. 宮川義隆、松本雅則、上田恭典、村田満、阿部貴行、三宅真二、菊地佳代子、岡本真一郎、太田秀一、半田寛、朝倉英策、和田英夫、西尾健治、椿和央、日笠聡、野村昌作、一戸辰夫、藤村吉博．血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第2相医師主導治験、第76回日本血液学会学術集会（2014年10月、大阪）
21. Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama

- Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Sato Y, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. 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 年 10 月、大阪)
22. Fumiaki Banno, Yuko Tashima, Toshiyuki Kita, Yasuyuki Matsuda, Hiroji Yanamoto, Kochi Kokame, Toshiyuki Miyata: Analysis of mice carrying northeast Asian-specific genetic mutations in thrombosis. The 18th International Vascular Biology Meeting, Kyoto, Japan, April 14-17, 2014
23. 小亀浩市: VWF 切断酵素 ADAMTS13 の基礎知識. 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会, 奈良, 2014 年 5 月 15 日-17 日
24. 小亀浩市: TTP 患者の遺伝子解析. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 2014 年 5 月 29 日-31 日
25. 小亀浩市, 樋口(江浦)由佳, 松本雅則, 藤村吉博, 宮田敏行: デジタル PCR を用いた ADAMTS13 遺伝子変異のヘテロ接合性の解析. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 2014 年 5 月 29 日-31 日
26. 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 高蓋寿朗, 田中亮二郎, 小林光, 石田文宏, 久永修一, 松本雅則, 藤村吉博, 宮田敏行: ダイレクトシーケンシング, 定量 PCR, 次世代シーケンシングを用いた TTP 患者の遺伝子解析. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 2014 年 5 月 29 日-31 日
27. 坂野史明, 田嶋優子, 小亀浩市, 宮田敏行: 深部静脈血栓症モデルを用いた日本人の血栓症モデルマウスの解析. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 2014 年 5 月 29 日-31 日
28. 清水一亘, 柏木浩和, 森川陽一郎, 加藤恒, 田所誠司, 坂野史明, 小亀浩市, 本田繁則, 金倉謙, 宮田敏行, 富山佳昭: 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, 大阪, 2014 年 5 月 29 日-31 日
29. 滝澤祥恵, 小菅由希子, 淡路比呂代, 田村恵美, 高井綾子, 矢内隆章, 山本玲子, 小亀浩市, 宮田敏行, 井上裕康: HUVEC におけるレスベラトロールによる eNOS, SIRT1, オートファジー関連遺伝子の発現誘導. 第 87 回日本生化学会大会, 京都, 2014 年 10 月 15-18 日
30. 丸山慶子, 秋山正志, 小亀浩市, 森下英理子, 宮田敏行: プロテイン S K196E(PS 徳島)変異検出 ELISA 法の開発. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014 年 10 月 31-11 月 2 日
31. Kazunobu Kiyomizu, Hirokazu Kashiwagi, Shinji Kunishima, Fumiaki Banno, Hisashi Kato, Youichiro Morikawa, Seiji Tadokoro, Koichi Kokame, Shigenori Honda, Toshiyuki Miyata, Yuzuru Kanakura,

- Yoshiaki Tomiyama: IIb(R990W), a constitutive activating mutation of integrin IIb 3, knock-in mice show macrothrombocytopenia with impairment of platelet function. The 56th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, San Francisco, USA, December 6-9, 2014.
32. 小亀浩市: 先天性 TTP( USS )の分子診断. 第 9 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム, 東京, 2015 年 2 月 28 日
  33. 松本雅則、藤村吉博「TTP の診断基準について」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 年 2 月 28 日、東京都
  34. 早川正樹、藤村吉博、松本雅則「von Willebrand 因子による造血幹細胞移植後 TMA/VOD の病態解析」第 37 回日本造血細胞移植学会総会、2015 年 3 月 6 日、神戸市
  35. Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y. シンポジウム “ Japanese experience of congenital thrombotic microangiopathies ” The 11th Asian Society for Pediatric Research (ASPR 2015)、2015 年 4 月 17 日、大阪市
  36. 森山雅人、玉木悦子、松本雅則、石西綾美、松本吉史、富永麻理恵、工藤理沙、安達聡介、生野寿史、高桑好一、宮腰淑子、小堺貴司、小林弘典、牛木隆志、柴崎康彦、増子正義、瀧澤淳、成田美和子、曾根博仁、西條康夫「妊娠を契機に診断された Upshaw-Schulman 症候群症例における第二子妊娠の周産期管理」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  37. 金谷秀平、小川孔幸、平形絢子、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、内藤千晶、半田寛、早川正樹、石西綾美、松本雅則、野島美久「若年性脳梗塞を契機に診断された高ホモシスチン血症合併 Upshaw-Schulman 症候群の 1 例」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  38. 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「腹部大動脈瘤切迫破裂術後に重症意識障害で発症した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  39. 吉井由美、藤村吉博、石西綾美、堀勇二、早川正樹、車谷典男、Charles L Bennett、松本雅則「血小板輸血は後天性 TTP の予後を悪化させるか？」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  40. 狩野泰輝、松下文雄、浜子二治、松本雅則、藤村吉博、近藤一直、松井太衛「ヒト VWF に存在する ABO(H)血液型抗原の付加経路の解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  41. 山下真理子、松本雅則、石西綾美、早川正樹、吉田瑤子、藤村吉博、緒方奈保子「滲出性加齢黄斑変性患者における Factor H と von Willebrand 因子による病態解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、

- 2015年5月22日、甲府市、山梨県
42. 高岸波穂、堀有沙、浜子二治、松下文雄、松本雅則、早川正樹、藤村吉博、狩野泰輝、近藤一直、松井太衛  
「変異導入組換えボトロセチン-2を用いた血小板凝集の制御」第37回日本血栓止血学会学術集会、2015年5月23日、甲府市、山梨県
43. 隅志穂里、長谷川真弓、辻内智美、門池真弓、下村志帆、前田美和、早川正樹、松本雅則「血漿分画製剤による副作用の検討」第63回日本輸血・細胞治療学会総会、2015年5月29日、東京都
44. Mansouri M, Matsumoto M, Cermakova Z, Friedman K, George J, Hrachovinova I, Knöbl P, Kokame K, von Krogh AS, Schneppenheim R, Vesley S, Fujimura Y, Lämmle B, Johanna A, Hovinga K. "Hereditary TTP-a young patient population with high prevalence of arterial thromboembolic events. First results from the hereditary TTP registry" XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
45. Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Takagishi N, Kondo K, Kano T, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y. "Regulation of VWF-GPIB interaction with modified recombinant botrocetin." XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
46. Yamashita M, Matsumoto M, Isonishi A, Yoshida Y, Hayakawa M, Fujimura Y, Ogata N. "Analysis of plasma von willebrand factor and complement factor H polymorphisms in patients with age-related macular degeneration." XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
47. Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Fujimura Y, Nakajima Y. "Analysis of oxaliplatin-based chemotherapy induced liver injury in patients with advanced colorectal cancer with special references to von willbrand factor." XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
48. Matsumoto M, Isonishi A, Kokame K, Hayakawa M, Yagi H, Miyata T, Fujimura Y. "Characteristics and outcomes of patients with Up-Shaw-Schulman syndrome receiving maintenance hemodialysis due to chronic renal failure." XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada

- Meeting、2015年6月24日、Toronto/Canada
49. Yoshii Y, Yagi H, Hayakawa M, Isonishi A, Yoshida N, Fujimura Y, Matsumoto M. "Characteristics and outcomes in 247 patients with ADAMTS13 activity-deficient primary acquired TTP" 第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16日、金沢市、石川県
50. Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Yamane Y, Nishio K, Abe T, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S. "Investigator-initiated clinical trial of rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura" 第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16日、金沢市、石川県
51. 松本雅則. 教育講演「TMAの診断と治療」第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16日、金沢市、石川県
52. 松本 雅則 シンポジウム「血栓性微小血管症(TMA)～診断と輸血療法を含めた治療法～」第22回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、2015年10月23日、長野県  
Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Yamane Y, Nishio K, Abe T, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S. Investigator-initiated clinical trial of rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura. 第77回日本血液学会学術集会(2015年10月、石川県)
53. Matsumoto T, Takahashi T, Usui M, Naitoh K, Wada H, Ohishi K, Katayama N, Isaji I: Elevated soluble platelet glycoprotein VI levels in patients after living donor liver transplantation. XXVth ISTH Congress, Tronto, June 20-25, 2015
54. 池尻誠、和田英夫：三重大学における先天性血栓性素因の遺伝子診断、静脈血栓塞栓症の危険因子 先天性血栓性素因と後天性要因、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、野村コンファレンスプラザ日本橋、2015年2月28日
55. 青田卓実、和田英夫、松本剛史、山下芳樹、片山直之：日本血栓止血学会DIC診断基準案の検討、新DIC診断基準案と実際の臨床、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、野村コンファレンスプラザ日本橋、2015年2月28日
56. 和田英夫：日本血栓止血学会DIC診断基準暫定案検討、日本血栓止血学会・日本救急医学会ジョイントシンポジウム「重症敗血症とDIC - 新しいDIC診断基準とアンチトロンビンの役割-」、第37回日本血栓止血学会学術集会、甲府市総合市民会館(甲府市) 2015年5月21日～23日
57. 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 水野敏秀, 巽英介, 宮田敏行: 補助人工心臓装着による高分子量VWFマルチマーの減少は循環開始直後に始まる. 第37回日本血栓止血学会学術集会, 甲府, 2015年5月21日-23日
58. Keiko Maruyama, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Akiko Sekiya, Eriko Morishita, Toshiyuki

- Miyata: Development of ELISA system for detection of protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism. XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada, June 20-25, 2015.
59. Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Koichi Kokame, Masaki Hayakawa, Hideo Yagi, Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura: Characteristics and outcomes of patients with Upshaw-Schulman syndrome receiving maintenance hemodialysis due to chronic renal failure. XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada, June 20-25, 2015.
60. Magnus Mansouri, Masanori Matsumoto, Zuzana Cermakova, Kenneth D. Friedman, James N. George, Ingrid Hrachovinova, Paul N. Knöbl, Koichi Kokame, Anne Sophie von Krogh, Reinhard Schneppenheim, Sara K. Vesley, Yoshihiro Fujimura, Bernhard Lämmle, Johanna A. Kremer Hovinga: Hereditary TTP - a young patient population with high prevalence of arterial thromboembolic events: first results from the hereditary TTP registry. XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada, June 20-25, 2015.
61. 宮田敏行, 加藤秀樹, 内田裕美子, 吉田瑤子, 小亀浩市, 福岡利仁, 要伸也, 大田敏之, 浦山耕太郎, 藤永周一郎, 櫻谷浩志, 喜瀬智郎, 渡邊栄三, 織田成人, 永田裕子, 玉井宏史, 小松真太郎, 前沢浩司, 川村尚久, 永野幸治, 河野智康, 松本雅則, 藤村吉博, 南学正臣: 日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析 補体系因子とDGKE の遺伝子変異. 第 52 回日本補体学会学術集会, 名古屋, 2015 年 8 月 21 日-22 日
62. 丸山慶子, 小亀浩市, 秋山正志, 宮田敏行: 野生型プロテイン S および K196E 変異体の発現精製と機能解析. 第 77 回日本血液学会学術集会, 金沢, 2015 年 10 月 16 日-18 日
63. 水野敏秀, 内藤敬嗣, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 宮田敏行, 築谷朋典, 武輪能明, 巽英介: 植え込み型補助人工心臓が血中 von Willebrand factor に与える影響に関する研究. 第 53 回人工臓器学会大会, 東京, 2015 年 11 月 19 日-21 日
64. 内藤敬嗣, 西村隆, 岸本諭, 水野敏秀, 武輪能明, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 宮田敏行, 小野稔, 巽英介: 定常流型左室補助人工心臓に用いる自己心拍同期回転数制御システムが von Willebrand factor に及ぼす影響. 第 53 回人工臓器学会大会, 東京, 2015 年 11 月 19 日-21 日

65. Noritsugu Naito, Toshihide Mizuno, Takashi Nishimura, Satoru Kishimoto, Yoshiaki Takewa, Yuka Eura, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Minoru Ono, Eisuke Tatsumi: Influence of a Rotational Speed Modulation of an Implantable Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device (EVAHEART) on von Willebrand Factor Dynamics. 23rd Annual Meeting of the International Society for Rotary Blood Pumps (ISRBP), Dubrovnik, Croatia, September 27-29, 2015
66. Wada H: Diagnosis and treatment of DIC. The 33rd World Congress of Internal Medicine, WCIM Bali 2016, Bali, Indonesia, August 22-25, 2016
67. 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
68. 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
69. 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、パシフィコ横浜
70. 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
71. 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)
72. 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)
73. 小亀浩市: 先天性TTP/USS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
74. 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
75. 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
76. Toshiyuki Miyata, Yumiko Uchida, Yoko Yoshida, Hideki Kato,

- Masanori Matsumoto, Koichi Kokame, Yoshihiro Fujimura, and Masaomi Nangaku: No association between dysplasminogenemia with p.Ala620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome. The 26th International Complement Workshop, Kanazawa, September 4-8, 2016.
77. 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
78. 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.
79. 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
80. 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
81. 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
82. 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
83. 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
84. 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
85. 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
86. 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回日本血栓止血学学術集会 2016年10月8日 奈良春日野国際フォーラム、奈良
87. 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
88. 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
89. 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
90. 三浦裕子， 橋本悠作， 立忝良崇， 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
91. 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、神奈川県
92. 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)
93. 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)
94. 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)
95. 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)
96. 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
97. 高橋幸博、長谷川真弓、松本雅則. 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
98. 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)
99. 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
100. 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
101. 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
102. 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
103. 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
104. 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.
105. 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
106. 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
107. 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
108. Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Matsumoto M, Hayakawa M, Fujimura Y. The point-mutated botrocetin-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
109. 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
110. 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
111. 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
112. 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
113. 加藤秀樹、吉田瑶子、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. 野村コンファレンスプラザ日本橋. 2017年1月21日
114. 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

115. 松本雅則. さらなる適正使用に向けた、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.

#### **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
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

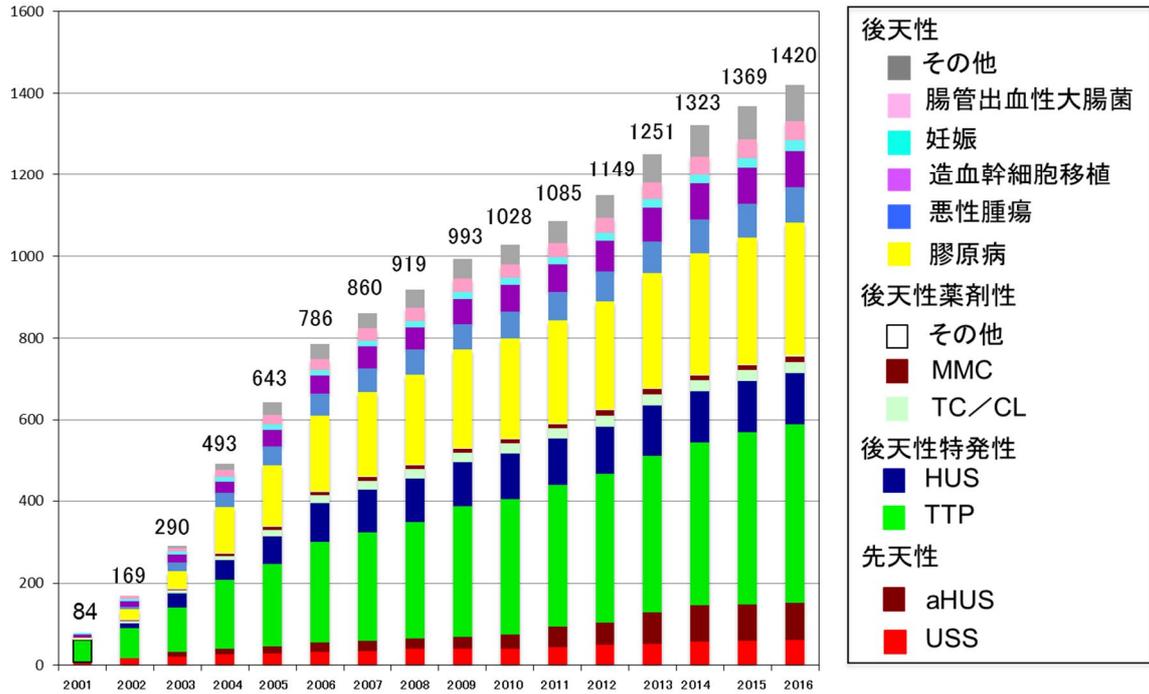
TC: チクロピジン, CL: クロピドグレル  
 CTD/AD: Connective tissue diseases and Autoimmune diseases  
 HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation  
 STEC: shiga toxin producing *E. coli*  
 LC: liver cirrhosis

**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=608)
	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
マルチマームのみ <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

図1 奈良医大輸血部で集積したTMA症例数の推移



## 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2017

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
「血液凝固異常症に関する調査研究班」TTP グループ

松本雅則 奈良県立医科大学輸血部  
藤村吉博 日本赤十字社近畿ブロック血液センター  
和田英夫 三重大学医学部臨床検査医学  
小亀浩市 国立循環器病研究センター  
宮川義隆 埼玉医科大学総合診療内科・血液内科  
上田恭典 倉敷中央病院血液内科  
日笠 聡 兵庫医科大学血液内科  
森木隆典 慶応義塾大学医学部臨床検査医学  
八木秀男 近畿大学奈良病院血液内科  
宮田敏行 国立循環器病研究センター  
村田 満 慶応義塾大学医学部臨床検査医学

## 抄録

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は、予後不良の急性疾患であるため適切な診断と治療が重要である。TTPは血小板減少と溶血性貧血を中心とした臨床所見で診断されてきたが、最近では臨床所見に加えADAMTS13活性10%未満が国際的なTTP診断基準となり、本診療ガイドでもこの診断基準を踏襲した。さらに、ADAMTS13に対する自己抗体が陽性であれば後天性、ADAMTS13遺伝子異常があれば先天性と診断する。治療法は、先天性TTPではADAMTS13を補充するため新鮮凍結血漿(FFP)を輸注する。後天性TTPでは、ADAMTS13を補充し自己抗体を除去するなどを目的としてFFPを置換液とした血漿交換を行う。自己抗体産生抑制のためステロイド療法が血漿交換に併用されることが多いが、最近では難治性・再発性症例には、CD20に対するモノクローナル抗体リツキシマブが有効であることが報告されている。

## 目次

### I はじめに

### II TTP の病態

### III ADAMTS13 検査

### IV 後天性 TTP

#### 1) 歴史的背景

#### 2) 後天性 TTP の定義

#### 3) 疫学

#### 4) 診断

#### 5) 鑑別診断

#### 6) 治療

##### A 急性期

##### B 難治例、早期再発例

##### C 寛解期

#### 7) 重症度分類

#### 8) 予後

### V 先天性 TTP

#### 1) 歴史的背景

#### 2) 先天性 TTP の定義

#### 3) 疫学

#### 4) 診断

#### 5) ADAMTS13 遺伝子解析

#### 6) 治療

#### 7) 重症度分類

#### 8) 予後

### 利益相反

### 文献

## I はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)は、全身の微小血管に血小板血栓が形成されることで発症する重篤な疾患である<sup>1)</sup>。TTPは、溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)と共に、血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)に分類される代表的な疾患である。TTPには後天性と先天性(Upshaw-Schulman症候群: USS)が存在する。以前はTTPに対する特異的な診断マーカーが存在しなかったことから、古典的5徴候(血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、精神神経症状)を中心とした臨床所見で診断されていた。しかしその後、血液中の止血因子である von Willebrand 因子(VWF)を特異的に切断する酵素ADAMTS13の活性著減によりTTPが発症することが報告され<sup>2,3)</sup>、現在ではADAMTS13活性著減によりTTPが診断されるようになった<sup>4)</sup>。先天性はADAMTS13遺伝子異常により<sup>5,6)</sup>、後天性はADAMTS13に対する自己抗体が産生されることにより発症する<sup>2,3)</sup>。

この診療ガイドは「血液凝固異常症に関する調査研究班」TTPグループに属するTTP診療の専門家によるエキスパートコンセンサスである。TTPは希少疾患であるため多数例での検討は困難であるが、可能な限り科学的根拠に基づいた記述となるよう努めた。また、後天性と先天性TTPを別項目として記載し、治療法にはGRADEシステムに従い推奨度(表1)を付けた。後天性は成人について記載しており、小児に対する薬剤の用法・用量は経験が少ないため注意を要する。さらに、指定難病のTTPの診断基準がADAMTS13活性10%未満となったことより、この診療ガイドではADAMTS13活性非著減例(10%以上)については扱わない。臨床的にTTPと診断されるがADAMTS13活性が著減していない症例は、現状ではその病態が明らかでないが、TTPと同様に直ちに血漿交換などの治療が必要な症例が存在する。

## II TTPの病態

ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondine type 1 motifs 13)は、ADAMTSファミリーで13番目に報告された酵素である<sup>7)</sup>。ADAMTS13の基質であるVWFは主として血管内皮細胞で産生されるが、産生直後は非常に大きな分子量の超高分子量VWF重合体(unusually large VWF multimers: UL-VWFM)で、血液中に分泌されると直ちにADAMTS13によって切断される<sup>1)</sup>。VWFの血小板との結合能はその分子量に依存し、大きな分子量のVWFは血小板血栓を作りやすい<sup>8)</sup>。また、VWFの血小板血栓形成能は必ずり応力にも依存し<sup>9)</sup>、血流の早い動脈や血管径の細い部分で高い必ずり応力が発生し、VWFが活性化する。ADAMTS13活性の著減するTTPにおいては、血管内皮細胞から血液中に分泌されたUL-VWFMがADAMTS13による切断を受けないために血液中に残存し、高必ずり応力の発生する微小血管内で構造変化を受け、血小板と付着しやすくなり血小板血栓を形成する。この血小板血栓が、腎臓や脳などの流入血管に形成されると臓器障害が発症する。

### III ADAMTS13 検査

ADAMTS13 活性測定には、当初は全長 VWF を切断させる方法<sup>10,11)</sup>が用いられたが、切断反応に長時間を要するため、現在は短い VWF 合成基質<sup>12)</sup>が用いられるようになった<sup>13,14)</sup>。これによって、手技が簡便となり数時間で ADAMTS13 活性の結果が得られるようになった。健常人を 100% (1 U/mL) とした単位で示される。

ADAMTS13 に対する自己抗体として、*in vitro* で活性を阻害するインヒビターと、活性は阻害せず ADAMTS13 に結合するだけの結合抗体が知られている<sup>15)</sup>。自己抗体の多くは IgG であるが、IgA や IgM の場合もある<sup>16)</sup>。ADAMTS13 自己抗体は、日常臨床ではインヒビターを検査することが一般的であり、研究室レベルでのみ結合抗体の検査が可能である。インヒビターは、正常血漿と被検血漿を等量混合し、活性を 50% 低下させる力価を 1 Bethesda Unit (BU) と定義する<sup>17)</sup>。後天性 TTP 症例の多くでインヒビターが検出される<sup>18,19)</sup>が、1 BU/mL 以下の低力価インヒビターは判定が困難な場合がある。後述するように ADAMTS13 インヒビターが陰性であっても、自己抗体が存在する後天性 TTP である可能性がある。この場合の自己抗体は結合抗体であり、臨床所見より存在を予測することになる。

ADAMTS13 活性測定および自己抗体 (インヒビター) 検査は、平成 28 年 12 月末時点で保険適用外である。

### IV 後天性 TTP

#### 1) 歴史的背景

1924 年に米国の Moschcowitz<sup>20)</sup>により最初の後天性 TTP と考えられる症例が報告されたが、長く病因不明のまま、同様の症例報告のみが続いた。1966 年に Amorosi と Ullmann<sup>21)</sup>によりこれらの症例報告に共通して認められる 5 つの症状が報告され、古典的 5 徴候と呼ばれるようになった。その後、5 徴候の中でも血小板減少と溶血性貧血の 2 徴候が診断に重要であることが認識されるようになり、この 2 徴候をもとに診断して血漿交換の有用性が示された<sup>22)</sup>。なお、TTP という病名は、1947 年に Singer ら<sup>23)</sup>によって提案されている。

1991 年に TTP に対する血漿交換の有用性が示されても、その病因については不明なままであった。1980 年代から TTP 患者血漿中に UL-VWFM が存在すること<sup>24)</sup>、TTP 患者の剖検で認める血栓は VWF が豊富な血小板血栓であること<sup>25)</sup>など、VWF の病因への関与が示されていた。1996 年に VWF 切断酵素 (ADAMTS13) の活性測定法が確立され<sup>10,11)</sup>、1998 年に TTP 患者において ADAMTS13 活性が著減することが報告された<sup>2,3)</sup>。しかし、従来後天性 TTP と診断されていた症例の中でも ADAMTS13 活性が著減しない症例が存在することから<sup>26-28)</sup>、ADAMTS13 による診断と臨床所見による診断という 2 つの診断基準が存在する状態が続いた。ADAMTS13 活性著減の程度についても議論があったが、最終的に ADAMTS13 活性 10% 未満のみを TTP と診断することに国際的なコンセンサスが得られつつある<sup>29)</sup>。

## 2) 後天性 TTP の定義

ADAMTS13 に対する自己抗体によって ADAMTS13 活性が著減し、全身の微小血管に血小板血栓が形成されることによって発症する。

## 3) 疫学

TTP の発症頻度は、臨床所見で診断していた時期では海外から年間 100 万人当たり 4 ~11 人と報告されていたが<sup>30,31)</sup>、ADAMTS13 活性が 10%未満で診断した場合の頻度は不明である。ただし、ADAMTS13 活性 5%未満で診断した場合には 100 万人あたり 1.74 人という報告がある<sup>30)</sup>。発症年齢は、ADAMTS13 活性著減で診断した海外の症例では中央値 36~51 歳で、女性の比率は 65%~100%であった<sup>18,27,32,33)</sup>。ADAMTS13 活性 5%未満の日本の症例では<sup>19)</sup>、中央値 54 歳とやや高齢で、女性の比率は 55%とやや低かった。

## 4) 診断

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合に ADAMTS13 活性を測定し、10%未満に著減している症例を TTP と診断する。抗 ADAMTS13 自己抗体が陽性であれば後天性 TTP と診断する。活性阻害抗体（インヒビター）が陰性であっても自己抗体が存在する場合があります、注意を要する。基礎疾患などを認めない場合は後天性原発性 TTP と診断し、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患やチクロピジンなどの薬剤に関連して ADAMTS13 自己抗体が産生される場合には後天性二次性 TTP と診断する。

TTP を疑う際の古典的 5 徴候の目安

### 血小板減少

血小板数が 10 万/ $\mu$ L 未満が基準とされるが、1-3 万/ $\mu$ L の症例が多く、日本人における TTP の集計では中央値は 1 万/ $\mu$ L である<sup>19)</sup>。

### 溶血性貧血

細血管障害症性溶血性貧血に分類される赤血球の機械的破壊による貧血である。ヘモグロビンは、海外では 8-10 g/dL の症例が多いとされるが<sup>34)</sup>、日本人では中央値 7.3 g/dL とやや低い<sup>19)</sup>。破碎赤血球の出現、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などの溶血所見が明らかなこと、かつ直接クームス試験陰性で判断する。他に赤血球の形態異常がなく、末梢血に 1%以上の破碎赤血球が存在することが TMA の有意な所見とされている<sup>35)</sup>が、破碎赤血球は定量化が困難で、TTP でも認めないことがあるため、重要視しすぎてはいけない。

### 腎機能障害

尿潜血や尿蛋白陽性のみの軽度のものから、血清クレアチニンが上昇する症例まで様々である。ただし、血清クレアチニンは 2 mg/dL 未満であることが多く<sup>19)</sup>、血液透析を必要とする重症の急性腎不全の場合は HUS が疑われる。

## 発熱

37 以上の微熱から 39 台の高熱まで認める。30%程度<sup>32,33)</sup>から 72%<sup>19)</sup>の症例で認めるとの報告がある。

## 動揺性精神神経症状

頭痛など軽度のものから、せん妄、錯乱などの精神障害、人格の変化、意識レベルの低下、四肢麻痺や痙攣などの神経障害など、様々な症状が出現する場合がある。症状の改善と増悪、部位が移動するなどのいわゆる動揺性が特徴であり、血漿交換で劇的に軽快することも多い。日本人の検討では 79%の症例で認めているが<sup>19)</sup>、海外では 50%程度<sup>18,27)</sup>の症例にしか認めないと報告もある。

## 5) 鑑別診断

ADAMTS13 活性による明確な診断基準が作成されたことにより、鑑別に困ることは少ないと考えられるが、以下のような代表的な鑑別疾患が存在する。また、TMA はその病因により分類されるようになり、現状では表 2 に示すように臨床診断と対応すると考えられる。

### 播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)

TTP 症例では PT、APTT は正常で、フィブリノゲン、アンチトロンピンは低下しないことが多く、FDP、D-dimer は軽度の上昇にとどまることが多い。DIC の血栓は、フィブリン/フィブリノゲン主体の凝固血栓であり、APTT と PT が延長し、フィブリノゲンが減少する。

### 溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)

O157 などの志賀毒素産生大腸菌(Shiga toxin producing *E. coli*: STEC)感染による STEC-HUS は、便培養検査・志賀毒素直接検出法(EIA)などの大腸菌の関与を確認する方法や抗 LPS(エンドトキシン)IgM 抗体などで診断する。STEC-HUS 以外の症例は、非典型(atypical) HUS (aHUS) と呼ばれていた。最近では、aHUS は H 因子や補体 C3 異常などの補体関連因子異常のみを指すようになっており<sup>36)</sup>、病因分類では補体関連 TMA と呼ばれている。

### HELLP 症候群

HELLP 症候群とは、妊娠高血圧腎症や子癩に伴って、溶血(hemolysis)、肝逸脱酵素の上昇(elevated liver - enzymes)、血小板減少(low platelets)を認める多臓器障害である。診断は、Sibai らの診断基準<sup>37)</sup>によって行われるが、この基準では TTP との鑑別が困難である。ADAMTS13 活性が著減していれば TTP と診断する。

## Evans 症候群

Evans 症候群は自己免疫性溶血性貧血に特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) を合併する疾患で、直接クームス陽性である。ただし、直接クームス陰性 Evans 症候群も存在するが、このような症例の中から ADAMTS13 活性著減 TTP が発見されている。

## 二次性 TMA

全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、造血幹細胞移植、腎臓移植などの移植、悪性疾患などに伴って TMA が発症することが報告されている。病因は明らかになっていないが、血管内皮細胞障害が主たる要因であると考えられている。

## その他の TMA

基礎疾患も伴わず、臨床的に TMA であるが ADAMTS13 活性が著減していない TMA が存在する。また、古典的 5 徴候を持つことから以前は TTP と診断されていた症例も含まれる。

## 6) 治療

後天性 TTP で科学的根拠が示されている治療法は血漿交換のみである<sup>22)</sup>。血漿交換の開始の遅れが予後を悪化させるとの報告があるため<sup>38)</sup>、後天性 TTP を疑った場合には、できるだけ早期に血漿交換を開始することが必要である。ADAMTS13 活性の結果が判明するまでに現状では数日を要するため、その結果を待たずに治療を開始する必要がある。以下に代表的な治療法と推奨度 (表 1) を記載する。

### A 急性期

#### a) 血漿交換 (推奨度 1 A)

新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) を置換液とした血漿交換を 1 日 1 回連日施行する。FFP の量は、患者循環血漿量 (以下の計算式で概算可能) の 1~1.5 倍を用いて交換する。血漿交換が有効である理由として、1) ADAMTS13 の補充、2) ADAMTS13 インヒビターの除去、3) ADAMTS13 で切断できない UL-VWFm の除去、などが予想される<sup>28)</sup>。アルブミンでは 1) の効果が期待できないため、置換液として使用してはならない。なお、緊急避難的に FFP 輸注が行われることがあるが、FFP を置換液とした血漿交換と比べると明らかに効果が劣ることが報告されている<sup>22)</sup>。

循環血漿量 (mL) = 体重 (kg) × 70 (mL/kg) × (1 - ヘマトクリット / 100)

### 血漿交換

FFP 50~75mL/kg を置換液として、1 日 1 回連日施行する。

理想としては、英国ガイドラインに記載されているように<sup>34)</sup>、血小板数が正常化 (15 万

/ $\mu\text{L}$ 以上)して、2日後まで連日施行することであるが、日本国内では保険適用(1週間に3回、3ヶ月まで)の問題から実際には困難である。そのため、当初5日程度は連日施行し、それ以降隔日に施行し、血小板数とADAMTS13検査などの推移を見ながら、血漿交換の継続・実施を判断する。なお、救命のために保険適用を超えた月13回以上の血漿交換が必要な場合がある。

#### b) ステロイド療法(推奨度1B)

ステロイドパルス療法、ステロイド大量内服のいずれも使用されているが、どちらが優れているかは明らかになっていない<sup>39)</sup>。ステロイド投与によって、自己抗体の産生抑制が期待される。なお、高齢者や糖尿病、重症感染症患者などでは減量を考慮する。また、保険適用外であるが多くの症例で使用されている薬剤であるので、推奨度1にした。

#### ステロイドパルス療法(保険適用外)

メチルプレドニゾン 1,000mg

1日1回 約2時間かけて点滴静注、血漿交換実施後に投与する。

当初3日間継続、その後ステロイド量を漸減する。減量は、血小板数やADAMTS13検査などを参考に行うが、ステロイドの減量法については明確な科学的根拠は存在しない。精神神経症状の存在やICU管理などの影響で、点滴を継続する場合はメチルプレドニゾン500mg/日、250mg/日、125mg/日を2日間ずつ投与し、その後ステロイド内服30mg/日に変更し、下記を参考に減量する。3日間点滴後すぐに内服に切り替える場合は、プレドニン0.5-1mg/kg/日にし、下記を参考に減量する。

#### ステロイド大量内服(保険適用外)

プレドニゾン 1mg/kg/日

減量は、血小板数やADAMTS13検査などを参考に行うが、1mg/kg/日を2週間維持し、その後0.5mg/kg/日まで比較的急速に減量する。それ以降の減量は2.5-5mg/週程度を目安に行うが、血小板数やADAMTS13インヒビター力価を参考に減量する。

#### c) 抗血小板薬(推奨度2B)

血小板数が5万/ $\mu\text{L}$ 以上に回復した場合にアスピリン投与が行われる場合があるが、TTPの再発予防に対する効果は明らかではない。

#### 抗血小板薬療法(保険適用外)

アスピリン 81~100mg 1日1回、朝内服 ステロイド中止まで

#### d) その他の治療

赤血球輸血は心疾患のない患者ではヘモグロビン値7.0g/dL未満を目安に行うが<sup>34,40)</sup>、心疾患が存在すれば8.0g/dL未満を目安とする<sup>41)</sup>(推奨度1A)。なお、血小板

輸血は致死的な出血がある場合には適応となるが、それ以外の予防的使用は血栓症を増悪させる危険性があるため禁忌と考えられる<sup>34,42,43)</sup> (推奨度 1 B)。

また、二次性 TTP で薬剤性の場合は原因薬剤を中止し、基礎疾患がある場合は、基礎疾患の治療を継続する。二次性 TTP でも ADAMTS13 活性が著減しているため、原発性と同様に血漿交換を実施する。

## B 難治例、早期再発例

血漿交換を 5 回以上行っても血小板数が 5 万/μL 以上に回復しない場合、もしくは 15 万/μL 以上に回復しても再度血小板数が 5 万/μL 未満に低下した場合には、血漿交換に加えてリツキシマブ投与を考慮する(推奨度 1B)<sup>44)</sup>。この場合に、血漿交換による ADAMTS13 の投与に反応して、ADAMTS13 インヒビターが上昇していること(ADAMTS13 inhibitor boosting)が予想されるので、ADAMTS13 活性とインヒビター検査が望ましい<sup>45)</sup>。ADAMTS13 inhibitor boosting の場合は、血漿交換のみでは十分な効果が得られないことが多いため、リツキシマブ治療の併用が強く推奨される。なお、TTP に対するリツキシマブの効果が明らかになるまでの期間は 10 日～14 日間であるので、その間も血漿交換が必要な場合がある。

### a) リツキシマブ (推奨度 1 B) (保険適用外)

リツキシマブは、CD20 に対するモノクローナル抗体であり、体内の B リンパ球を減らすことで ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制する。保険適用外であるが難治例を中心に広く使用されている薬剤であるので、推奨度 1 にした<sup>44,46,47)</sup>。

#### リツキシマブ療法

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>

輸液ポンプにて徐々に投与速度を上げる。血漿交換と併用する場合には血漿交換実施後に投与する。

1 週間に 1 回投与、合計 4 回

リツキシマブ以外に下記の治療が難治例、再発例に有効な場合があるが、全例に効果が期待できるわけではない。様々な投与方法があるが代表的なものを記載する。

### b) シクロフォスファミド (推奨度 2 B) (保険適用外)<sup>48)</sup>

シクロフォスファミド 500mg/body

1 日 1 回、2 時間で投与、通常は 1 回のみ投与

複数回投与は骨髄抑制の可能性あり

### c) ピンクリスチン (推奨度 2 B) (保険適用外)<sup>49)</sup>

ピンクリスチン 1 mg/body、1 日 1 回ゆっくり静脈投与、通常は 1 回のみ投与

複数回投与は神経毒性、骨髄抑制の可能性あり

d) シクロスポリン (推奨度 2 B)(保険適用外)<sup>50)</sup>

シクロスポリン 4 mg/kg 1日2回に分けて連日内服投与。

シクロスポリンの血中濃度を確認し、トラフ 100-200 ng/mL 程度を維持する。

e) その他の治療 (保険適用外)

以前は脾臓摘出 (推奨度 2 C)<sup>51)</sup>、免疫グロブリン大量療法 (推奨度 2 C)<sup>52)</sup> が難治例、再発例の TTP に対して実施されていたが、リツキシマブが使用されることが多くなり、現状では選択される機会が少なくなっている。

## C 寛解期

寛解期となった場合、ステロイド治療は、ADAMTS13 活性およびインヒビターの経過を見ながらできるだけ早期に中止する。寛解期に特別な治療は存在しないが、再発の危険があるので最低数年程度は定期的に通院し、血小板数と ADAMTS13 検査などを行うことが望ましい。血小板数などが正常化した寛解期においても、ADAMTS13 活性が著減し、インヒビターを認める場合がある<sup>16,53)</sup>。寛解期に ADAMTS13 活性が著減している場合やインヒビターを認める場合は、再発率が高いことが報告されている<sup>16,53)</sup>。

## 7) 重症度分類

指定難病で使用されている重症度分類を表 3 に示す。8 項目のうち 1 項目でもあれば中等症以上となり、指定難病による医療費補助の対象となる。

## 8) 予後

TTP は、無治療の場合は 90% 以上死亡する極めて予後不良の疾患であったが<sup>21)</sup>、血漿交換が導入され 80% 前後の生存率が得られるようになった<sup>18,19,22,27,32)</sup>。ADAMTS13 活性 10% 未満の症例における予後因子として、血清クレアチニン高値、インヒビター 2 BU/mL 以上が報告されている<sup>18)</sup>。なお、急性期には心血管イベントによる死亡が問題となるため、心筋トロポニン T を検査することが必要である<sup>34)</sup>。

## V 先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群、USS)

### 1) 歴史的背景

1950 年代から新生児期に重症黄疸と血小板減少を合併する疾患の存在が知られていた<sup>54)</sup>。1960 年に Schulman ら<sup>55)</sup> は、新生児期から出血症状や血小板減少を反復する 8 才女児例を報告したが、本症例の特徴的所見は少量の FFP 輸注で血小板減少が劇的に改善することであった。1978 年には Upshaw<sup>56)</sup> が同様に慢性血小板減少を示す 28 才女性例で FFP 輸注によって劇的に症状が改善することを報告した。その後、このような症例の原因が血中フィブロネクチン低下に関連づけられ Upshaw-Schulman 症候群 (USS) と命名

されたが<sup>57)</sup>、フィブロンクチン低下の所見はその後否定された。以後 USS の病名は欧米では殆ど用いられなくなり、慢性再発性(chronic relapsing: CR)TTP<sup>24)</sup>という病名が長く使用されるようになったが、この名称は TTP が先天性と後天性の二種類存在する事を曖昧にしてしまった。一方、1982 年に Moake らは<sup>24,58)</sup>CR-TTP の寛解期には UL-VWF が出現するという重要な発見を行い、また 1997 年に Furlan らは<sup>58)</sup>、CR-TTP 患者では VWF 切断酵素(VWF-CP、後の ADAMTS13)活性が著減している事を報告した。しかし、彼等の CR-TTP 患者には先天性と後天性 TTP の双方が含まれていた事、また Furlan らの VWF-CP 活性測定法では患者両親の活性も正常と報告された。2001 年 7 月に Kinoshita らは<sup>59)</sup>、本邦 USS 患者解析で、患者は活性著減、患者の両親は活性が半減することを見だし USS は常染色体劣性遺伝形式であることを示した。同年 12 月 Levy らは<sup>5)</sup>、家族性 TTP の患者と家族における positional cloning で ADAMTS13 遺伝子を同定した。このことによって、USS が ADAMTS13 遺伝子異常によって発症する先天性 TTP として認識され、USS の呼称は先天性 TTP と同一のものとして認識されるようになった。以後、本邦で 2 種類の ADAMTS13 活性の簡易測定法が開発されたこともあり<sup>13,14)</sup>、多数の USS 患者が同定され、現在も世界の USS 患者の約 1/3 は本邦で発見されたものである。

## 2) 先天性 TTP の定義

ADAMTS13 遺伝子異常により ADAMTS13 活性が著減し、全身の微小血管に血小板血栓が形成される遺伝性疾患である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。

## 3) 疫学

先天性 TTP の正確な頻度は不明である。後天性 TTP に比べてかなり少ないと考えられているが<sup>60)</sup>、ヨーロッパでの推計は人口 100 万人あたり 0.5~4 人との報告もある<sup>61)</sup>。日本での推計では 110 万人に 1 人との報告があり<sup>62)</sup>、実際 2015 年末までに日本国内で同定された先天性 TTP は 59 例である。常染色体劣性遺伝であるので、男女は同数であるはずであるが、国内の 59 例では男性 24 例、女性 35 例と女性に多い傾向がある。これは妊娠時に先天性 TTP と診断される症例が多いためと考えられる。

また、発症時期により 2 つの臨床タイプに分類できる<sup>63)</sup>。

早期発症型: 先天性 TTP の特徴的な所見として新生児期の重症黄疸にて交換輸血を受けている場合がある。その後、感冒などの感染症に伴い血小板減少を繰り返し、小児期に先天性 TTP と診断され FFP の定期輸注が行われている。

成人発症型: 小児期以降に妊娠や感冒などの感染に伴って血小板減少が出現し、先天性 TTP と診断される。ただし、成人発症型においても小児期に血小板減少が認められ、ITP と誤診されている症例もある。このように先天性 TTP では溶血性貧血の程度が軽く、見過ごされている可能性があるが、女性の場合は妊娠すると必ず TTP 症状が明らかになる<sup>64)</sup>。なお、男性の場合には 63 歳で初めて TTP と診断された日本人の報告もある<sup>65)</sup>。

#### 4) 診断

血小板減少を認め、ADAMTS13 活性が 10%未満に低下している症例で、ADAMTS13 インヒビターが陰性の症例は先天性 TTP が疑われる。しかし、インヒビター陰性の判断は必ずしも容易ではなく、経時的な同酵素活性の確認や両親の ADAMTS13 検査で後天性との鑑別が可能な場合がある。確定診断には ADAMTS13 遺伝子解析が必要である。先天性 TTP 患者の両親はヘテロ接合体異常であることから、ADAMTS13 活性は 30~50%を示す場合が多い<sup>6,66)</sup>。

鑑別すべき疾患として、通常の治療に反応しない ITP や妊娠で発症する補体関連 TMA、HELLP 症候群などがある。先天性 TTP では、常に ADAMTS13 活性が著減しているが、血小板減少などの症状を常に認めるわけではないことを認識する。

#### 5) ADAMTS13 遺伝子解析

先天性 TTP の遺伝形式は常染色体劣性遺伝であるが、ADAMTS13 遺伝子異常はホモ接合体異常と複合ヘテロ接合体異常が報告されている<sup>5,67)</sup>。日本国内で先天性 TTP と ADAMTS13 遺伝子解析で確定診断された 55 例では、ホモ接合体異常 10 例と複合ヘテロ接合体異常 45 例であった。

#### 6) 治療

先天性 TTP 症例の中には、FFP の定期輸注が継続的に必要な症例から、増悪時のみに FFP 輸注が必要な症例まであり、有効な FFP の投与方法は症例によって異なる。血小板数の増加や尿潜血の程度などで、FFP の投与量と投与期間を決定する必要がある。

#### FFP 輸注 (推奨度 1B)

FFP 5~10 mL/kg を 2~3 週ごとに輸注する。症状出現時には、まず 10mL/kg を輸注して効果を確認する。この際には、アレルギー反応や感染症などの副作用を最低限にするため、FFP 提供ドナーの人数が最小となるように考慮する。

#### 7) 重症度分類

指定難病で使用されている先天性 TTP の重要度分類を表 4 に示す。治療の必要のない軽症以外は医療補助の対象となる。

#### 8) 予後

先天性 TTP は適切に診断し、FFP による治療を行えば、予後は比較的良好であると考えられる。日本で発見された 59 例中に死亡例が 8 例報告されている。そのうち 5 例は血液透析導入後であり、腎機能障害の悪化を予防することが予後の改善につながると考えられる。また、現在までに日本国内からの報告はないが、先天性 TTP で FFP 投与により ADAMTS13 同種抗体が産生された場合には FFP の効果が悪くなる可能性があるため、ADAMTS13 インヒビターの定期的な検査が必要である。

利益相反

松本雅則

顧問(アドバイザーなど)(バクスアルタ、アレクシオンファーマ、カイノス) 特許(アルフレッサファーマ) 講演料(旭化成ファーマ、中外製薬、アレクシオンファーマ、バイエル製薬) 奨学寄付金(中外製薬、バイエル製薬、バクスアルタ)

藤村吉博

被雇用者(日本赤十字社近畿ブロック血液センター) 特許(アルフレッサファーマ)

和田英夫

講演料(アレクシオンファーマ) 奨学寄付金(アレクシオンファーマ、第一三共)

小亀浩市

特許(ペプチド研究所、Peptides International、カイノス、エスアールエル、アルフレッサファーマ、ANASPEC)

宮川義隆

顧問(アドバイザーなど)(ノバルティスファーマ、協和発酵キリン、カイノス、富士フィルム) 講演料(ノバルティスファーマ、協和発酵キリン、アレクシオンファーマ、中外製薬、バイエル薬品、第一三共、旭化成ファーマ、キッセイ薬品工業、バイオジェン、バクスアルタ) 原稿料(テルモ、全薬工業、日本血液製剤機構) 奨学寄付金(アレクシオンファーマ、帝人ファーマ)

森木隆典

被雇用者(三菱東京UFJ銀行健康センター)

宮田敏行

顧問(アドバイザーなど)(アレクシオンファーマ) 特許(ペプチド研究所、Peptides International、カイノス、エスアールエル、アルフレッサファーマ、ANASPEC) 講演料(CSL ベーリング、LSI メディエンス、アレクシオンファーマ、第一三共、バイエル薬品)

村田満

顧問(アドバイザーなど)(ファイザー株式会社、大塚製薬株式会社) 講演料等(積水メディカル、LSI メディエンス、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス、大日本住友製薬、大正富山医薬品、東ソーバイオサイエンス、ベックマン・コールター、アレクシオンファーマ) 奨学寄付金(日立ハイテクノロジーズ、サノフィ、アボットジャパン、東ソー、シノテスト)

第1版(2016) 平成28年9月30日

第2版(2017) 平成29年1月14日

## 文献

- 1) Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: the systemic clumping "plague". *Annu Rev Med* 2002; **53**: 75-88.
- 2) Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1578-1584.
- 3) Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1585-1594.
- 4) George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1847-1848.
- 5) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; **413**: 488-494.
- 6) Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**: 11902-11907.
- 7) Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001; **276**: 41059-41063.
- 8) Furlan M. Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. *Ann Hematol* 1996; **72**: 341-348.
- 9) Savage B, Saldivar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell* 1996; **84**: 289-297.
- 10) Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; **87**: 4223-4234.
- 11) Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996; **87**: 4235-4244.
- 12) Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood* 2004; **103**: 607-612.
- 13) Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRETs-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* 2005; **129**: 93-100.

- 14) Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, et al. Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. *Transfusion* 2006; **46**: 1444-1452.
- 15) Scheifflinger F, Knobl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; **102**: 3241-3243.
- 16) Ferrari S, Scheifflinger F, Rieger M, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007; **109**: 2815-2822.
- 17) Kasper CK, Pool JG. Letter: Measurement of mild factor VIII inhibitors in Bethesda units. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; **34**: 875-876.
- 18) Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; **115**: 1500-1511; quiz 1662.
- 19) Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, et al. Acquired Idiopathic ADAMTS13 Activity Deficient Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Population from Japan. *PLoS One* 2012; **7**: e33029.
- 20) Moschcowitz E. Hyaline Thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proceeding New York Pathological Society* 1924; **24**: 21-24.
- 21) Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966; **45**: 139-159.
- 22) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; **325**: 393-397.
- 23) Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura; hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood* 1947; **2**: 542-554.
- 24) Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1432-1435.
- 25) Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb*

- Res 1985; **38**: 469-479.
- 26) Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; **98**: 1765-1772.
  - 27) Vesely SK, George JN, Lämmle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; **102**: 60-68.
  - 28) Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 2004; **41**: 68-74.
  - 29) Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2016.
  - 30) Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 1432-1436.
  - 31) Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008; **142**: 819-826.
  - 32) Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; **103**: 4043-4049.
  - 33) Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)* 2004; **83**: 233-244.
  - 34) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; **158**: 323-335.
  - 35) Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol* 2012; **34**: 107-116.
  - 36) Kato H, Nangaku M, Hataya H, et al. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2016; **20**: 536-543.

- 37) Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**: 1000-1006.
- 38) Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995; **70**: 319-323.
- 39) Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010; **89**: 591-596.
- 40) Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1381-1391.
- 41) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; **340**: 409-417.
- 42) Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol* 2015; **90**: E127-129.
- 43) Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion* 2015; **55**: 1116-1127; quiz 1115.
- 44) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol* 2016; **104**: 228-235.
- 45) Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, et al. Poor responder to plasma exchange therapy in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: visualization of an ADAMTS13 inhibitor complex and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion* 2015; **55**: 2321-2330.
- 46) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; **118**: 1746-1753.
- 47) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

- with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012; **40**: 104-111.
- 48) Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion* 2012; **52**: 2436-2444.
  - 49) Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion* 2005; **45**: 41-49.
  - 50) Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Morra E. Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2009; **84**: 313-314.
  - 51) Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; **130**: 768-776.
  - 52) Kawano N, Yokota-Ikeda N, Yoshida S, et al. Therapeutic modality of 11 patients with TTP in a single institution in Miyazaki from 2000 to 2011. *Intern Med* 2013; **52**: 1883-1891.
  - 53) Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008; **93**: 232-239.
  - 54) Dacie JV, Mollison PL, Richardson N, Selwyn JG, Shapiro L. Atypical congenital haemolytic anaemia. *Q J Med* 1953; **22**: 79-98.
  - 55) Schulman I, Pierce M, Lukens A, Currimbhoy Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood* 1960; **16**: 943-957.
  - 56) Upshaw JD, Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1978; **298**: 1350-1352.
  - 57) Rennard S, Abe S. Decreased cold-insoluble globulin in congenital thrombocytopenia (Upshaw-Schulman syndrome). *N Engl J Med* 1979; **300**: 368.
  - 58) Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; **89**: 3097-3103.

- 59) Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2001; **74**: 101-108.
- 60) Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; **2015**: 631-636.
- 61) Mansouri Taleghani M, von Krogh AS, Fujimura Y, et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie* 2013; **33**: 138-143.
- 62) Kokame K, Kokubo Y, Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost* 2011; **9**: 1654-1656.
- 63) Fujimura Y, Kokame K, Yagi H, et al. Hereditary Deficiency of ADAMTS13 activity: Upshaw-Schulman syndrome. *ADAMTS13* 2015; 73-90.
- 64) Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol* 2009; **144**: 742-754.
- 65) Taguchi F, Yagi H, Matsumoto M, et al. The homozygous p.C1024R- ADAMTS13 gene mutation links to a late-onset phenotype of Upshaw-Schulman syndrome in Japan. *Thromb Haemost* 2012; **107**: 1003-1005.
- 66) Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, et al. Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood* 2004; **103**: 1305-1310.
- 67) Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost* 2011; **9 Suppl 1**: 283-301.

## 表1 GRADE systemによる推奨度

### 推奨度の強さ

#### 1. 強い推奨

ほとんどの患者において、良好な結果が不良な結果より明らかに勝っており、その信頼度が高い

#### 2. 弱い推奨

良好な結果が不良な結果より勝っているが、その信頼度は低い

### 推奨の基になったエビデンスの質

A: 複数のRCTsにおいて確立したエビデンス、あるいは観察研究による極めて強いエビデンス

B: RCTsによる限定的なエビデンス、あるいは観察研究による強いエビデンス

C: 重大な弱点のあるRCTsによるエビデンス、観察研究による弱いエビデンス、あるいは間接的エビデンス

### RCT;ランダム化比較試験

表2 病因によるTMAの分類と臨床診断

病因による分類	病因	原因	臨床診断	臨床診断に重要な所見
ADAMTS13欠損TMA	ADAMTS13活性著減	ADAMTS13遺伝子異常	先天性TTP (Upshaw-Schulman症候群)	ADAMTS13遺伝子異常
		ADAMTS13に対する自己抗体	後天性TTP	ADAMTS13活性著減、ADAMTS13自己抗体あり
感染症合併TMA	感染症	志賀毒素産生大腸菌(STEC) (O157大腸菌など)	STEC-HUS	血液や便検査でSTEC感染を証明
		肺炎球菌 (ニューラミダーゼ分泌)	肺炎球菌HUS	肺炎球菌感染の証明
補体関連TMA	補体系の障害	遺伝的な補体因子異常 (H因子、I因子、MCP、C3、B因子)	Atypical HUS	補体因子遺伝子異常 C3低値、C4正常 (これらは全例で認める訳ではない)
		抗H因子抗体		抗H因子抗体の証明
凝固関連TMA	凝固系の異常	Diacylglycerol kinase $\epsilon$ (DGKE)、THBD遺伝子異常	Atypical HUS?	遺伝子異常の証明
二次性TMA	病因不明	自己免疫疾患	膠原病関連TMAなど	SLE、強皮症などの膠原病が多い
		造血幹細胞移植	造血幹移植後TMA	血小板輸血不応、溶血の存在(ハプトグロビン低値など)
		臓器移植(腎臓移植、肝臓移植など)	臓器移植後TMA	原因不明の血小板減少と溶血の存在(ハプトグロビン低値など)
		悪性腫瘍	悪性腫瘍関連TMA	悪性リンパ腫、胃がん、膵がんなどに多い
		妊娠	妊娠関連TMA、HELLP症候群	HELLP症候群は妊娠30週以降に発症し、高血圧を合併することが多い。
		薬剤(マイトマイシンなど)	薬剤性TMA	薬剤使用歴
その他のTMA	病因不明	その他	TTP類縁疾患、他	TTPの古典的5徴候の存在、など

TMA: thrombotic microangiopathy  
TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura  
HUS: hemolytic uremic syndrome  
SLE: systemic lupus erythematosus  
THBD: thrombomodulin  
HELLP症候群: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets 症候群

### 表3 後天性TTPの重症度分類

1. ADAMTS13インヒビター 2 BU/mL以上
2. 腎機能障害
3. 精神神経障害
4. 心臓障害(トロポニン上昇、ECG異常等)
5. 腸管障害(腹痛等)
6. 深部出血または血栓
7. 治療不応例
8. 再発例

<判定> 有1点、無0点

重症 3点以上

中等症 1点～2点

軽症 0点

### 表4 先天性TTP重症度分類

1) 重症

維持透析患者、脳梗塞などの後遺症残存患者

2) 中等症

定期的、または不定期に新鮮凍結血漿(FFP)輸注が必要な患者

3) 軽症

無治療で経過観察が可能な患者

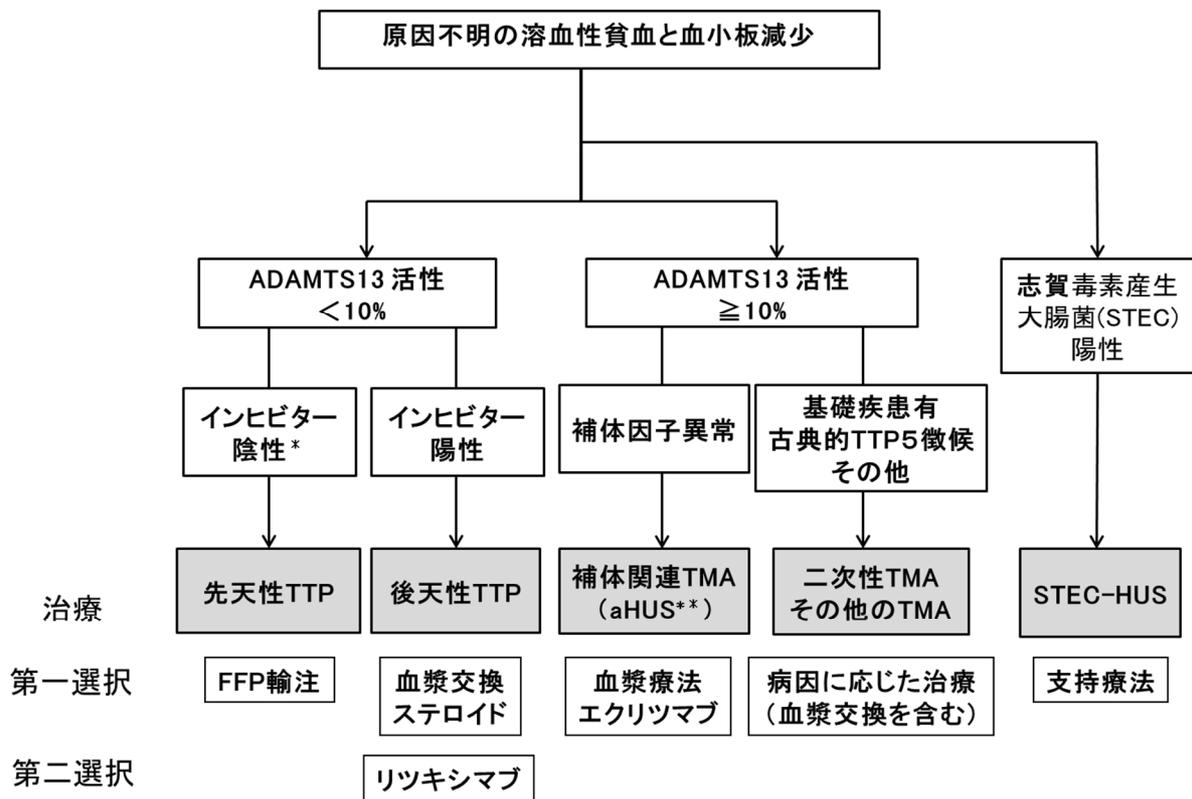


図1 TMAの診断と治療

\* インヒビター陰性であっても、ADAMTS13結合抗体陽性の後天性TTPが存在する。  
 \*\*非典型HUS: 保険病名や慣用名としてしばしば使用されている。

## 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

## 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。平成 26 年度に先天性血栓性素因の診断基準を作成し、平成 27-28 年度に先天性プロテイン 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「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)」の指定難病認定に取り組んだ。その結果、平成 29 年 4 月から指定難病(平成 29 年度実施分)として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、臨床調査個人票をもとにした実態調査が可能になることが期待される。また、診療ガイドライン策定に向けて、小児～成人期発症の先天性 PC、PS、AT 欠乏症および新生児期発症の先天性 PC 欠乏症の臨床像・検査所見・遺伝子検査結果の解析、直接経口抗凝固薬による PC、PS、AT 活性測定値への影響、日本人静脈血栓塞栓症の遺伝的リスクであるプロテイン S K196E 変異の酵素学的解析と検出法の開発、先天性プロトロンビン異常症による AT 抵抗性(resistance)の酵素学的解析と検出法の開発、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、災害時の静脈血栓塞栓症の実態調査などの個別研究を実施した。また、「先天性プロテイン S 欠乏症を含めた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」については、実態調査に基づいて診療指針(私案)を提案した。

### 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。先天性血栓性素因としては、血液凝固制御因子のプロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)、アンチトロンビン(AT)欠乏症、活性化 PC 抵抗性(resistance)、AT 抵抗性(resistance)、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。このうち、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、先天性PC、PS、AT欠乏症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、重症度分類を策定し、指定難病認定に取り組む。また、診療ガイドラインの作成に向けて、先天性血栓性素因の病態解析と診断法の開発、抗凝固療法の検討を行う。日本人には血栓性素因としての先天性PS欠乏症(PS K196E変異は日本人55人に1人と推定)が多く、妊娠中や女性ホルモン剤使用中に血栓症を発症することがある。しかし、妊娠前や女性ホルモン剤使用前に本症と診断されていることはほとんどなく、対応に苦慮することが多いことから、「先天性プロテインS欠乏症を含めた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)」の病態解析と診断法開発
3. AT抵抗性の病態解析と診断法開発
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、「臨床研究の倫理指針」「疫学研究の倫理指針」「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。そこで、診療ガイドライン作成に向けて平成26年度は先天性血栓性素因の診断基準を作成した。平成27年度より、先天性PC、PS、AT欠乏症による特発性血栓症の指定難病認定に向けて、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、「特発性血栓症(先天性血栓性素因による)」の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疾病を対象とした指定難病(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)」との統合版「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)」の病態解析と診断法の開発

・「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、ならびに変異蛋白の機能解析」

・「先天性アンチトロンピン欠乏症の臨床所見および遺伝子解析」

・「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」

・「直接経口抗凝固薬(DOAC)が血中AT、PC、PS活性値に及ぼす影響の検討」

・「日本人静脈血栓症のリスクであるプロテインS K196E変異の検出法に関する研究」

・「プロテインS K196E変異体の酵素学的解析に関する研究」

・「広島豪雨土砂災害の深部静脈血栓症」

・「熊本地震におけるVTE」

・「特発性血栓症としての腹部静脈血栓症の検討」

・「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」

・「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」

主に成人期の先天性PC、PS、AT欠乏症の臨床症状・検査所見・遺伝子解析結果を検討した結果、先天性PC、PS、AT欠乏症は発症年齢、血栓症の種類などの臨床像

が異なっていることが分かった。また、遺伝子変異同定率はAT欠乏症が高いが、PC、PS欠乏症は4~5割程度であり、ワルファリン内服や妊娠などによる二次性活性低下の存在が示唆された。一方、新生児期の先天性PC欠乏症では、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し、PC活性値<10%とPC/PS活性比<0.35が遺伝子解析基準となる可能性が示唆された。また、近年ワルファリンに変わる抗凝固療法薬として用いられている直接経口抗凝固薬(DOAC)内服によって、血中AT、PC、PS活性値が偽高値となることが明らかになった。

日本人静脈血栓症の遺伝的リスクであるPS K196E変異の検出系として、PS K196E変異特異的モノクローナル抗体を用いて、血中に存在するPS K196E変異分子を高感度で検出するELISA法を確立した。また、組換えヒトPS K196E変異体の酵素学的解析により、PS K196E変異による血液凝固亢進の分子メカニズムを明らかにした。

平成26年の広島豪雨土砂災害の深部静脈血栓症(DVT)の発生状況の調査では、災害の種類によらずDVT陽性率が一般住民に比べて増加し、かつ避難所環境と関連することが示唆された。平成28年の熊本地震におけるVTEの調査では、車中泊によるVTEが多発したが、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。

## 3. AT抵抗性の病態解析と診断法開発

・「特発性血栓症リスク・AT抵抗性(resistance)検出検査」

・「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」

・「AT 抵抗性およびフィブリノゲン活性化低下により無症状を示した先天性プロトロンビン異常症(Prothrombin Himi)の機能解析」

血漿を用いたAT抵抗性(resistance)検出系を確立することにより、プロトロンビン遺伝子のミスセンス変異Prothrombin Belgrade(p.R596Q)の同定が可能であった。また、AT抵抗性とトロンボモジュリン(TM)抵抗性を示すProthrombin Yukuhashi(p.R596L)について、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レジスタンス、TMレジスタンスを示し、血栓性素因となることが推測された。一方、無症候性のProthrombin Himi(p.M380Tおよびp.R431H)について、変異型トロンピンを作成したところ、M380T変異型トロンピンはフィブリノゲン活性化能低下、R431H変異型トロンピンはAT抵抗性であることから、生体では止血に必要な凝固能が維持されていると推測された。

#### 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」

血栓傾向にある妊婦の抗凝固療法では未分画ヘパリンを使用する。そこで、ヘパリン投与量決定のためのAPTTによるモニタリングについて検討した。APTTの試薬によりヘパリンに対する反応性が異なることが判明し、VIII因子量が増加する妊婦のヘパリンモニタリングでは、APTT試薬の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。

#### 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

・「産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査解析および肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症発症数の全国調査研究解析」

・「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究解析」

・「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究の追加解析および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」

産婦人科領域のVTEの調査では、血栓性素因保有者は、妊娠中発症が15.4%、産褥期発症が6.9%であり、妊娠中発症が多い傾向にあった。血栓症の家族歴・既往歴のオッズ比は、VTE全体では209.7(95%信頼区間：130.5-337.0)、妊娠中発症では247.1(同：146.3-417.3)、産褥期発症では111.0(同：39.1-314.6)と高かった。肺血栓塞栓症(PE)・DVT発症数の全国調査研究では、血栓性素因保有者は、PEで2.1%、DVTで1.8%であった。女性ホルモン剤(OC)と血栓症に関する全国調査研究では、日本のOC服用者の血栓塞栓症の発症率、年齢別発症頻度は欧米人よりわずかに低い程度であり、プロゲステン世代別にかかわらず服用開始90日までが最も発症頻度が高かった。日本人でも欧米人同様、肥満および加齢と関係しており、すべての血栓塞栓症リスクは、40歳以上は20歳代と比較して3倍以上に増加していた。また、死亡率は約20万人年に1人と極めて低かった。The Japan VTE Treatment Registry Studyおよび日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査の結果からみると、全

VTE 患者に占める血栓性素因保有者の割合は4%前後、周術期 PE では2%弱であった。なお、先天性 PS 欠乏症を含めた血栓性素因保有妊婦の診療指針(私案)は以下のとおりである。すなわち、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 欠乏症妊婦では、基本的なヘパリン投与に加え、VTE を合併している場合は AT 活性が70%以上になるように、AT 濃縮製剤 1500 単位/日を適宜投与する。しかし、VTE を合併していない場合の併用投与に関する見解は一致していないので、臨床症状で判断することになる。PS 欠乏症および PC 欠乏症妊婦も AT 欠乏症妊婦と同様、ヘパリン投与が基本である。VTE を合併した場合は活性化 PC 濃縮製剤も使用可能であるが、半減期が短く高価なため、臨床的にはヘパリン投与が推奨される。

#### D. 考察

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難治性疾患である。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、4月から医療費助成が開始する予定である。指定難病認定によって、患者および家族の負担が軽減されるだけでなく、臨床調査個人票をもとにした実態調査が可能になり、診療ガイドライン作成に寄与することが期待される。また、「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」については、平成26-28年度

の研究成果に基づいて診療指針(私案)が提案された。

一方、血液検査や遺伝学的検査などの診断法および抗凝固療法などの治療法の標準化、小児期から成人への移行期医療への対応など様々な課題が明らかになった。また、対象とする先天性血栓性素因は血液凝固制御因子(AT、PC、PS)欠乏症のみであり、その他の先天性血栓性素因が含まれていない点も今後解決すべき課題である。

1)「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)」の診断法・治療法の標準化

特発性血栓症の診断基準(添付個票参照)では、臨床症状と検査所見(血漿中のPC、PS、AT活性値の低下)が必須項目であり、遺伝学的検査によりPC、PS、AT遺伝子に病因となる変異が同定されると確実となる。本研究班によるPC、PS、AT活性測定の実態調査では、施設によって測定方法だけでなく基準値も異なること、ワルファリンだけでなく直接経口抗凝固薬(DOACs)の投与によってもPC、PS、AT活性が影響をうけることが明らかになった。日本人静脈血栓症の遺伝的リスクであるPS K196E変異については、血漿中の変異分子の検出系が確立されたが、それ以外の遺伝子変異については遺伝学的検査を実施する必要がある。しかし、その実施体制が十分に整備されていない状況である。また、治療法については、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の標準化が報告されたが、ワルファリンやDOACsによる抗凝固療法などその他の治療法についても検討が必要である。

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。平成 26-28 年度の研究活動により、AT 抵抗性検出系が確立され、AT 抵抗性を示す 3 種類のプロトロンビン遺伝子変異について分子病態解析が実施された。今後は、AT 抵抗性などによる特発性血栓症についても診療ガイドラインを作成する必要がある。

## E . 結論

「特発血栓症(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特発性血栓症については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) Nishida Y, Mizutani N, Inoue M, Omori Y, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Nozawa Y, Minami Y, Ohnishi K, Naoe T, Murate T: Phosphorylated Sp1 is the regulator of DNA-PKcs and DNA ligase IV transcription of daunorubicin-resistant leukemia cell lines. *Biochim Biophys Acta*. 1839(4): 265-274, 2014.
- 2) Kato I, Takagi Y, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Nakashima T, Kojima T: A complex genomic abnormality found in a patient with antithrombin deficiency and autoimmune disease-like symptoms. *Int J Hematol*. 100: 200-205, 2014.
- 3) 高木夕希、小嶋哲人: 新規血栓性素因アンチプロトロンビン抵抗性の発見と今後の展望 *日本臨牀* 72(7), 1320-1324, 2014.
- 4) 小嶋哲人: 徹底ガイド DIC のすべて 2014-15 (丸藤哲編) *ヘパリン類似物質 救急・集中治療* 26(5-6), 887-892, 2014.
- 5) Kishimoto M, Matsuda T, Yanase S, Katsumi A, Sezuki N, Ikejiri M, Takagi A, Ikawa M, Kojima T, Kunishima S, Kiyoi H, Naoe T, Matsushita T, and Maruyama M: RhoF Promotes Murine Marginal Zone B Cell Development. *Nagoya J Med Sci*. 2014 Aug; 76(3-4): 293-305.
- 6) Takagi Y, Kato I, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, Kojima T: Antithrombin-resistant prothrombin Yukuhashi mutation also causes thrombomodulin resistance in fibrinogen clotting but not in protein C activation. *Thromb Res*. 134(4): 914-917, 2014.
- 7) 村田萌、小嶋哲人: 深部静脈血栓症に対する対策と治療 V. 出血・血栓性疾患「EBM 血液疾患の治療 2015-2016」金倉讓/木崎昌弘/鈴木律朗/神田善伸: 編 中外医学社 東京 pp 439-442, 2014.
- 8) 小嶋哲人: 新たな血栓性素因: アンチ

- トロンビンレジスタンス 日本検査血液学会雑誌 15(3), 289-296, 2014.
- 9) Kovac M, Elezovic I, Mikovic Z, Mandic V, Djordjevic V, Radojkovic D, Lalic-Cosic S, Murata M, Takagi A, Kojima T: High prophylactic LMWH dose successfully suppressed hemostatic activation in pregnant woman with a new prothrombin c.1787G>A mutation. *Thromb Res.* 2015.
- 10) 榛沢和彦: 深部静脈血栓症 . 糖尿病医療者のための災害時糖尿病診療マニュアル p68-71 日本糖尿病学会編・著 文光堂 2014
- 11) 榛沢和彦: 災害時の循環器疾患対応: 災害と肺塞栓症 ( 静脈血栓症 ). 心臓 2014, vol.46, No5, 569-573
- 12) 榛沢和彦: 災害と静脈血栓塞栓症 . 石丸 新 編集、新しい診断と治療の ABC 86, 循環器 14, 静脈血栓塞栓症、下肢静脈 ; p102-111 最新医学社 2014
- 13) 榛沢和彦: 震災 ( 災害 ) と静脈血栓塞栓症 . *International Review of Thrombosis*, 2014, vol. 9 No.4, 26-31
- 14) Neki R, Miyata T, Fujita T, Kokame K, Fujita D, Isaka S, Ikeda T, Yoshimatsu J: Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res*, 133(5), 914-918, 2014
- 15) Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T: Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Mol Genet Genomic Med*, 2(3), 240-244, 2014
- 16) Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikejiri M, Wada H, Miyata T: Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: concentration of C3 p.I1157T mutation. *Int J Hematol*, 100(5), 437-442, 2014
- 17) Mitsuguro M, Okamoto A, Shironouchi Y, Sano M, Miyata S, Neki R, Araki T, Hamamoto T, Yoshimatsu J, Miyata T: Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin. *Int J Hematol*, 2014 Nov 23. [Epub ahead of print]
- 18) 宮田敏行、丸山慶子「日本人における先天性血栓性素因 -欧米との比較-」*臨床血液*、第 55 巻、第 8 号、908-916 頁(2014)
- 19) 小林隆夫、杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症の歴史 . *Thrombosis Medicine* 4(4): 69-73, 2014
- 20) 小林隆夫: 妊娠中の血栓塞栓症 . 産婦人科分野監修: 小西郁生 . 今日臨床サポート ( 改訂第 2 版 ). 永井良三 ,

- 木村健二郎, 上村直実, 桑島巖, 今井靖, 名郷直樹, 編. エルゼビア・ジャパン, 2014  
(<http://clinicalsup.jp/jpoc/>)
- 21) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の治療と予防指針. 岡元和文編著, 救急・集中治療最新ガイドライン 2014- '15, 総合医学社, 東京, pp303-307, 2014
- 22) 小林隆夫: 検査値のみかた D ダイマー. 最新女性医療 1(1): 52-53, 2014
- 23) 小林隆夫: 出血性疾患・血栓性疾患の妊娠・分娩管理. 臨床血液 55(8): 925-933, 2014
- 24) 小林隆夫: わが国における静脈血栓塞栓症の最近の動向. 産科と婦人科 81(8): 933-938, 2014
- 25) 小林隆夫: 癌関連血栓症患者の血栓予防に関するガイダンス (再発血栓症と出血を含む). ISTH(国際血栓止血学会の SSC 版). International Review of Thrombosis 9(2): 48-51, 2014
- 26) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防対策. 日本臨床 72(7): 1303-1308, 2014
- 27) 小林隆夫: 特集 管理法はどう変わったか?: 温故知新 産科編. 妊婦血栓塞栓症. 周産期医学 44(3): 391-395, 2014
- 28) 小林隆夫: 低用量ピルによる血栓症リスク. 日本医事新報 No4690: 60-61, 2014
- 29) Hayashi T, Nakagawa N, Kadohira Y, Morishita E, Asakura H: Rivaroxaban in a patient with disseminated intravascular coagulation associated with an aortic aneurysm: a case report, Ann Intern Med 161(2):158-159, 2014.
- 30) 森下英理子: まれな凝固因子異常症. プリンシプル血液疾患の臨床: よくわかる血栓・止血異常の臨床. 金倉譲, 富山佳有昭 編集, p.67-80, 中山書店. 2014.11.20.
- 31) 森下英理子: 徹底ガイド DIC のすべて 2014-15, .基礎病態と治療 - 血管性病変. 救急・集中治療 26(5-6): 851-855, 2014.
- 32) 森下英理子: 徹底ガイド DIC のすべて 2014-15, .治療薬 - 抗線溶薬(内科系). 救急・集中治療 26(5-6):929-934, 2014.
- 33) 森下英理子: 新しい経口抗凝固薬のモニタリング検査. 臨床検査 58(8): 979-986, 2014.
- 34) 森下英理子: 遺伝子検査. 日本臨床 72(7):1237-1242, 2014.
- 35) 林朋恵, 森下英理子: 造血幹細胞移植後関連 TMA. 日本血栓止血学会誌, 2014.
- 36) Yoshikawa Y, Kitayama J, Ishikawa H, Nakamura A, Taniguchi F, Morishita E, Ago T, Nakane H, Kitazono: Fulminant bilateral cerebral infarction caused by paradoxical embolism in a patient with protein S Ala525Val substitution. Neurology and Clinical Neuroscience. 3(3): 105-107, 2015
- 37) Sekiya A, Morishita E, Maruyama K, Torishima H, Ohtake S: Fluvastatin upregulates the expression of tissue factor pathway inhibitor in human

- umbilical vein endothelial cells. *J Atheroscler Thromb.* 22(7): 660-668, 2015
- 38) Taniguchi F, Morishita E, Sekiya A, Yamaguchi D, Nomoto H, Kobayashi E, Takata M, Kosugi I, Takeuchi N, Asakura H, Ohtake S: Late onset thrombosis in two Japanese patients with compound heterozygote protein S deficiency. *Thromb Res.* 135(6): 1221-1223, 2015
- 39) Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Mizuno S, Onizuka M, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Doki N, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Ohtake S, Morishita E: A donor thrombomodulin gene variation predicts graft-versus-host disease development and mortality after bone marrow transplantation. *Int J Hematol.* 102(4): 460-70, 2015
- 40) Maruyama K, Akiyama M, Kokame K, Sekiya A, Morishita E, Miyata T: ELISA-based detection system for protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism. *PLoS One.* 10(7): e0133196, 2015
- 41) 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 JI, 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
- 42) 森下英理子: 第 X 因子とプロトロンビン、新・血栓止血血管学 凝固と炎症、一瀬白帝、丸山征郎、家子正裕編著、金芳堂、pp20-27、2015
- 43) 森下英理子: PNH の血栓症、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)、金倉謙、西村純一編、医薬ジャーナル社、pp100-111、2015
- 44) 大谷綾子、福田英ツグ、新山史朗、中橋澄江、長島義宣、青山幸生、森下英理子、向井秀樹. プロテイン S 欠乏症による難治性下腿潰瘍の 1 例 . 西日本皮膚科、77(5):461-164、2015
- 45) 森下英理子: 細血管障害性溶血性貧血の診断と治療 . 臨床血液、56(7):795-806、2015
- 46) 森下英理子: 血栓止血性疾患の遺伝子診断 - 血栓性疾患 . 日本血栓止血学会誌 . 26(5):518-523, 2015
- 47) 森下英理子: 先天性血栓性素因の診断 . 日本検査血液学会雑誌 16(1):1-10, 2015
- 48) 森下英理子: 凝固・線溶系のメカニズムと血栓形成 . *Medicina* 52(13): 2300-2304, 2015
- 49) 森下英理子: 先天性素因の検査 アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S . 臨床検査 60(2) : 158-165 , 2016
- 50) 森下英理子、永井信夫、家子正裕:2015 Hot Topics 線溶分野、日本血栓止血学会誌 27 ( 1 ) , 99-102, 2016
- 51) Nakamura Y, Murata M, Takagi Y,

- Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Takagi A, Kitazawa JI, Shima M, Kojima T: SVA retrotransposition in exon 6 of the coagulation factor IX gene causing severe hemophilia B. *Int J Hematol.* 102(1): 134-139, 2015
- 52) Mizutani N, Omori Y, Tanaka K, Ito H, Takagi A, Kojima T, Nakatochi M, Ogiso H, Kawamoto Y, Nakamura M, Suzuki M, Kyogashima M, Tamiya-Koizumi K, Nozawa Y, Murate T: Increased SPHK2 transcription of human colon cancer cells in serum-depleted culture: the involvement of CREB transcription factor. *J Cell Biochem.* 116(10): 2227-38, 2015
- 53) Mizutani N, Inoue M, Omori Y, Ito H, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Nakamura M, Iwaki S, Nakatochi M, Suzuki M, Nozawa Y, Murate T: Increased Acid Ceramidase Expression depends on Upregulation of Androgen-dependent Deubiquitinases, USP2, in a Human Prostate Cancer Cell Line, LNCaP. *J Biochem.* 158(4): 309-19, 2015
- 54) Nikaido T, Tanino Y, Wang X, Sato S, Misa K, Fukuhara N, Sato Y, Fukuhara A, Uematsu M, Suzuki Y, Kojima T, Tanino M, Endo Y, Tsuchiya K, Kawamura I, Frevert C, Munakata M: Serum syndecan-4 as a possible biomarker in patients with acute pneumonia. *J Infect Dis.* 212(9): 1500-1508, 2015
- 55) Santoso A, Kikuchi T, Tode N, Hirano T, Komatsu R, Damayanti T, Motohashi H, Yamamoto M, Kojima T, Uede T, Nukiwa T, Ichinose M: Syndecan 4 mediates Nrf2-dependent expansion of bronchiolar progenitors that protect against lung inflammation. *Mol Ther.* 2015 Aug 26.
- 56) Kishimoto M, Suzuki N, Murata M, Ogawa M, Kanematsu T, Takagi A, Kiyoi H, Kojima T, Matsushita T.: The first case of antithrombin-resistant prothrombin Belgrade mutation in Japanese *Ann Hematol.* 2015 Oct 19.
- 57) 高木夕希、小嶋哲人: アンチトロンビン これだけは知っておきたい検査のポイント 矢富裕: 編 *Meditina* 52(4) 増刊号 100-101, 2015
- 58) 村田萌、小嶋哲人: プロテイン C、プロテイン S これだけは知っておきたい検査のポイント 矢富裕: 編 *Meditina* 52(4): 108-109, 2015
- 59) 高木夕希、小嶋哲人: Xa 阻害薬の薬理作用 ファーマナビゲーター抗凝固療法編 山下武志/是常之宏/矢坂正弘: 編 株式会社メディカルレビュー社 : pp 72-80, 2015
- 60) 小嶋哲人、高木明、村田萌、高木夕希: アンチトロンビンレジスタンス 新しい遺伝性血栓性素因、臨床血液 56(6): 632-637, 2015
- 61) 小嶋哲人、高木明: III.血液凝固系の検査 (pp387-425) IV.線溶系の検査 (pp425-428) V.血栓・止血の分子マーカー (pp429-441) VI.血栓性素因の検査 (pp441-445) 臨床検査法

- 提要 (改訂第 34 版) 金原出版株式会社 金井正光監修、奥村伸生ほか編 : 2015
- 62) 中村友紀、小嶋哲人: 血友病 B の分子遺伝 *Frontiers in Haemophilia* 2(2): 15-18, 2015
- 63) 小嶋哲人: アンチトロンピン抵抗性新・血栓止血血管学 凝固と炎症、金芳堂、一瀬白帝、丸山征郎、家子正裕: 編 pp29-33, 2015
- 64) 小嶋哲人: アンチトロンピンの基礎と臨床: ヘパリンファクターを含む新・血栓止血血管学 抗凝固と線溶 金芳堂 一瀬白帝、丸山征郎、和田英夫: 編 pp441-445, 2015
- 65) 鈴木伸明、小嶋哲人: 391. 血友病血液疾患診療ハンドブック 吉田彌太郎編 医歯ジャーナル社 東京: pp515-530, 2015
- 66) 小嶋哲人: 抗凝固薬・ヘパリン類、フォンダパリヌクス、*Medicina* 52(13): 2318-2321, 2015
- 67) 小嶋哲人: NOAC の作用メカニズムと抗凝固としての特性、*Life Style Medicine* 9(3): 88-92, 2015
- 68) 高木夕希、小嶋哲人: 凝固第 XI 因子のアンチセンス療法 循環器内科 79(1):60-64, 2016
- 69) 高木夕希、小嶋哲人: 2. 血液凝固接触相 -最近の進歩- VI. 凝固線溶系 *Annual Review 2016 血液* 高久史磨ほか編 東京: pp212-217, 2016
- 70) Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirovani-Ikejima H, Uchida Y, Ohyama Y, Kokubo T, Fujimura Y: A novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan. *PLoS ONE*, 10(5), e0124655, 2015
- 71) Tashima Y, Banno F, Akiyama M, Miyata T: Influence of ADAMTS13 deficiency on venous thrombosis in mice. *Thromb Haemost*, 114(1), 206-207, 2015
- 72) Maruyama K, Akiyama M, Kokame K, Sekiya A, Morishita E, Miyata T: ELISA-based detection system for protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism. *PLoS ONE*, 10(7): e0133196, 2015
- 73) Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y: Atypical haemolytic uremic syndrome in a Japanese patient with DGKE genetic mutations. *Thromb Haemost*, 114(4): 862-863, 2015
- 74) Banno F, Kita T, Fernández JA, Yanamoto H, Tashima Y, Kokame K, Griffin JH, Miyata T: Exacerbated venous thromboembolism in mice carrying protein S K196E mutation. *Blood*. 126(19): 2247-2253, 2015
- 75) Fan X, Kremer Hovinga JA, Shirovani-Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kokame K, Taleghani MM, von Krogh A-S, Yoshida Y, Fujimura Y, Lämmle B, Miyata T: Genetic variations in complement factors in patients with congenital thrombotic

- thrombocytopenic purpura with renal insufficiency. *Int J Hematol*, 103(3), 283-91, 2016
- 76) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T: Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. *Thromb Res* 136: 1110-1115, 2015
- 77) Murakami M, Kobayashi T, Kubo T, Hata T, Takeda S, Masuzaki H: Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res* 41(8): 1161-1168, 2015
- 78) Makino S, Takeda S, Kobayashi T, Murakami M, Kubo T, Hata T, Masuzaki H: National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: Investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res* 41(8): 1155-1160, 2015
- 79) Sakon M, Maehara Y, Kobayashi T, Kobayashi H, Shimazui T, Seo N, Crawford B, Miyoshi I: Economic burden of venous thromboembolism in patients undergoing major abdominal surgery. *Value in Health Regional Issues* 6C: 73-79, 2015
- 80) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の予防と治療指針. 岡元和文編著, 救急・集中治療最新ガイドライン 2016- '17, 総合医学社, 東京: pp311-315, 2015
- 81) 杉浦和子, 小林隆夫: わが国における女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症の実態. *Thrombosis Medicine* 5(4): 342-347, 2015
- 82) 小林隆夫: 周産期の電話相談~テレフォントリアージ. 産科編 妊婦 12週から 36週まで. 静脈瘤ができたのですが. *周産期医学* 45(11): 1551-1552, 2015
- 83) 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤の安全な処方と血栓症への対策. 産婦人科の実際臨時増刊号 64(11): 1402-1410, 2015
- 84) 小林隆夫: 妊娠中および産褥期の静脈血栓塞栓症. 福田幾夫責任編集, 臨床医のための静脈血栓塞栓症診断・治療マニュアル. 第6章 特殊な病態下の静脈血栓塞栓症の診断と治療. 医薬ジャーナル社, 大阪: pp373-382, 2015
- 85) 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と静脈血栓塞栓症 (VTE). 福田幾夫責任編集, 臨床医のための静脈血栓塞栓症診断・治療マニュアル. 第1章 静脈血栓塞栓症の病理と病態. トピックス 4. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp84-85, 2015
- 86) 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と血栓症 - 海外における報告を中心に -. *Thrombosis Medicine* 5(3): 255-260, 2015
- 87) 小林隆夫, 杉浦和子: OC・LEP 製剤と血栓症 - 安全処方のために -. *日本エンドメトリオージス学会会誌* 36: 90-97, 2015
- 88) 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤

- と血栓症. 日本女性医学学会雑誌 22(2): 153-158, 2015
- 89) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防と治療. 一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎編著, 新・血栓止血血管学 血管と血小板. 金芳堂, 京都, pp102-110, 2015
- 90) 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と活性化プロテイン C 抵抗性. *Thrombosis Medicine* 5(2): 171-175, 2015
- 91) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症. 日本の妊産婦を救うために 2015. 日本産婦人科医会医療安全委員会監修, 関沢明彦, 長谷川潤一編集, 東京医学社, 東京, pp165-173, 2015
- 92) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症. 特集 高齢妊娠を知る. 産婦人科の実際 64(4): 527-534, 2015
- 93) 小林隆夫, 杉浦和子: 日本人に多い先天性凝固阻止因子欠乏症について教えてください. 特集/OC・LEP の静脈血栓塞栓症リスク Q&A. 産科と婦人科 82(4): 361-370, 2015
- 94) 小林隆夫: 産婦人科医のための血栓症大全. 小林隆夫監修. ノーベルファーマ株式会社, 富士製薬工業株式会社, 日本新薬株式会社発行, カンナル印刷, 東京, pp1-72, 2015
- 95) 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と活性化プロテイン C 抵抗性. *Thromb Med* 5(2): 171-175, 2015
- 96) 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症. 鈴木重統, 後藤信哉編集, 止血・血栓ハンドブック. 西村書店, 東京, pp215-229, 2015
- 97) 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
- 98) 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
- 99) 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
- 100) 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
- 101) 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
- 102) 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.
- 103) 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.
- 104) 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.
- 105) 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
- 106) 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*. Nov: 17, 2016
- 107) 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
- 108) Kagami K, Yamazaki R, Minami T, Okumura N, Morishita E, Fujiwara H: Familial discrepancy of clinical outcomes associated with fibrinogen Doffen: A case of huge genital hematoma after episiotomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 42(6):722-725, 2016
- 109) 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
- 110) 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
- 111) 本木由香里,野島順三,吉田美香,關谷暁子,原和冴,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
- 112) 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
- 113) 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
- 114) 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)オーバービュー,臨床血液 57(3): 307, 2016
- 115) 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
- 116) 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)
- 117) 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)
- 118) 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)
- 119) 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
- 120) 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
- 121) Kozuka T, Tamura S, Kawamura N, Nakata Y, Hasebe R, Makiyama A, Takagi Y, Murata M, Mizutani N, Takagi A, Kojima T: Progestin isoforms provide different levels of protein S expression in HepG2 cells. Thromb Res. 2016 Jul 16;145:40-45
- 122) 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
- 123) 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.
- 124) 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.
- 125) 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
- 126) 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(2), 356-68, 2016
- 127) 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
- 128) 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
- 129) 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
- 130) 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
- 131) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T: Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women. *Thromb Res* 137: 11-16, 2016
- 132) 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 afibrinogenemia - 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
- 133) 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
- 134) 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
- 135) 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
- 136) 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
- 137) 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
- 138) 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
- 139) 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
- 140) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症を防ぐ. 周産期医学 46(3): 317-322, 2016
- 141) 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
- 142) 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
- 143) 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 25(2): 43-58, 2016
- 144) 小林隆夫, 杉浦和子: 低用量経口避妊薬(OC)と血栓症. 吉川史隆, 倉智博久, 平松祐司編集, 産科婦人科疾患最新の治療 2016-2018, 南江堂, 東京, pp47-49, 2016
- 145) 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
- 146) 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

## 2. 学会発表

- 1) 中村友紀, 村田萌, 安藤裕実, 加藤衣央, 高木夕希, 高木明, 兼松毅, 岸本磨由子, 鈴木伸明, 松下正, 齋藤英彦, 小嶋哲人: 血友病 B・40 家系における血液凝固第 IX 因子遺伝子解析 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 平成 26 年 5 月 29-31 日 (ポスター優秀賞: P-058)
- 2) 村田萌, 高木夕希, 中村友紀, 長谷部瞭, 小塚敏弘, 中田悠紀子, 高木明, 村手隆, 松下正, 小嶋哲人: アンチトロンピン抵抗性検出検査法の自動凝

- 固検査機器への最適化 第15回日本検査血液検査血液学会学術集会、仙台、平成26年7月20-21日
- 3) 村田萌、高木明、岸本磨由子、清井 仁、松下正、小嶋哲人: 原因不明であった静脈血栓塞栓症にみられたアンチトロンビン抵抗性を示す本邦2家系目のプロトロンビン異常症 第33回日本臨床検査医学会東海・北陸支部例会、名古屋、平成26年8月2日
- 4) M Murata, Y Takagi, Y Nakamura, R Hasebe, T Kozuka, Y Nakata, A Takagi, T Kojima: Optimization of the antithrombin resistance assay for the automated analyzer. The 8th Congress of APSTH, Hanoi, 平成26年10月9-11日
- 5) Y Nakamura, M Murata, Y Takagi, T Kozuka, Y Nakata, R Hasebe, A Takagi, T Matsushita, T Kojima: Precise genetic abnormalities in four hemophilia B patients with large deletions of X-chromosome including entire F9. The 8th Congress of APSTH, Hanoi, 平成26年10月9-11日
- 6) R Hasebe, T Kozuka, Y Nakata, Y Nakamura, Y Takagi, M Murata, A Takagi, T Kojima: A wide variety of F8 gene abnormality of hemophilia A in Nagoya. The 8th Congress of APSTH, Hanoi, 平成26年10月9-11日
- 7) T Kozuka, R Hasebe, Y Nakata, Y Nakamura, Y Takagi, M Murata, A Takagi, T Kojima: Skewed X chromosome inactivation caused moderately severe hemophilia B in a Japanese female. The 8th Congress of APSTH, Hanoi, 平成26年10月9-11日
- 8) T Kojima : Symposium 9 / The front line of thrombosis and hemostasis research: Antithrombin resistance. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、平成26年10月30-11月1日
- 9) 中村友紀、村田萌、高木夕希、小塚敏弘、中田悠紀子、長谷部瞭、高木明、村手隆、山崎鶴夫、鈴木伸明、松下正、小嶋哲人: Gene analysis in an unprecedented rare case of mild hemophilia A combined with factor V deficiency. [PS-2-264: 優秀ポスター賞] 第76回日本血液学会学術集会、大阪、平成26年10月30-11月1日
- 10) Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura, Symposium 2, Thrombosis, leukocytes and vascular cells, Registry of hereditary thrombotic microangiopathies in Japan, The 18th International Vascular Biology Meeting, April 14-17, 2014, Kyoto, Japan.
- 11) 宮田敏行: シンポジウム「TTPとHUS (総会長シンポジウム)」、 「TTP/HUSの遺伝子解析」、第62回日本輸血・細胞治療学会総会、2014年5月16日、奈良市
- 12) 宮田敏行: プロテインS研究会シンポジウム、APC凝固制御異常と血栓性素因、「プロテインS徳島は日本人に特有の変異なのか?」、第36回日本血栓止血学会学術集会、2014年5月30日、大阪市

- 13) 宮田敏行、Wanyang Liu、Tong Yin、奥田裕子、原田浩二、Xinping Fan、小泉昭夫：「静脈血栓症のリスクとなるプロテイン S K196E 変異の地理的分布」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29 日-31 日、大阪市
- 14) 宮田敏行、内田裕美子、吉田瑤子、池島裕子、Fan Xinping、芦田明、和田英夫、大塚泰史、中村健治、石川智朗、八田和大、服部元史、久野正貴、才田謙、西尾健治、瀧本智仁、幡谷浩史、大原敦子、川村尚久、波多江健、松本雅則、加藤秀樹、南学正臣、藤村吉博：「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者 41 人の遺伝子解析」、第 51 回補体シンポジウム、2014 年 8 月 22-23 日、神戸市
- 15) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症に関する最近の話題。第 6 回関西凝固線溶研究会学術講演会特別講演。大阪，2015.1.31
- 16) 小林隆夫：OC・LEP 製剤と血栓症 - 安全処方のために - 。第 36 回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会ランチョンセミナー。東京，2015.1.25
- 17) Kazuko Sugiura, Toshiyuki Ojima, Takao Kobayashi. Risk of thromboembolism and other adverse events by body mass index in Japanese oral contraceptive users. The 25th Annual Scientific Meeting of the Japan Epidemiological Association, Nagoya, 2015.1.23
- 18) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症 - 安全処方に向けて - 。平成 26 年度岩手産科婦人科学会集談会。盛岡，2015.1.17
- 19) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症 - 安全処方に向けて - 。第 224 回大分市医師会産婦人科臨床検討会。大分，2015.1.16
- 20) 小林隆夫：血栓症と検査。第 2 回薬の安全処方を考える会。大阪，2014.12.5
- 21) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症。第 1 回薬の安全処方を考える会。大阪，2014.11.21
- 22) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症。第 29 回日本女性医学会学術集会教育講演。東京，2014.11.1
- 23) 小林隆夫：知られていない？日常生活とエコノミークラス症候群 - 女性ホルモン剤と静脈血栓塞栓症 - 。世界血栓症デー。東京，2014.10.13
- 24) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症に関する最新の話。新潟県産婦人科医会研修会。新潟，2014.10.4
- 25) 小林隆夫：血栓症と検査。第 2 回薬の安全処方を考える会。福岡，2014.10.3
- 26) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症に関する最新の話。第 3 回女性内分泌診療研究会。大阪，2014.9.27
- 27) 小林隆夫：血栓症と検査。第 2 回薬の安全処方を考える会。横浜，2014.9.26
- 28) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症 - その安全処方に向けて - 。尼崎産婦人科医会。尼崎，2014.9.20
- 29) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症に関する最新の話。札幌市産婦人科医会学術講演会。札幌，2014.8.23
- 30) 小林隆夫：血栓症と検査。第 2 回薬の安全処方を考える会。東京 B，2014.8.22

- 31) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症．第1回薬の安全処方を考える会．東京B，2014.7.19
- 32) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症に関する最新の話題．第302回奇松会学術講演会．浜松，2014.7.18
- 33) 小林隆夫：静脈血栓症予防の現状～院内での取り組みと安全対策の重要性について～．COVIDIEN 第10回VTE医療安全セミナー in 栃木，下野，2014.7.5
- 34) 小林隆夫：LEP製剤の血栓症リスクに関する話題．柏市地区産婦人科医会学術講演会．柏，2014.7.1
- 35) 杉浦和子、尾島俊之、小林隆夫：日本における過去10年間の血栓塞栓症患者数の推移．第60回東海公衆衛生学会学術大会，名古屋，2014.7.19
- 36) 杉浦和子、尾島俊之：日本における血栓塞栓症患者死亡数の推移．第73回日本公衆衛生学会総会，宇都宮，2014.11.5
- 37) 小林隆夫：わが国における肺塞栓症予防の変遷．第36回日本血栓止血学会学術集会教育講演2．大阪，2014.5.30
- 38) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症の最近の話題．第41回品川地区産婦人科臨床研究会．東京，2014.5.22
- 39) 小林隆夫：血栓症と検査．第2回薬の安全処方を考える会．仙台，2014.5.10
- 40) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症～その安全処方のためにも～．弘前市医師会産婦人科部会講演会．弘前，2014.5.2
- 41) 小林隆夫：血栓症と検査．第2回薬の安全処方を考える会．広島，2014.4.26
- 42) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症．第1回薬の安全処方を考える会．福岡，2014.4.4
- 43) Kosugi I, Matano A, Morishita E, Taniguchi F. An uncommon case of deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism in a juvenile with compound heterozygous congenital protein S deficiency. XXVI World Congress of the International Union of Angiology, August 10-14, 2014, Sydney, Australia.
- 44) Nomoto H, Morishita E, Takami A, Katsu S, Yamaguchi D, Yasuo Morishima M, Onizuka M, Kashiwase K, Fukuda T, Kodera Y, Suzuki Y, Nitta N, Nakao S, Ohtake S. Thrombomodulin has a significant impact on transplant outcomes after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for standard risk hematologic malignancies. American Society of Hematology, December 6-9, 2014, San Francisco, USA. 56th American Society of Hematology Annual Meeting, December 5-9, 2014, San Francisco, USA.
- 45) 森下英理子：抗凝固薬と血液凝固線溶系検査．BI・生活習慣病セミナー，2014.4.15，金沢．
- 46) 森下英理子，林朋恵：大動脈瘤・大動脈解離に伴う止血・凝固異常（慢性DIC）．（シンポジウム）．第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会，2014.7.10，東京．

- 47) 森下英理子:血液凝固異常症に遭遇した場合の臨床診断の進め方. 第9回四国ナノピア凝固・線溶研究会, 2014.9.27, 松山.
- 48) 森下英理子:活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)測定値の解釈-臨床の現場から-.平成26年度日臨技中部圏支部 医学検査学 ランチョンセミナー, 2014.9.28, 富山.
- 49) 森下英理子:ヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)/一酸化炭素(CO)による抗血栓作用の調節.第19回近畿血栓症研究会 北浜フォーラム, 2014.10.11, 大阪.
- 50) 森下英理子:静脈血栓塞栓症の危険因子.第2回日本肺高血圧学会・第3回日本肺循環学会合同学術集会 教育セミナー, 2014.10.4, 東京.
- 51) 森下英理子:なぜ血は固まるの? - 血が固まらないはずの血管の中で血が固まる話 -.世界血栓症デー日本市民公開講座2014, 2014.10.13, 東京.
- 52) 林朋恵, 門平靖子, 森下英理子, 朝倉英策, 中尾眞二:抗リン脂質抗体症候群における抗リン脂質抗体のプロファイル.第111回日本内科学会学術集会(東京), 2014.4.11-13.
- 53) 關谷暁子, 林朋恵, 川野充弘, 津田友秀, 金秀日, 野本明華, 谷口文苗, 山口大介, 朝倉英策, 大竹茂樹, 森下英理子:血中可溶性Merチロシンキナーゼは妊娠中に増加する, 第36回日本血栓止血学会学術集会, 大阪国際交流センター 2013年5月29日~31日
- 54) 谷口文苗, 山口大介, 關谷暁子, 野本明華, 小杉郁子, 朝倉英策, 大竹茂樹, 森下英理子:広範な下肢深部静脈血栓症を呈した, 複合ヘテロ接合体先天性プロテインS欠損症の一例, 第15回日本検査血液学会学術集会, 仙台国際センター, 2014年7月20日~21日
- 55) 山口大介, 谷口文苗, 關谷暁子, 野本明華, 佐藤那美, 森永浩次, 岩澤仁, 大竹茂樹, 森下英理子:当研究室におけるアンチトロンビン遺伝子解析の総括, 第15回日本検査血液学会学術集会, 仙台国際センター, 2014年7月20日~21日
- 56) 谷口文苗, 山口大介, 野本明華, 高田麻央, 小林英里奈, 關谷暁子, 門平靖子, 林朋恵, 朝倉英策, 中尾眞二, 大竹茂樹, 森下英理子:当研究室における先天性プロテインS, プロテインC, アンチトロンビン欠損症の遺伝子解析の総括, 第76回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場, 2014年10月31日~11月2日
- 57) Takata M, Morishita E, Taniguchi F, Sekiya A, Kobayashi E, Asakura H, Takage A, Kojima T, Otake S: A congenital dysprothrombinemia with both decreased prothrombin activity and antithrombin resistance. 第77回日本血液学会学術集会、平成27年10月16日~18日、金沢
- 58) Matsuura E, Nakahashi T, Iwaki N, Kadohira Y, Hayashi T, Morishita E, Asakura H, Yamagishi M, Nakao S: Acute coronary syndrome due to a paradoxical embolus during elthombopag treatment for ITP. 第77回日本血液学会学術集会、平成27年10月16日~18日、金沢

- 59) Sekiya A, Misawa E, Suzuki T, Arai N, Furusho H, Hayashi K, Asakura H, Ohtake S, Morishita E: Influences of rivaroxaban on laboratory data of antithrombin, protein C and protein S activities. 第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16 日～18 日、金沢
- 60) Kobayashi E, Taniguchi F, Maruyama K, Takata M, Katsu S, Kaneko S, Sekiya A, Ohtake S, Miyata T, Morishita E: 第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16 日～18 日、金沢
- 61) Kadohira Y, Matsuura E, Hayashi T, Morishita E, Asakura H, Nakao S: Multiple coagulation factor inhibitors detected in patients with lupus anticoagulant. 第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16 日～18 日、金沢
- 62) Maruyama K, Akiyama M, Kokame K, Sekiya A, Morishita E, Miyata T: Development of ELISA system for detection of Protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism. XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20-25, 2015, Toronto, Canada
- 63) 小林英里奈、關谷暁子、三澤絵梨、鈴木健史、新井信夫、高田麻央、野本明華、朝倉英策、大竹茂樹、森下英理子: ワルファリンのプロテイン S、プロテイン C 測定値への影響。日本検査血液学会、2015 年 7 月 11 日、名古屋
- 64) 高田麻央、關谷暁子、小林英里奈、野本明華、朝倉英策、大竹茂樹、森下英理子: プロテイン CK193del 変異検出のための PC 活性測定法の検討。日本検査血液学会、2015 年 7 月 11 日、名古屋
- 65) 松浦絵里香、門平靖子、林朋恵、森下英理子、奥村伸生、小林隆夫、朝倉英策: フィブリノゲン補充療法にて安全に出産できた hypodysfibrinogenemia 妊婦の一例。37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 21～23 日、山梨
- 66) 森下英理子: 先天性プロテイン S・プロテイン C 欠損症の遺伝子診断ならびに臨床所見, プロテイン S 研究会シンポジウム。第 37 回日本血栓止血学会学術セミナー、2015 年 5 月 21 日～23 日、甲府
- 67) 森下英理子: なぜできる!? 静脈血栓症。世界血栓症デー日本 市民公開講座、2015 年 10 月 10 日、大阪
- 68) 森下英理子: トロンボモジュリンと血管内皮傷害。2015.10.17. 第 77 回日本血液学会学術集会コーポレートセミナー、金沢
- 69) 森下英理子: 静脈血栓症の成因と治療, あきた凝固線溶系セミナー, 2015 年 11 月 27 日、秋田
- 70) 森下英理子: 静脈血栓塞栓症の成因と治療 悪性腫瘍ならびに先天性血栓性素因を中心に, 第 14 回千葉循環器クリニカルフロンティア、2015 年 12 月 4 日、千葉
- 71) 森下英理子: 血液凝固異常の検査の進め方。第 3 回北陸血栓止血検査研究会、2015 年 12 月 12 日、金沢
- 72) 森下英理子: 血栓症の基礎と治療 先天性血栓性素因と悪性腫瘍に伴う血

- 栓症 , 血栓症 Total Management、  
2016年2月5日、札幌
- 73) 森下英理子 : APTT 延長を認めたらどんな病態を考えますか , 第 36 回有明セミナー、2016年2月13日、東京
- 74) 森下英理子 : 「特発性血栓症 (先天性血栓性素因による)」の「指定難病」認定に向けての取り組み、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、2016年2月20日、東京
- 75) 關谷暁子、三澤絵梨、鈴木健史、末武司、津田友秀、金秀日、古莊浩司、林研至、朝倉英策、大竹茂樹、森下英理子 : リバーロキサバン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および試薬間比較、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、2016年2月20日、東京
- 76) 小嶋哲人 : Cell-based coagulation の立場からの抗凝固療法 (SPC シンポ) 第 37 回日本血栓止血学会学術集会、山梨、平成 27 年 5 月
- 77) 村田萌、水谷直貴、高木夕希、長谷部瞭、小塚敏弘、中田悠紀子、榎山愛弓、河村奈美、橋本恵梨華、高木明、松下正、小嶋哲人 : プロトロンビン変異による新たなアンチトロンビン抵抗性変異の候補解析 (0-069、P-001 : 優秀ポスター賞) 第 37 回日本血栓止血学会学術集会、平成 27 年 5 月、山梨
- 78) 岸本磨由子、鈴木伸明、村田萌、小川実加、兼松毅、高木明、小嶋哲人、松下正 : 深部静脈血栓症で発症しアンチトロンビン抵抗性を示した本邦初 Prothrombin Belgrade 変異の一家系 (P-002) 第 37 回日本血栓止血学会学術集会、平成 27 年 5 月、山梨
- 79) 高木夕希、村田萌、中村友紀、小塚敏弘、中田悠紀子、長谷部瞭、橋本恵梨華、高木明、小嶋哲人 : プロトロンビン Arg596 における一塩基置換ミスセンス変異体のトロンボモジュリン抵抗性評価 (P-003 : 優秀ポスター賞) 第 37 回日本血栓止血学会学術集会、平成 27 年 5 月、山梨
- 80) 橋本恵梨華、村田萌、榎山愛弓、河村奈美、小塚敏弘、中田悠紀子、長谷部瞭、高木夕希、水谷直貴、高木明、國島伸治、松下正、小嶋哲人 : 血小板無力症に同定された GPIIb 遺伝子のミスセンス変異とスプライス変異の複合ヘテロ変異解析 (P-0072 : 優秀ポスター賞) 第 37 回日本血栓止血学会学術集会、平成 27 年 5 月、山梨
- 81) 小嶋哲人 : 新たな血栓性素因 : アンチトロンビン・レジスタンス 新生児ワークショップ 第 25 回日本産婦人科新生児血液学会、平成 27 年 6 月、東京
- 82) Naoki Mizutani, Yuki Nakamura, Moe Murata, Yuki Takagi, Ryo Hasebe, Toshihiro Kozuka, Yukiko Nakata, Akira Takagi, Jun-ichi Kitazawa, Midori Shima, Tetsuhito Kojima : A case of severe hemophilia B associated with a large insertion of SVA RETROTRANSPOSON in the coagulation factor IX gene (P0151-MON) XXV Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada 平成 27 年 6 月
- 83) Moe Murata, Naoki Mizutani, Yuki Takagi, Ryo Hasebe, Toshihiro

- Kozuka, Yukiko Nakata, Akira Takagi, Tetsuhito Kojima: Analysis of prothrombin mutants in NA+ binding domain as a potential candidate conveying antithrombin resistance (P0486-TUE: Receptient of Young Invesigator Award) XXV Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada 平成 27 年 6 月
- 84) Yuki Takagi, Moe Murata, Yuki Nakamura, Toshihiro Kozuka, Yukiko Nakata, Ryo Hasebe, Akira Takagi, Tetsuhito Kojima: Analysis of prothrombin missense mutants at 596ARG by single nucleotide substitution for anticoagulant system (P0560-WED) XXV Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada 平成 27 年 6 月
- 85) 岸本磨由子、鈴木伸明、村田萌、小川実加、兼松毅、高木明、小嶋哲人、松下正：深部静脈血栓症で発症したアンチトロンビンレジスタンス症例の抗凝固療法 第 16 回日本検査血液検査血液学会学術集会、平成 27 年 7 月、名古屋
- 86) 中田悠紀子、小塚敏弘、長谷部瞭、高木夕希、村田萌、上牧務、松尾真稔、高木明、松下正、小嶋哲人：先天性アンチトロンビン欠乏症 8 症例 SERPINC1 遺伝子解析 第 16 回日本検査血液検査血液学会学術集会、平成 27 年 7 月、名古屋
- 87) 村田萌、水谷直貴、高木夕希、長谷部瞭、小塚敏弘、中田悠紀子、高木明、松下正、小嶋哲人：アンチトロンビン抵抗性検出検査法の自動凝固検査機器への最適化 Part 2 第 16 回日本検査血液検査血液学会学術集会、平成 27 年 7 月、名古屋
- 88) 高田麻央、森下英里子、谷口文苗、關谷暁子、小林英里奈、朝倉英策、高木明、小嶋哲人、大竹茂樹：A congenital dysprothrombinemia with both decreased prothrombin activity and antithrombin resistance [OS-1-77] 第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16～18 日、金沢
- 89) 高木夕希、水谷直貴、村田萌、小塚敏弘、中田悠紀子、長谷部瞭、河村奈美、榎山愛弓、橋本恵梨華、高木明、小嶋哲人：Practical laboratory assay to detect abnormal prothrombin conveying thrombomodulin resistance [OS-2-79]第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16～18 日、金沢
- 90) 小塚敏弘、長谷部瞭、中田悠紀子、榎山愛弓、河村奈美、中村友紀、高木夕希、村田萌、水谷直貴、高木明、小嶋哲人：Investigation of molecular mechanisms of PS mRNA up-regulation by progestin isoforms in HepG2 cells [PS-2-78]第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16～18 日、金沢
- 91) 宮田敏行、会長特別企画：日本人の血栓性素因「Congenital Deficiency of Protein C/S, Especially Protein S K196E Mutation」第 79 回日本循環器学会学術集会、2015 年 4 月 24-26 日、大阪市

- 92) 宮田敏行、内田裕美子、大田敏之、浦山耕太郎、吉田瑤子、藤村吉博：「非典型溶血性尿毒症症候群患者に見られた diacylglycerol kinase e の遺伝子変異」第 37 回日本血栓止血学会学術集会 2015 年 5 月 21-23 日、山梨県
- 93) 樋口(江浦)由佳、小亀浩市、水野敏秀、巽英介、宮田敏行：「補助人工心臓装着による高分子量 VWF マルチマーの減少は循環開始直後に起こる」第 37 回日本血栓止血学会学術集会 2015 年 5 月 21-23 日、山梨県
- 94) Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Koichi Kokame, Masaki Hayakawa, Hideo Yagi, Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura: Characteristics and outcomes of patients with Upshaw-Schulman syndrome receiving maintenance hemodialysis due to chronic renal failure. XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20-25, 2015, Toronto, Canada
- 95) 宮田敏行、加藤秀樹、内田裕美子、吉田瑤子、小亀浩市、福岡利仁、要伸也、大田敏之、浦山耕太郎、藤永周一郎、櫻谷浩志、喜瀬智郎、渡邊栄三、織田成人、永田裕子、玉井宏史、小松真太郎、前沢浩司、川村尚久、永野幸治、河野智康、松本雅則、藤村吉博、南学正臣：日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変異。第 52 回補体シンポジウム、2015 年 8 月 21-22 日、名古屋市
- 96) Erina Kobayashi, Fumina Taniguchi, Keiko Maruyama, Mao Takata, Shiori Katsu, Shonosuke Kaneko, Akiko Sekiya, Shigeki Ohtake, Toshiyuki Miyata, Eriko Morishita: Detection of protein S K196E mutation by a newly developed ELISA-based system. 口頭発表、第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16-18、金沢
- 97) Toshiyuki Miyata, X. P. Fan, H. Shirovani-Ikejima, Y. Eura, H. Hirai, S. Honda, J. A. Kremer Hovinga, M. Mansouri Taleghani, A.S. von Krogh, Y. Yoshida, B. Lämmle, Y. Fujimura: Mutations in complement factors in patients with Upshaw-Schulman syndrome with renal insufficiency. 優秀ポスター発表、第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16~18 日、金沢
- 98) Keiko Maruyama, Koichi Kokame, Masashi Akiyama, Toshiyuki Miyata: Expression, purification, and functional characterization of wild-type and K196E-mutant protein S. 口頭発表、第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16~18 日、金沢
- 99) 小林隆夫：周術期の VTE 予防。第 77 回日本臨床外科学会総会教育セミナー18, 福岡, 2015
- 100) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓塞栓症 - 安全処方に向けて - . 平成 27 年度岐阜産科婦人科研究会 ~ 生殖医学 ~, 岐阜, 2015
- 101) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓塞栓症 - 安全な処方のために. 第 22 回

- 肺塞栓症研究会シンポジウム．東京，2015
- 102) 杉浦和子，小林隆夫，尾島俊之：わが国の女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症の実態．第22回肺塞栓症研究会シンポジウム．東京，2015
- 103) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の現状と課題．抗凝固療法フォーラム，浜松，2015.11.4
- 104) 小林隆夫：子宮内膜症治療におけるホルモン製剤と血栓症 - 安全に治療を行うためのポイント - ．神奈川子宮内膜症研究会，横浜，2015
- 105) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓をめぐる諸問題～症例解説も含めて～．周産期医学特別講演会．札幌，2015
- 106) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．Covidien 第12回VTE医療安全セミナー．新潟，2015
- 107) 小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ．女性ホルモン剤症例カンファレンス in 大阪，2015
- 108) 小林隆夫，杉浦和子，尾島俊之：女性ホルモン剤と血栓症．第57回日本婦人科腫瘍学会シンポジウム5 がん治療～女性のQOL維持には．盛岡，2015
- 109) 小林隆夫：子宮内膜症治療におけるホルモン製剤と血栓症～安全に治療を行うためのポイント～．子宮内膜症ネットフォーラム，東京，2015
- 110) 小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ．女性ホルモン剤症例カンファレンス in 新宿，東京，2015
- 111) 小林隆夫：最近の肺塞栓症の現況と院内における予防対策．藤枝地区学術講演会．藤枝，2015
- 112) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．大阪府大阪市内南部エリア 医療安全講演会．大阪，2015
- 113) 小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ．女性ホルモン剤症例カンファレンス in 日本橋，東京，2015
- 114) 小林隆夫：本邦におけるOC・LEP配合剤による血栓塞栓症の実態について．全国子宮内膜症フォーラム．東京，2015
- 115) 小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ．女性ホルモン剤症例カンファレンス in 渋谷，東京，2015
- 116) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症．第25回日本産婦人科・新生児血液学会特別講演．東京，2015
- 117) Kobayashi T，Sugiura K，Ojima T：Venous thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives or hormone replacement therapy．SPC symposium of the 37th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis，Kofu，2015
- 118) 小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ．女性ホルモン剤症例カンファレンス in 名古屋，名古屋，2015
- 119) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．Covidien 第11回VTE医療安全セミナー．広島，2015
- 120) 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.
- 121) 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
- 122) 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
- 123) 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
- 124) 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
- 125) 石黒 精、大賀正一、野上恵嗣、松本智子、末延総一、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
- 126) 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
- 127) 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
- 128) 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
- 129) 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
- 130) 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
- 131) 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
- 132) 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, ウィシュトンホテル・ユーカーリ, 2016年6月23日, 佐倉
- 133) 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
- 134) 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
- 135) 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
- 136) 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
- 137) 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
- 138) 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
- 139) 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
- 140) 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
- 141) 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
- 142) 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<sup>+</sup> concentration. XXIX International Symposium on Technical Innovations in Laboratory Hematology (ISLH), Milano, Italy, 平成28年5月12-14日
- 143) 河村奈美、榎山愛弓、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
- 144) 高木夕希、河村奈美、榎山愛弓、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
- 145) 榎山愛弓、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
- 146) 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
- 147) 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
- 148) 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
- 149) 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
- 150) 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
- 151) 高木夕希, 河村奈美, 横山愛弓, 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
- 152) 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
- 153) 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
- 154) 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
- 155) 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
- 156) 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
- 157) 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
- 158) 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
- 159) 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
- 160) 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.
- 161) 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
- 162) 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
- 163) 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
- 164) 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
- 165) 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会学術集談会および第28回愛媛県産婦人科医会臨床集談会，松山，2016.12.10
- 166) 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
- 167) 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
- 168) 保田知生，山田典一，椎名昌美，武田亮二，春田祥治，小林隆夫，中野昶：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
- 169) 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
- 170) 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
- 171) 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
- 172) 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

- 173) 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
- 174) 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
- 175) 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
- 176) 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
- 177) 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
- 178) 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
- 179) 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
- 180) 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
- 181) 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
- 182) 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
- 183) 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
- 184) 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
- 185) 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（予定を含む）

### 1. 特許取得

特許出願人：【識別番号】504139662

【氏名又は名称】国立大学法人名古屋大学。

特許番号：特許第5818299号（NY15010:

旧 PY10147(H10126)）登録年月日：

2015.10.9

発明の名称：凝固因子として作用する異常トロンビンのためのトロンビン不活性化動態測定方法。

発明者：高木 明、小嶋 哲人、松下 正

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 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

研究分担者 浜松医療センター 院長 小林 隆夫  
研究協力者 浜松医科大学健康社会医学講座 教授 尾島 俊之  
名古屋市立大学大学院看護学研究科 講師 杉浦 和子

### 研究要旨

【目的】本研究では、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を目的とする。【方法】研究方法としては、今までの厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業のデータベース、および The Japan VTE Treatment Registry Study、日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査から血栓性素因保有者を抽出し、その背景を探り、診療ガイドラインの策定の一助とする。【結果】産科症例の解析では、妊産褥婦に発症する静脈血栓塞栓症（VTE）のうち血栓性素因保有者は、妊娠中発症が 15.4%、産褥期発症が 6.9%であり、妊娠中発症が多い。とくに血栓性素因を有する妊婦は妊娠中発症が多い。肺塞栓症（PE）と深部静脈血栓症（DVT）に関する全国調査では、血栓性素因保有者の発症時の平均年齢は 46.9 歳と若年者に多かったが、血栓性素因保有者は、PE で 2.1%、DVT で 1.8%であり、妊産褥婦に比し低い傾向にあった。女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究では、2004 年から 2013 年までの 10 年間に 581 件（VTE394 件、動脈血栓塞栓症（ATE）154 件、部位不明の血栓症 33 件）が報告され、発症頻度は欧米人よりわずかに低い程度であった。服用期間別の発症数では、服用開始 90 日までが最も発症頻度が高かった。BMI 別 VTE リスクでは、BMI 標準体重群を基準とした肥満群（BMI $\geq$ 25）リスクは 2 倍以上であった。年齢別血栓塞栓症では、年齢の増加とともに VTE の占める割合が減少し、ATE の占める割合が有意に増加する傾向があった。また予後に関しては、ATE は VTE に比し有意に予後不良例が多いこと等が明らかになった。死亡率は約 20 万人年に 1 人と極めて低かったが、日本人でも欧米人と同様な傾向であることが判明した。さらに、全 VTE 患者に占める血栓性素因保有者の割合は 4%前後で、周術期 PE では 2%弱であった。【考察及び結論】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プロテイン C 感受性比および PS 比活性の測定が、妊婦や女性ホルモン剤使用中患者の血栓症予知に有用の可能性がある。現時点でわれわれが考えている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。アンチトロンビン（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いたい。

## A. 研究目的

日本人には血栓性素因としてのプロテイン S (PS) 欠乏症 (PS 徳島変異は日本人 55 人に 1 人と推定) が多く、妊娠中や女性ホルモン剤使用中に血栓症を発症することがある。しかし、妊娠前や女性ホルモン剤使用前に本症と診断されていることはほとんどなく、対応に苦慮することが多い。本研究では、先天性 PS 欠乏症をはじめとする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を目的とする。

## B. 研究方法

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

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

さらに、下記 2 つの調査研究結果も参考とし、総合的に考察して診療ガイドラインを策定する。

8. The Japan VTE Treatment Registry

Study (急性 VTE の他施設共同観察研究 2009-2010)

9. 日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査 (2002 年-2013 年)

妊娠管理に関しては、血栓症の発症時期や発症リスクを明らかにし、妊娠中の PS 測定において血栓性素因を有しているのか、単に妊娠中に PS 活性が低下しただけなのかの判別可能なシステムを確立したい。経口避妊薬 (OC) に関連した血栓塞栓症の報告は海外では多いものの日本人における実態は不明である。この実態調査としてわれわれは 2 つの研究を行ってきた。一つは「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」、もう一つは「独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のデータベースを用いた日本における OC の副作用としての血栓塞栓症」である。これらの調査によって日本初のエビデンスを確立するとともに、PS 欠乏症等の血栓性素因保有者における安全な処方方法を提言し、服用前および服用中の最適な検査法として活性化プロテイン C 感受性比 (APC-sr) や PS 比活性 (PS 活性/PS 抗原量) 等を盛り込んだ診療ガイドラインを策定したい。

(倫理面への配慮)

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

ては、研究実施時にホームページで公開している。

## C. 研究結果

研究方法の中から主なものを抜粋して報告する。

### (1) 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査

産科症例のみで見ると、VTE は 187 例が登録され、妊娠中発症が 130 例、産褥期発症が 58 例であった(1 例は妊娠中に DVT 発症し、産褥期に PE を発症したので、重複)。この中で血栓性素因保有者は、妊娠中発症が 20 例(15.4%)、産褥期発症が 4 例(6.9%)であった。妊娠中発症は、PS 欠乏症が 7 例、アンチトロンビン(AT)欠乏症が 6 例、プロテイン C(PC)欠乏症が 3 例、抗リン脂質抗体症候群が 4 例で、産褥期発症は PC 欠乏症が 2 例、抗リン脂質抗体症候群が 2 例であった。また、上記すべての VTE において、日本産科婦人科学会の周産期委員会が行った 2005 年の周産期統計から VTE 未発症者 110,092 件の分娩症例をコントロールとして血栓症の家族歴・既往歴のオッズ比を計算すると、VTE 全体では 209.7(95%信頼区間:130.5-337.0)、妊娠中発症では 247.1(同:146.3-417.3)、産褥期発症では 111.0(同:39.1-314.6)であった。

### (2) 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症発症数の全国調査研究

血栓性素因保有者は 24 例(男性 10 例、女性 14 例)で、PE は 16 例(うち 13 例は DVT 合併)、DVT 21 例であった。発症時の平均年齢は 46.9 歳(21 歳 - 85 歳)であった。この調査では全体で PE が 778 例、DVT が 1186 例登録されたので、血栓性素因保有者は、PE で 2.1%、DVT で 1.8%であ

った。なお、PE と DVT 合併の 1 例は OC と関連性があった。

### (3) 女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究

PMDA のデータベースを用いた日本における女性ホルモン剤の副作用としての血栓塞栓症の調査結果は下記の通りである。

#### 1) 2004 年から 2013 年までの血栓塞栓症発症報告数

10 年間に 581 件の報告を抽出した。その内訳は、VTE 394 件、動脈血栓塞栓症(ATE) 154 件、部位不明の血栓症 33 件であった(このうち 3 件は VTE と ATE の合併例、1 件は ATE と他の部位の ATE の合併例のため血栓症症例としては 577 例)。VTE では、DVT と PE がもっとも多く 78.4%(DVT のみが 153 件、PE のみが 66 件、PE と DVT の合併が 90 件)を占めており、脳静脈血栓症は 11.4%(45 件)、その他の静脈血栓症が 40 件であった。ATE では、脳梗塞が最も多く 76.0%(117 件)で、冠動脈疾患は 17 件、その他の動脈血栓症が 20 件であった。なお、血栓塞栓症の報告数は年々増加しているが、とくに 2011 年以降の増加が著しく、2004 年の 21 件に対し 2013 年は 184 件であった。

#### 2) 血栓塞栓症の服用期間別発症数

血栓塞栓症例のうち服用期間が判明している 415 件(VTE 299 件、ATE 97 件、部位不明 19 件、2 例は VTE と ATE、1 例は ATE と他の部位の ATE との合併例)における服用期間別の発症数に関しては、OC を服用開始 90 日以内に発症したすべての血栓塞栓症の頻度は 45.5%(189 件)であり、服用開始 180 日以内の発症が 62.9%(261 件)、360 日以内の発症が 81.2%(337 件)で、服用開始から 540 日を超えると発症

はほぼプラトーに達した。そのうち特に30日以内の発症は115件(27.7%)、7日以内の発症は15件(3.6%)であった。なお、服用開始90日以内に発症したVTEはVTE全体の43.8%(131件)、ATEはATE全体の43.3%(42件)であった。

### 3) 血栓塞栓症の推定発症頻度

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

### 4) 月経困難症治療薬3剤の使用者における年齢階層別の推定発症頻度

VTE、ATE、およびすべての血栓塞栓症において、月経困難症治療薬3剤(low-dose estrogen progestin (LEP)2剤:第1世代OCと第4世代OC、およびプロゲスチン単剤のジェノゲスト)使用者の2009年から2013年までの1万人年あたりの年齢階層別血栓塞栓症推定発症頻度は、10歳代から50歳代すべての年代では、月経困難症治療薬3剤でそれぞれ2.38、0.63、3.17であったが、LEP2剤ではそれぞれ3.26、0.81、4.28と高く、ジェノゲストではそ

れぞれ0.13、0.17、0.30と低かった。また、すべての血栓塞栓症での発症リスクは加齢とともに増加した。すなわち、40歳代では月経困難症治療薬3剤で4.61、LEP2剤で7.31となり、50歳代ではそれぞれ6.49、13.16と増加した。なお、50歳代では、LEP2剤でVTEが8.46、ATEが3.76と高く、50歳以降ではVTEのみならずATEも高くなることが明らかになった。一方、この傾向はジェノゲストではみられず、すべての血栓塞栓症で発症頻度は低かった。プロゲスチン単剤であるジェノゲストに関しては、欧米人と同様、加齢にも拘わらず発症頻度は低いものと推定された。

### 5) 肥満指数(BMI)分類別の年齢調整オッズ比

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

### 6) 10歳ごとの年齢別血栓塞栓症

年齢の増加とともにVTEの占める割合が減少し、動脈血栓塞栓症(ATE)の占める割合が有意に増加する傾向があることが初めて明らかになった。

### 7) 予後に関しては、ATEはVTEに比し有意に予後不良例が多かった。血栓塞栓症発症報告数は40歳代で最も多かったものの、年齢別予後では有意差はみられなかった。

### 8) 死亡例の推定発症頻度

死亡例のうち16例は血栓塞栓症に関連

していると考えられ、2009年から2013年における10万人年あたりの死亡率(死亡は14例)は0.50であった。これは年間ほぼ20万人に1人の確率と考えられる。

#### **(4) The Japan VTE Treatment Registry Study**

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

#### **(5) 日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査**

2002年-2013年までの12年間の全危険因子に占める平均は、血栓性素因が1.68%、妊娠が2.67%、OC内服が0.38%であった。

#### **(6) 血栓性素因保有患者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定**

現時点でわれわれが考えているPSを含めた血栓性素因保有妊婦の診療指針(私案)は以下のとおりである。すなわち、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欠乏症妊婦では、基本的なヘパリン投与に加え、VTEを合併している場合はAT活性が70%以上になるように、AT濃縮製剤1500単位/日を適宜投与する。しかし、VTEを合併していない場合の併用投与に関する見解は一致していないので、臨床症状で判断することになる。PS欠乏症およびPC欠

乏症妊婦もAT欠乏症妊婦と同様、ヘパリン投与が基本である。VTEを合併した場合はAPC濃縮製剤も使用可能であるが、半減期が短く高価なため、臨床的にはヘパリン投与が推奨される。なお、抗リン脂質抗体症候群の場合、習慣流産に対しては、低用量アスピリンとヘパリンによる抗凝固療法が標準的治療法である。拳児希望の時点からアスピリン(81mgもしくは100mg/日)を開始し、子宮内妊娠が確認できた時点からヘパリン(5000単位を2回/日皮下注射)投与するのが一般的である。

#### **D. 考察**

「産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査(2001年から2005年)」から産科症例の解析によれば、妊産褥婦に発症するVTEでは、血栓性素因保有者は、妊娠中発症が15.4%、産褥期発症が6.9%であり、妊娠中発症が多い傾向にある。とくにPS欠乏症やAT欠乏症を有する妊婦は妊娠中発症が多いものと思われる。また、VTE症例で血栓症の家族歴・既往歴を有する患者のオッズ比は209.7(95%信頼区間:130.5-337.0)と極めて高く、とくに妊娠中発症の方が産褥期発症よりも高かった。すなわち、血栓性素因を有する妊婦を含め血栓症の家族歴・既往歴を有する妊婦は妊娠初期からの注意が必要である。

「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症発症数の全国調査研究」のデータでは、血栓性素因保有者の発症時の平均年齢は46.9歳と若年者に多かったが、血栓性素因保有者は、PEで2.1%、DVTで1.8%であり、妊産褥婦に比し低い傾向にあった。このデータをみても、血栓性素因保有者が妊娠すると初期からの注意が必要と思われる。

「女性ホルモン剤と血栓症に関する全

国調査研究」では、PMDA に報告された症例に限られるものの、日本の OC 服用者の血栓塞栓症の発症率をはじめ年齢別発症頻度および予後に関する結果等がはじめて明らかになり、その発症頻度は欧米人よりわずかに低い程度であった。また、プロゲスチン世代別にかかわらず服用開始 90 日までが最も発症頻度が高く、以後低下し、1 年半を過ぎるころからほぼプラトーになることが明らかになった。日本人でも欧米人同様、肥満および加齢と関係していることがはじめて明らかになった。すべての血栓塞栓症リスクは、40 歳以上は 20 歳代と比較して 3 倍以上に増加していた。今回のデータでは、10 歳代の発症頻度が 20 歳代や 30 歳代と比較してやや高いように見えるが、この理由は明らかではない。10 歳代での処方量が少ないにも拘わらず、たまたま VTE 症例が報告された可能性があるが、若年者発症の場合、血栓性素因が関与している可能性を否定できない。月経困難症に対する女性ホルモン療法は、日本において 2008 年以降に保険適用されたが、この治療を受ける患者の増加とともにそれに関連する血栓塞栓症も増加している。OC を服用すれば 10 歳代から 50 歳代まですべての年齢で発症し得るうえ、若年層だからといって必ずしも予後良好とは言えない。死亡率は約 20 万人年に 1 人と極めて低かったが、日本人でも欧米人と同様な傾向であることが判明した。

したがって、OC や LEP を処方する際には、そのリスクとベネフィットを十分に説明し、リスクである血栓塞栓症も常に念頭に置いて、安全な処方と血栓塞栓症の早期発見・早期診断を心がけることが肝要である。

また、全 VTE 患者に占める血栓性素因保有者の割合は 4%前後で、周術期 PE では 2%弱であった。今回の検討では血栓性素因のうち PS 欠乏症に特化した結果は得られていないものの、従来報告してきたように、「入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究」で得られた血栓症の有用な予知マーカーである APC-sr、PS 活性および PS 比活性 の測定が、妊婦や女性ホルモン剤使用中患者の血栓症予知に資する可能性があり、さらには PS 欠乏症等の血栓性素因を有する場合は、極めて有用である可能性を秘めている。

現時点でわれわれが考えている血栓性素因保有妊婦の診療指針としては、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。

## E. 結論

今回の検討で日本人の女性ホルモン剤使用者における血栓塞栓症の実態が初めて明らかになった。血栓性素因のうち PS 欠乏症に特化した結果は得られていないものの、従来から報告してきたように血栓性素因を有する妊婦を含め血栓症の家族歴・既往歴を有する妊婦は妊娠初期からの注意が必要であり、APC-sr および PS 比活性 の測定が、妊婦や女性ホルモン剤使用者の血栓症予知に有用である可能性がある。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に関しては、引き続き十分に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いたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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
- 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 afibrinogenemia - 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.
- Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women. Thromb Res 137: 11-16, 2016
- Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. Thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives in Japan. Thromb Res 136: 1110-1115, 2015
- Murakami M, Kobayashi T, Kubo T, Hata T, Takeda S, Masuzaki H. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. J Obstet Gynaecol Res 41(8): 1161-1168, 2015
- Makino S, Takeda S, Kobayashi T, Murakami M, Kubo T, Hata T, Masuzaki H. National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: Investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. J Obstet Gynaecol Res 41(8): 1155-1160, 2015
- Sakon M, Maehara Y, Kobayashi T, Kobayashi H, Shimazui T, Seo N, Crawford B, Miyoshi I. Economic burden of venous thromboembolism in patients undergoing major abdominal surgery. Value in Health Regional Issues 6C: 73-79, 2015
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 小林隆夫: 肺血栓塞栓症を防ぐ. 周産期医学 46(3): 317-322, 2016
  - 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): 150-151, 2016
  - 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
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 25(2): 43-58, 2016
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 低用量経口避妊薬(OC)と血栓症. 吉川史隆, 倉智博久, 平松祐司編集, 産科婦人科疾患最新の治療 2016-2018, 南江堂, 東京, pp47-49, 2016
  - 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の予防と治療指針. 岡元和文編著, 救急・集中治療最新ガイドライン 2016-'17, 総合医学社, 東京, pp311-315, 2015
  - 杉浦和子, 小林隆夫: わが国における女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症の実態. Thromb Med 5(4): 342-347, 2015
  - 小林隆夫: 周産期の電話相談~テレフォントリアージ. 産科編 妊婦 12 週から 36 週まで. 静脈瘤ができたのですが. 周産期医学 45(11): 1551-1552, 2015
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤の安全な処方と血栓症への対策. 産婦人科の実際臨時増刊号 64(11): 1402-1410, 2015
  - 小林隆夫: 妊娠中および産褥期の静脈血栓塞栓症. 福田幾夫責任編集, 臨床医のための静脈血栓塞栓症診断・治療マニュアル. 第 6 章 特殊な病態下の静脈血栓塞栓症の診断と治療. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp373-382, 2015
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と静脈血栓塞栓症(VTE). 福田幾夫責任編集, 臨床医のための静脈血栓塞栓症診断・治療マニュアル. 第 1 章 静脈血栓塞栓症の病理と病態. トピックス 4. 医薬ジャーナル社, 大阪, pp84-85, 2015
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と血栓症 - 海外における報告を中心に -. Thromb Med 5(3): 255-260, 2015
  - 小林隆夫, 杉浦和子: OC・LEP 製剤と血栓症 - 安全処方のために -. 日本エンドメトリオーグス学会会誌 36: 90-97, 2015
  - 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症. 日本女性医学学会雑誌 22(2): 153-158, 2015
  - 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防と治療. 一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎編著, 新・血栓止血血管学 血管と血

- 小坂. 金芳堂, 京都, pp102-110, 2015
- ・ 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と活性化プロテインC抵抗性. *Thromb Med* 5(2): 171-175, 2015
  - ・ 小林隆夫: 肺血栓塞栓症. 日本の妊産婦を救うために2015. 日本産婦人科医学会医療安全委員会監修, 関沢明彦, 長谷川潤一編集, 東京医学社, 東京, pp165-173, 2015
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症. 特集 高齢妊娠を知る. 産婦人科の実際 64(4): 527-534, 2015
  - ・ 小林隆夫, 杉浦和子: 日本人に多い先天性凝固阻止因子欠乏症について教えてください. 特集/OC・LEPの静脈血栓塞栓症リスク Q&A. 産科と婦人科 82(4): 361-370, 2015
  - ・ 小林隆夫: 産婦人科医のための血栓症大全. 小林隆夫監修. ノーベルファーマ株式会社, 富士製薬工業株式会社, 日本新薬株式会社発行, カンナル印刷, 東京, pp1-72, 2015
  - ・ 小林隆夫, 杉浦和子: 経口避妊薬と活性化プロテインC凝固制御系. *Thromb Med* 5(1): 73-77, 2015
  - ・ 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症. 鈴木重統, 後藤信哉編集, 止血・血栓ハンドブック. 西村書店, 東京, pp215-229, 2015
  - ・ 小林隆夫, 杉浦和子: 女性ホルモン剤と血栓症の歴史. *Thrombosis Medicine* 4(4): 69-73, 2014
  - ・ 小林隆夫: 妊娠中の血栓塞栓症. 産婦人科分野監修: 小西郁生. 今日の臨床サポート(改訂第2版). 永井良三, 木村健二郎, 上村直実, 桑島巖, 今井靖, 名郷直樹, 編. エルゼビア・ジャパン, 2014 (<http://clinicalsup.jp/jpoc/>)
  - ・ 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の治療と予防指針. 岡元和文編著, 救急・集中治療最新ガイドライン 2014-'15, 総合医学社, 東京, pp303-307, 2014
  - ・ 小林隆夫: 検査値のみかた Dダイマー. 最新女性医療 1(1): 52-53, 2014
  - ・ 小林隆夫: 出血性疾患・血栓性疾患の妊娠・分娩管理. 臨床血液 55(8): 925-933, 2014
  - ・ 小林隆夫: わが国における静脈血栓塞栓症の最近の動向. 産科と婦人科 81(8): 933-938, 2014
  - ・ 小林隆夫: 癌関連血栓症患者の血栓予防に関するガイダンス(再発血栓症と出血を含む). ISTH(国際血栓止血学会のSSC版). *International Review of Thrombosis* 9(2): 48-51, 2014
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防対策. 日本臨牀 72(7): 1303-1308, 2014
  - ・ 小林隆夫: 特集 管理法はどう変わったか?: 温故知新 産科編. 妊婦血栓塞栓症. 周産期医学 44(3): 391-395, 2014
  - ・ 小林隆夫: 低用量ピルによる血栓症リスク. 日本医事新報 No4690: 60-61, 2014
- ## 2. 学会発表
- ・ 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
  - ・ 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會ランチョンセミナー, 大阪, 2017.1.14
  - ・ 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
- 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会学術集談会および第 28 回愛媛県産婦人科医会臨床集談会, 松山, 2016.12.10
  - 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
  - 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
  - 保田知生, 山田典一, 椎名昌美, 武田亮二, 春田祥治, 小林隆夫, 中野起: 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
  - 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
- ・ 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
  - ・ 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
  - ・ 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
  - ・ 小林隆夫: 周術期の VTE 予防. 第 77 回日本臨床外科学会総会教育セミナー18, 福岡, 2015.11.27
  - ・ 小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓塞栓症 - 安全処方に向けて -. 平成 27 年度岐阜産科婦人科研究会～生殖医学～, 岐阜, 2015.11.26
  - ・ 小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓塞栓症 - 安全な処方のために. 第 22 回肺塞栓症研究会シンポジウム. 東京, 2015.11.21
  - ・ 杉浦和子, 小林隆夫, 尾島俊之: わが国の女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症の実態. 第 22 回肺塞栓症研究会シンポジウム. 東京, 2015.11.21
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の現状と課題. 抗凝固療法フォーラム, 浜松, 2015.11.4
  - ・ 小林隆夫: 子宮内膜症治療におけるホルモン製剤と血栓症 - 安全に治療を行うためのポイント -. 神奈川子宮内膜症研究会, 横浜, 2015.10.28
  - ・ 小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓をめぐる諸問題～症例解説も含めて～. 周産期医学特別講演会. 札幌, 2015.9.12
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. Covidien 第 12 回 VTE 医療安全セミナー. 新潟, 2015.8.29
  - ・ 小林隆夫: 血栓症発症を初期症状から見抜くコツ. 女性ホルモン剤症例カンファレンス in 大阪, 2015.8.22
  - ・ 小林隆夫, 杉浦和子, 尾島俊之: 女性ホルモン剤と血栓症. 第 57 回日本婦人科腫瘍学会シンポジウム5 がん治療～女性の QOL 維持には. 盛岡, 2015.8.8
  - ・ 小林隆夫: 子宮内膜症治療におけるホルモン製剤と血栓症～安全に治療を行うためのポイント～. 子宮内膜症ネットフォーラム, 東京, 2015.8.5
  - ・ 小林隆夫: 血栓症発症を初期症状から見抜くコツ. 女性ホルモン剤症例カンファレンス in 新宿, 東京, 2015.8.1
  - ・ 小林隆夫: 最近の肺塞栓症の現況と院内における予防対策. 藤枝地区学術講演会. 藤枝, 2015.7.31
  - ・ 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 大阪府 大阪市内南部エリア 医療安全講演会. 大阪, 2015.7.24
  - ・ 小林隆夫: 血栓症発症を初期症状から見抜くコツ. 女性ホルモン剤症例カンファレンス in 日本橋, 東京, 2015.7.4
  - ・ 小林隆夫: 本邦における OC・LEP 配合剤による血栓塞栓症の実態について. 全国子宮内膜症フォーラム. 東京, 2015.7.18

- 小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ。女性ホルモン剤症例カンファレンス in 渋谷，東京，2015.7.11
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症。第25回日本産婦人科・新生児血液学会特別講演。東京，2015.6.5
- Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T. Venous thromboembolism as the adverse event of combined oral contraceptives or hormone replacement therapy. SPC symposium of the 37th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Kofu, 2015.5.21
- 小林隆夫：血栓症発症を初期症状から見抜くコツ。女性ホルモン剤症例カンファレンス in 名古屋，名古屋，2015.5.16
- 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～。Covidien第11回 VTE 医療安全セミナー。広島，2015.3.15
- 小林隆夫：静脈血栓塞栓症に関する最近の話題。第6回関西凝固線溶研究会学術講演会特別講演。大阪，2015.1.31
- 小林隆夫：OC・LEP 製剤と血栓症 - 安全処方のために - 。第36回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会ランチョンセミナー。東京，2015.1.25
- Kazuko Sugiura, Toshiyuki Ojima, Takao Kobayashi. Risk of thromboembolism and other adverse events by body mass index in Japanese oral contraceptive users. The 25th Annual Scientific Meeting of the Japan Epidemiological Association, Nagoya, 2015.1.23
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症 - 安全処方に向けて - 。平成26年度岩手産科婦人科学会集談会。盛岡，2015.1.17
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症 - 安全処方に向けて - 。第224回大分市医師会産婦人科臨床検討会。大分，2015.1.16
- 小林隆夫：血栓症と検査。第2回薬の安全処方を考える会。大阪，2014.12.5
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症。第1回薬の安全処方を考える会。大阪，2014.11.21
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症。第29回日本女性医学会学術集会教育講演。東京，2014.11.1
- 小林隆夫：知られていない？日常生活とエコノミークラス症候群 - 女性ホルモン剤と静脈血栓塞栓症 - 。世界血栓症デー。東京，2014.10.13
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症に関する最新の話。新潟県産婦人科医会研修会。新潟，2014.10.4
- 小林隆夫：血栓症と検査。第2回薬の安全処方を考える会。福岡，2014.10.3
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症に関する最新の話。第3回女性内分泌診療研究会。大阪，2014.9.27
- 小林隆夫：血栓症と検査。第2回薬の安全処方を考える会。横浜，2014.9.26
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症 - その安全処方に向けて - 。尼崎産婦人科医会。尼崎，2014.9.20
- 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症に関する最新の話。札幌市産婦人科

- 医会学術講演会．札幌，2014.8.23
- ・ 小林隆夫：血栓症と検査．第2回薬の安全処方を考える会．東京 B，2014.8.22
  - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症．第1回薬の安全処方を考える会．東京 B，2014.7.19
  - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症に関する最新の話題．第302回奇松会学術講演会．浜松，2014.7.18
  - ・ 小林隆夫：静脈血栓症予防の現状～院内での取り組みと安全対策の重要性について～．COVIDIEN 第10回VTE医療安全セミナー in 栃木，下野，2014.7.5
  - ・ 小林隆夫：LEP 製剤の血栓症リスクに関する話題．柏市地区産婦人科医会学術講演会．柏，2014.7.1
  - ・ 杉浦和子、尾島俊之、小林隆夫：日本における過去10年間の血栓塞栓症患者数の推移．第60回東海公衆衛生学会学術大会，名古屋，2014.7.19
  - ・ 杉浦和子、尾島俊之：日本における血栓塞栓症患者死亡数の推移．第73回日本公衆衛生学会総会，宇都宮，2014.11.5
  - ・ 小林隆夫：わが国における肺塞栓症予防の変遷．第36回日本血栓止血学会学術集会教育講演2．大阪，2014.5.30
  - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症の最近の話題．第41回品川地区産婦人科臨床研究会．東京，2014.5.22
  - ・ 小林隆夫：血栓症と検査．第2回薬の安全処方を考える会．仙台，2014.5.10
  - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症～その安全処方のためにも～．弘前市医師会産婦人科部会講演会．弘前，2014.5.2
  - ・ 小林隆夫：血栓症と検査．第2回薬の安全処方を考える会．広島，2014.4.26
  - ・ 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症．第1回薬の安全処方を考える会．福岡，2014.4.4

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

<書籍>

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
富山佳昭	特発性血小板減少性紫斑病.	門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹 編	日常診療に活かす 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2016-2017	メディカルレビュー社	東京	2016	pp448-452
富山佳昭	妊娠ITPの治療方針は？	金倉 讓, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸 編	EBM血液疾患の治療2017-2018	中外医学社	東京	2016	pp389-391
柏木浩和	ITPの治療	金倉 讓, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸 編	EBM血液疾患の治療2017-2018	中外医学社	東京	2016	pp392-396
Satoh T and Kuwana M	T cell abnormalities	Ishida Yand Tomoyama Y	Autoimmune Thrombocytop enia ”	Springer	London, UK	In press .	
Satoh T and Kuwana M	Differential diagnosis: secondary ITP	Ishida Y and Tomoyama Y	Autoimmune Thrombocytop enia	Springer	London, UK	In press .	
羽藤高明	血小板輸血に関する最近の理解	高久史麿、 小澤敬也、 金倉讓、小 島勢二、矢 富裕	Annual Review 2016 血液	中外医学社	東京	2016	198-204
羽藤高明	HUS/TTPとDIC の鑑別	秋澤忠男 他「腎と透 析」編集委 員会	腎と透析 診 療指針2016	東京医学社	東京	2016	454-457
宮川義隆	後天性TTPの治療	宮川義隆、 松本雅則、 南学正臣	血栓性微小血 管症 診断・ 治療実践マ ニュアル	医薬ジャーナル社	大阪府	2016	33-47
宮川義隆	aHUSの治療	宮川義隆、 松本雅則、 南学正臣	血栓性微小血 管症 診断・ 治療実践マ ニュアル	医薬ジャーナル社	大阪府	2016	103-113
藤沢まどか、 加藤秀樹、南 学正臣	非典型HUS (aHUS)	宮田敏行、 松本雅則、 南学正臣	血栓性微小血 管症 診断・ 治療実践マ ニュアル	医薬ジャーナル社	東京	2016 年	p87-100

田村彰吾、小嶋哲人	血友病Bの分子生物学	白幡聡、福武勝幸	みんなに役立つ血友病の基礎と臨床改訂3版	医歯ジャーナル社	東京	2016	pp55-64
森下英理子	その他の先天性凝固異常症・線溶異常症	小澤敬也，中尾眞二，松村到	『血液疾患最新の治療 2017-2019』	南江堂	東京	2017	p.242-247
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
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	大阪	2017	印刷中
小林隆夫	深部静脈血栓症	小澤敬也，中尾眞二，松村到	血液疾患最新の治療 2017-2019	南江堂	東京	2017	252-255
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	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	2016	92-93
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	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	2016	52-56
		村田満，西崎統	看護に活かす検査値の読み方・考え方 第2版	総合医学社	東京	2015	
村田満	検査・所見の異常と鑑別診断 凝固・止血異常	金倉讓	最新ガイドライン準拠 血液疾患 診断・治療指針	中山書店	東京	2015	25-32
村田満	血栓止血関連検査:オーバービュー	一瀬白帝，丸山征郎，村田満	新・血栓止血血管学 検査と診療	金芳堂	京都	2015	2-7
松原由美子，村田満	血小板と止血	鈴木重統，松野一彦，後藤信哉	止血・血栓ハンドブック	西村書店	東京	2015	49-55
富山佳昭	特発性血小板減少性紫斑病.	鈴木重統，後藤信哉，松野一彦 編	止血・血栓ハンドブック	西村書店	東京	2015	168-175

<u>富山佳昭</u>	特発性血小板減少性紫斑病 .	日本血液学会編	血液専門医テキスト (改訂第2版)	南江堂	東京	2015	374-377
<u>富山佳昭</u>	特発性血小板減少性紫斑病	金倉 讓編	最新ガイドライン準拠血液疾患診断・治療指針	中山書店	東京	2015	498-504
<u>桑名正隆</u>	免疫性血小板減少症	一瀬白帝、丸山征郎、内山真一郎	新・血栓止血血管学	金芳堂	京都	2015	223-229
<u>桑名正隆</u>	無巨核球性血小板減少症		免疫症候群 (第2版)	日本臨牀社	大阪	2015	281-285
<u>羽藤高明</u>	輸血・血液型検査	矢富裕、廣畑俊成、山田俊幸、石黒厚至	今日の臨床検査2015-2016	南江堂	東京	2015	127-133
<u>羽藤高明</u>	HLA検査	矢富裕、廣畑俊成、山田俊幸、石黒厚至	今日の臨床検査2015-2016	南江堂	東京	2015	134-139
<u>Yoshihiro Fujimura, Koichi Kokame, Hideo Yagi, Ayami Isonishi, Masanori Matsumoto, Toshiyuki Miyata</u>	Hereditary Deficiency of ADAMTS13 Activity: Upshaw-Schulman Syndrome	George M. Rodgers	ADAMTS13 Biology and Disease	Springer	Switzerland	2015	73-90
<u>松本雅則</u>	血栓性血小板減少性紫斑病	金澤一郎、永井良三	今日の診断指針	医学書院	東京	2015	1164-1165
<u>松本雅則</u>	血栓性微小血管症	日本血液学会	血液専門医テキスト	南江堂	東京	2015	382-384
<u>松本雅則</u>	血栓性血小板減少性紫斑病	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針	医学書院	東京	2015	719-720
<u>松本雅則</u>	血栓性血小板減少性紫斑病	国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室	小児慢性特定疾病診断の手引き	診断と治療社	東京	2016	702-704

<u>森下英理子</u>	第X因子とプロトロンビン	一瀬白帝, 丸山征郎, 家子正裕 編著	新・血栓止血血管学 凝固と炎症	金芳堂	京都	2015	20-27
<u>森下英理子</u>	PNHの血栓症	金倉謙、西村純一 編著	発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)	医薬ジャーナル社	大阪	2015	100-109
<u>小林隆夫</u> <u>杉浦和子</u>	低用量経口避妊薬(OC)と血栓症.	吉川史隆, 倉智博久, 平松祐司	産科婦人科疾患最新の治療 2016-2018	南江堂	東京	2016	47-49
<u>小林隆夫</u>	肺血栓塞栓症の予防と治療指針	岡元和文	救急・集中治療最新ガイドライン2016-'17	総合医学社	東京	2015	311-315
<u>小林隆夫</u> <u>杉浦和子</u>	経口避妊薬とVTE	福田幾夫	臨床医のための静脈血栓塞栓症診断・治療マニュアル	医薬ジャーナル社	大阪	2015	84-85
<u>小林隆夫</u>	妊娠中および産褥期のVTE	福田幾夫	臨床医のための静脈血栓塞栓症診断・治療マニュアル	医薬ジャーナル社	大阪	2015	373-382
<u>小林隆夫</u>	静脈血栓塞栓症の予防と治療	一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎	新・血栓止血血管学 血管と血小板	金芳堂	京都	2015	102-110
<u>小林隆夫</u>	肺血栓塞栓症	関沢明彦, 長谷川潤一	日本の妊産婦を救うために 2015	東京医学社	東京	2015	165-173
<u>小林隆夫</u>	産婦人科医のための血栓症大全	<u>小林隆夫</u>	産婦人科医のための血栓症大全	カンナル印刷	東京	2015	1-72
<u>小林隆夫</u> <u>杉浦和子</u>	女性ホルモン剤と血栓症	鈴木重統, 後藤信哉	止血・血栓ハンドブック	西村書店	東京	2015	215-229
<u>小野-宇留賀</u> <u>友佳子,</u> <u>村田満</u>	MicroRNAと血小板	高久史磨, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉謙, 小島勢二	Annual Review 血液2015	中外医学社	東京	2015	206-210
<u>富山佳昭</u>	免疫性血小板減少性紫斑病	直江知樹, 小澤敬也, 中尾真二 編	血液疾患最新の治療 - 2014-2016	南江堂	東京	2014	221-224
<u>富山佳昭</u>	特発性血小板減少性紫斑病	門脇孝, 小室一成, 宮地良樹 監修	診療ガイドライン UP-TO-DATE 2014-2015	メディカルレビュー社	大阪	2014	429-434

<u>富山佳昭</u>	ITPの治療指針	金倉 讓， 木崎昌弘， 鈴木律朗， 神田善伸 編	EBM血液疾患 の治療 2015- 2016	中外医学 社	東京	2014	408-412
<u>富山佳昭</u>	特発性血小板減 少性紫斑病( ITP )	金倉 讓， 富山佳昭 編	よくわかる血 栓・止血異常 の診療	中山書店	東京	2014	80-91
<u>桑名正隆</u>	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	
<u>羽藤高明</u>	血栓性血小板減 少性紫斑病	福井次矢， 高木誠， 小室一成	今日の治療 指針2014	医学書院	東京	2014	654-655
<u>羽藤高明</u>	先天性および後 天性血管障害に よる出血	直江知樹， 小澤敬也， 中尾眞二	血液疾患最新 の治療 2014-2016	南江堂	東京	2014	217-220
<u>羽藤高明</u>	血小板輸血の適 応とそのピット フォール	矢富裕， 大森司	出血性疾患の 実践診療マニ ュアル	南江堂	東京	2014	59-64
<u>羽藤高明</u>	新鮮凍結血漿の 適応とそのピット フォール	矢富裕， 大森司	出血性疾患の 実践診療マニ ュアル	南江堂	東京	2014	65-70
<u>羽藤高明</u>	凝固因子製剤の 分類とその適応	矢富裕， 大森司	出血性疾患の 実践診療マニ ュアル	南江堂	東京	2014	71-77
<u>村田萌， 小嶋哲人</u>	深部静脈血栓症 に対する対策と 治療	編： 金倉讓， 木崎昌弘， 鈴木律朗， 神田善伸	EBM血液疾患 の治療 2015- 2016	中外医学 社	東京	2014	439-442
<u>小林隆夫， 杉浦和子</u>	女性ホルモン剤 と血栓症	鈴木重統， 後藤信哉	止血・血栓ハ ンドブック	西村書店	東京	2015	
<u>小林隆夫， 杉浦和子</u>	経口避妊薬とVTE	福田幾夫	臨床医のため の静脈血栓塞 栓症診断・治 療マニュアル	医薬ジャ ーナル社	大阪	2015	
<u>小林隆夫</u>	妊娠中および産 褥期のVTE	福田幾夫	臨床医のため の静脈血栓塞 栓症診断・治 療マニュアル	医薬ジャ ーナル社	大阪	2015	
<u>小林隆夫</u>	妊娠中の血栓塞 栓症	永井良三， 木村健二 郎， 上村直実， 桑島巖， 今井靖，	今日の臨床サ ポート (改訂第2版)	エルゼビ ア・ジャ パン	東京	2014	<a href="http://clinicals.jp/jpoc/">http://c linicals up.jp/jp oc/</a>

		名郷直樹					
<u>小林隆夫</u>	肺血栓塞栓症の 治療と予防指針	岡元和文	救急・集中治 療最新ガイド ライン2014-' 15	総合医学 社	東京	2014	303-307
<u>森下英理子</u>	まれな凝固因子 異常症	金倉 譲 , 富山 佳 昭 編集	プリンシプル 血液疾患の臨 床： よくわかる血 栓・止血異常 の臨床	中山書店		2014	67-80

<雑誌>

著者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujimori Y, Wakui M, Katagiri H, Ohira K, Shimizu N, <u>Murata M</u>	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	69(4)	370-2	2016
Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, <u>Murata M</u> , 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
Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Nishio K, Abe T, <u>Murata M</u> , 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
Uchiyama S, Ishizuka N, Shimada K, Teramoto T, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, <u>Murata M</u> , 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)	1605-11	2016
Ono-Uruga Y, Tozawa K, Horiuchi T, <u>Murata M</u> , 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
Fujimori Y, Wakui M, Katagiri H, Ohira K, Shimizu N, Mitsuhashi T, and <u>Murata M</u>	Potential Application of Fibrinogen Measurement Based on the Clauss Assay to Monitoring of Dabigatran.	Rinsho Byori	64	765-770	2016
<u>富山佳昭</u>	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(4)	362-367	2016

Kuwana M	What do we learn from immunomodulation in patients with immune thrombocytopenia?	Semin. Hematol	53	S27-S30	2016
Nishimoto T, Okazaki Y, Numajiri M, and <u>Kuwana M</u>	Mouse immune thrombocytopenia is associated with Th1 bias and expression of activating Fcγ receptors	Int. J. Hematol			In press
Mori S, Yamanouchi J, Okamoto K, <u>Hato T</u> , Yasukawa M	A novel frameshift mutation leading to inherited type I antithrombin deficiency	Blood Coagul Fibrin	28(2)	189-192	2017
Yamanouchi J, <u>Hato T</u> , 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(20)	3035-3038	2016
Matsubara E, Yamanouchi J, Kitazawa R, Azuma T, Fujiwara H, <u>Hato T</u> , 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
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、 <u>羽藤高明</u>	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標準化部会からの提言」の紹介と解説	日本血栓止血学会誌	27(3)	365-369	2016
松原悦子、山之内純、 <u>羽藤高明</u> 、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(7)	869-872	2016
Yamashita K, Yagi H, Hayakawa M, Abe T, Hayata Y, Yamaguchi N, Sugimoto M, Fujimura Y, <u>Matsumoto M</u> , Taniguchi S.	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
Miyata T, Uchida Y, Yoshida Y, Kato H, <u>Matsumoto M</u> , Kokame K, Fujimura Y, Nangaku M.	No association between dysplasminogenemia with p.A1a620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome.	Int J Hematol.	104	223-227	2016

Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Nishio K, Abe T, Murata M, Ueda Y, Fujimura Y, <u>Matsumoto M</u> , 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
Tsujii N, Shiraishi I, MD, Kokame K, Shima M, MD, Fujimura Y, MD, Takahashi Y, <u>Matsumoto M</u> .	Severe hemolysis and pulmonary hypertension in a neonate with Upshaw-Schulman syndrome.	Pediatrics	138	e20161565	2016
Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, <u>Matsumoto M</u> , 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	2016
<u>Wada H</u> , 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
<u>Wada H</u> , Matsumoto T, Fujimoto N, Imai H, Suzuki K, Katayama N	Shock, acute disseminated intravascular coagulation, and microvascular thrombosis: is 'shock liver' the unrecognized provocateur of ischemic limb necrosis: comment.	J Thromb Haemost	14	2315-6	2016
<u>Wada H</u> , 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
Yamaguchi T, <u>Wada H</u> , 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	560-6	2016

Ikejiri M, <u>Wada H</u> , 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		(in press)	2016
Ikejiri M, <u>Wada H</u> , 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.		(in press)	2016
Ikejiri M, <u>Wada H</u> , 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
Habe K, <u>Wada H</u> , 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.		(in press)	2016
Habe K, <u>Wada H</u> , 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
Aota T, <u>Wada H</u> , 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	80-4	2016
Aota T, <u>Wada H</u> , Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K,	An Evaluation of the Modified Diagnostic	Clin Appl Thromb		(in press)	2016

Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Asakura H, Okamoto K, Katayama N.	Criteria for DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis.	Hemost.			
Aota T, <u>Wada H</u> , 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.		(in press)	2016
Aota T, <u>Wada H</u> , 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	173-9	2016
<u>Toshiyuki Miyata</u> , Yumiko Uchida, Yoko Yoshida, Hideki Kato, <u>Masanori Matsumoto</u> , <u>Koichi Kokame</u> , Yoshihiro Fujimura, and Masaomi Nangaku	No association between dysplasminogenemia with p.Ala620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome	Int. J. Hematol.	104 (2)	223-227	2016
<u>Koichi Kokame</u>	Subsequent Response of VWF and ADAMTS13 to Aortic Valve Replacement	J. Atheroscler. Thromb.	23 (10)	1141-1143	2016
Nobuyuki Tsujii, Isao Shiraishi, <u>Koichi Kokame</u> , Midori Shima, Yoshihiro Fujimura, Yukihiro Takahashi, Masanori Matsumoto	Severe hemolysis and pulmonary hypertension in a neonate with Upshaw-Schulman syndrome	Pediatrics	138 (6)	e20161565	2016
Takuma Maeda, Katsura Nakagawa, Kuniko Murata, Yoshiaki Kanaumi, Shu Seguchi, Shiori Kawamura, Mayumi Kodama, Takeshi Kawai, Isami Kakutani, Yoshihiko Ohnishi, <u>Koichi Kokame</u> , Hitoshi Okazaki, and Shigeki Miyata	Identifying patients at high risk of heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis with a platelet activation assay using flow cytometry	Thromb. Haemost.	117 (1)	127-138	2017
堀内久徳, <u>松本雅則</u> , <u>小亀浩市</u>	循環器疾患随伴後天性フォンウィルブランド症候群の臨床的インパクト	日本血栓止血学会誌	27 (3)	316-321	2016
秋山正志, <u>小亀浩市</u>	腸内細菌代謝産物TMAOは血小板の反応性亢進と血栓症リスクを増強する	日本血栓止血学会誌	27 (3)	384	2016

Yoshida Y, Kato H and <u>Nangaku M.</u>	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	Renal Replacement Therapy.			In press
Kato H, <u>Nangaku M.</u> , et al.	Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan.	Clin Exp Nephrol.	20	536-43.	2016
Kato H, <u>Nangaku M.</u> , et al.	Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan.	Pediatr Int.	58	549-55.	2016
Miyata T, <u>Nangaku M.</u> et al.	No association between dysplasminogenemia with p.Ala620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome.	Int J Hematol.	104	223-7.	2016
加藤秀樹, 菅原有佳, <u>南学正臣</u>	次世代シーケンサーを用いた非典型溶血性尿毒症症候群の遺伝子診断	血栓止血学会誌	28	33-40	2017
<u>津田博子</u>	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
<u>津田博子</u>	静脈血栓塞栓症の先天性要因の人種差。	医学のあゆみ	25 (7)	759-35	2016
池田正孝、 <u>津田博子</u>	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)。	日本血栓止血学会誌	27 (4)	479-480	2016
Inoue H, Terachi SI, Uchiumi T, Sato T, Urata M, Ishimura M, Koga Y, Hotta T, Hara T, Kang D, <u>Ohga S.</u>	The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations of the protein C gene.	Pediatr Blood Cancer	in press		2017
Ochiai M, Matsushita Y, Inoue H, Kusuda T, Kang D, Ichihara K, Nakashima N, Ihara K, <u>Ohga S.</u> , 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	23;11 (8)	e0161439	2016
Ichiyama M, <u>Ohga S.</u> , 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	79 (1-1)	81-86	2016

Ichiyama M, <u>Ohga S</u> , 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	38(2)	253-256	2016
村田萌、 <u>小嶋哲人</u>	あらたな血栓性素因：アンチトロンビンレジスタンス	医学のあゆみ	257(7)	753-757	2016
Nakamura Y, Ando Y, Takagi Y, Murata M, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Takagi A, Matsushita T, Shima M, <u>Kojima T</u> .:	Distinct X chromosomal rearrangements in four haemophilia B patients with entire F9 deletion.	Haemophilia	22(3)		2016
Kozuka T, Tamura S, Kawamura N, Nakata Y, Hasebe R, Makiyama A, Takagi Y, Murata M, Mizutani N, Takagi A, <u>Kojima T</u>	Progestin isoforms provide different levels of protein S expression in HepG2 cells.	Thromb Res.	145	40-45	2016
Takagi Y, Murata M, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Tamura S, Takagi A, Matsushita T, Saito H, <u>Kojima T</u>	Missense mutations in the gene encoding prothrombin corresponding to Arg596 cause antithrombin resistance and thrombomodulin resistance.	Thromb Haemost.	116(6)	1022-1031	2016
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, <u>Kojima T</u> , Maehara Y, Kuniyoshi Y.	Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics.	Hepatol Res.	in press		2017
Miljic P, Gvozdenc M, Takagi Y, Takagi A, Pruner I, Dragojevic M, Tomic B, Bodrozic J, <u>Kojima T</u> , 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.	in press		2017
<u>Miyata T</u> , Uchida Y, Yoshida Y, Kato H, Matsumoto M, Kokame K, Fujimura Y, Nangaku M	<u>No association between dysplasminogenemia with p.Ala620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome.</u>	Int J Hematol	104(2)	223-227	2016
<u>Miyata T</u> , Maruyama K, Banno F, Neki R	Thrombophilia in East Asian countries: are	Thromb J	14 (Suppl	25	2016

	there any genetic differences in these countries? Review		1)		
根木玲子、宮田敏行	不育症と先天性血栓性素因	日本血栓止血学会誌	27(3)	339-348	2016
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	2017
Taniguchi F, <u>Morishita E</u> , 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
Sekiya A, Taniguchi F, Yamaguchi D, Kamijima S, Kaneko S, Katsu S, Hanamura M, Takata M, Nakano H, Asakura H, Ohtake S, <u>Morishita E</u>	Causative genetic mutations for antithrombin deficiency and their clinical background among Japanese patients.	Int J Hematol	105(3)	287-294	2017
Sekiya A, Hayashi T, Kadohira Y, Shibayama M, Tsuda T, Jin X, Nomoto H, Asakura H, Wada T, Ohtake S, <u>Morishita E</u>	Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy. Clinical and Applied	Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.	DOI: 10	1177	2016
Kadohira Y, Matsuura E, Hayashi T, <u>Morishita E</u> , 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
<u>Kobayashi T</u> , Sugiura K, Ojima T	Risks of thromboembolism associated with hormone contraceptives in Japanese compared with Western women	J Obstet Gynaecol Res		doi:10.1111/jog.13304	2017
Oda T, Itoh H, Kawai K, Oda-Kishimoto A, <u>Kobayashi T</u> , 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	22(5)	e478-481	2016

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
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
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
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
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
小林隆夫	肺血栓塞栓症を防ぐ	周産期医学	46(3)	317-322	2016
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
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
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 - Chain Function in NOD Background Mice Lacking Adaptive Immunity.	J Immunol	195(4)	1883-1890	2015
Noguchi K, Morishima Y, Takahashi S, Ishihara H, Shibano T, 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
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
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
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
村田満	血栓症研究のブレイクスルー	International Review of Thrombosis	10(2)	24	2015

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
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	369-375	2015
富山佳昭	血小板減少の分子機構	Thrombosis Medicine	5	34-40	2015
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
Kuwana M.	What do we learn from immunomodulation in patients with immune thrombocytopenia?	Semin. Hematol.			In press
桑名正隆	免疫性血小板減少症の免疫病態	臨床免疫・アレルギー科	63(6)	616-621	2015
桑名正隆	H.pyloriと特発性血小板減少性紫斑病	小児科臨床	68(10)	1845-1851	2015
西本哲也、桑名正隆	免疫性血小板減少症の病態評価に有用な制御性T細胞欠損マウス	日本血栓止血学会誌	26(6)	605-610	2015
Yamanouchi J, 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
Mori S, Yamanouchi J, Okamoto K, Hato T, Yasukawa M	A novel frameshift mutation leading to inherited type I antithrombin deficiency	Blood Coagul Fibrin			In press
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
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

<u>羽藤高明</u>	第9回日本血栓止血学会標準化委員会シンポジウム血小板部会報告	日本血栓止血学会誌	26	470-471	2015
Ogawa Y, <u>Matsumoto M</u> , Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, <u>Fujimura Y</u>	A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver.	Transfus Med and Hemotherapy	42	59-63	2015
Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, <u>Matsumoto M</u> , Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, <u>Fujimura Y</u>	The STEC-HUS followed by acute encephalopathy in a young girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange.	Clinical Case Reports	3	208-212	2015
Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, <u>Matsumoto M</u> , <u>Miyata T</u> , <u>Fujimura Y</u> , Hattori M	Autoimmune-type atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab as first-line therapy	Pediatr Int	57	313-317	2015
Kato S, Tanaka M, Isonishi A, <u>Matsumoto M</u> , Samori T, <u>Fujimura Y</u>	A rapid, fully automated and highly sensitive ADAMTS13 gold particle immunoassay using a routine biochemistry analyser.	Br J Haematol	171	655-658	2015
Yoshida Y, <u>Miyata T</u> , <u>Matsumoto M</u> , Shirokuni-Ikejima H, Uchida Y, Oyama Y, Kokubo T, <u>Fujimura Y</u>	A Novel Quantitative Hemolytic Assay Coupled with Restriction Fragment Length Polymorphisms Analysis Enabled Early Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Identified Unique Predisposing Mutations in Japan	PLoS ONE	10	e0124655	2015
Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheiflinger F, <u>Matsumoto M</u> , <u>Fujimura Y</u>	Poor-responder to plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor	Transfusion	55	2321-2330	2015

	boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma.				
Nishigori N, <u>Matsumoto M</u> , Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Ko S, <u>Fujimura Y</u> , Nakajima Y	von Willebrand Factor-Rich Platelet Thrombi in the Liver Cause Sinusoidal Obstruction Syndrome following Oxaliplatin-Based Chemotherapy.	PLoS One	10	e0143136	2015
Kamimoto Y, <u>Wada H</u> , Ikejiri M, Nakatani K, Sugiyama T, Osato K, Murabayashi N, Yamada N, Matsumoto T, Ohishi K, Ishikawa H, Tomimoto H, Ito M, Ikeda T	High frequency of decreased antithrombin level in pregnant women with thrombosis.	Int J Hematol	102	253-258	2015
Takahashi N, Usui M, Naitoh K, <u>Wada H</u> , Matsuji T, Kobayashi T, Matsumoto T, Uemoto S, Isaji S	Elevated Soluble Platelet Glycoprotein VI Levels in Patients After Living Donor Liver Transplantation.	Clin Appl Thromb Hemost			2015
Habe K, <u>Wada H</u> , 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		[Epub ahead of print]	2016
Yu Mi Oh, Hyung Bae Park, Jae Hun Shin, Ji Eun Lee, Ha Young Park, Dhong Hyo Kho, Jun Sung Lee, Heonsik Choi, Tomohiko Okuda, <u>Koichi Kokame</u> , <u>Toshiyuki Miyata</u> , In-Hoo Kim, Seung Hoon Lee, Ronald Schwartz, Kyungho Choi	Ndr1 is a T cell clonal anergy factor negatively regulated by CD28-costimulation and interleukin-2	Nat. Commun.	6	8698	2015
Noritsugu Naito, Toshihide Mizuno, Takashi Nishimura, Satoru Kishimoto, Yoshiaki Takewa, Yuka Eura, <u>Koichi Kokame</u> , <u>Toshiyuki Miyata</u> , Kazuma Date, Akihide Umeki, Masahiko Ando, Minoru Ono, Eisuke	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			

Tatsumi					
Xinping Fan, Johanna A. Kremer Hovinga, Hiroko Shirovani-Ikejima, Yuka Eura, Hidenori Hirai, Shigenori Honda, <u>Koichi Kokame</u> , 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.			
Thuong Manh Le, Koji Hashida, Hieu Minh Ta, Mika Takarada-Iemata, <u>Koichi Kokame</u> , Yasuko Kitao, Osamu Hori	Deletion of Herpud1 enhances heme oxygenase-1 expression in a mouse model of Parkinson's disease	Parkinsons. Dis.			
<u>小亀浩市</u>	ADAMTS13	新・血栓止血血管学	血管と血小板	197-203	2015
樋口(江浦)由佳, <u>小亀浩市</u>	フィブリン線維を架橋することで強固なフィブリン塊を形成して止血を誘導する合成ポリマー	日本血栓止血学会誌	26 (4)	483	2015
丸山慶子, <u>小亀浩市</u>	ヘモグロビンはGP1b を介して血小板の活性化とアポトーシスを誘導する	日本血栓止血学会誌	26 (5)	692	2015
樋口(江浦)由佳, <u>小亀浩市</u>	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			
Yoshikawa Y, Kitayama J, Ishikawa H, Nakamura A, Taniguchi F, <u>Morishita E</u> , Ago T, Nakane H, Kitazono T	Fulminant bilateral cerebral infarction caused by paradoxical embolism in a patient with protein S Ala525Val substitution	Neurology and Clinical Neuroscience	3(3)	105-107	2015
<u>Sekiya A</u> , <u>Morishita E</u> , Maruyama K, Torishima H, Ohtake S	Fluvastatin upregulates the expression of tissue factor pathway inhibitor in human umbilical vein endothelial cells	J Atheroscler Thromb	22(7)	660-668	2015
Taniguchi F, <u>Morishita E</u> , <u>Sekiya A</u> , Yamaguchi D, Nomoto H, Kobayashi E, Takata M, Kosugi I, Takeuchi N, Asakura H, Ohtake S	Late onset thrombosis in two Japanese patients with compound heterozygote protein S deficiency	Thromb Res	135(6)	1221-1223	2015
Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Mizuno S, Onizuka M,	A donor thrombomodulin gene variation predicts graft-versus-host	Int J Hematol	102(4)	460-470	2015

Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Koderu Y, Doki N, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Ohtake S, <u>Morishita E</u>	disease development and mortality after bone marrow transplantation				
Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, <u>Morishita E</u> , Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura JI, Kanakura Y	Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review	Int J Hematol		Feb 8. [Epub ahead of print]	2016
Nakamura Y, Murata M, Takagi Y, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Takagi A, Kitazawa JI, Shima M, <u>Kojima T</u>	SVA retrotransposition in exon 6 of the coagulation factor IX gene causing severe hemophilia B.	Int J Hematol.	102(1)	134-139	2015
Nakamura Y, Ando Y, Takagi Y, Murata M, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Takagi A, Matsushita T, Shima M, <u>Kojima T</u> .	Distinct X chromosomal rearrangements in four haemophilia B patients with entire F9 deletion.	Haemophilia .			2015
小嶋哲人、高木明、村田萌、高木夕希	アンチトロンピンレジスタンス 新しい遺伝性血栓性素因	臨床血液	56(6)	632-637	2015
Tashima Y, Banno F, Akiyama M, <u>Miyata T</u>	Influence of ADAMTS13 deficiency on venous thrombosis in mice	Thromb Haemost	114(1)	206-207	2015
Maruyama K, Akiyama M, <u>Kokame K</u> , <u>Sekiya A</u> , <u>Morishita E</u> , <u>Miyata T</u>	ELISA-based detection system for protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism	PLoS ONE	10(7)	e0133196	2015
<u>Miyata T</u> , Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, <u>Fujimura Y</u>	Atypical haemolytic uremic syndrome in a Japanese patient with DGKE genetic mutations	Thromb Haemost	114(4)	862-863	2015
Banno F, Kita T, Fernández JA, Yanamoto H, Tashima Y, <u>Kokame K</u> , Griffin JH, <u>Miyata T</u>	Exacerbated venous thromboembolism in mice carrying protein S K196E mutation	Blood	126 (19)	2247-2253	2015
<u>Sugiura K</u> , <u>Kobayashi T</u> , <u>Ojima T</u>	Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women	Thromb Res	137	11-16	2016
<u>Sugiura K</u> ,	Thromboembolism as the	Thromb Res	136	1110-	2015

<u>Kobayashi T, Ojima T</u>	adverse event of combined oral contraceptives in Japan			1115	
Murakami M, <u>Kobayashi T</u> , Kubo T, Hata T, Takeda S, Masuzaki H	Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology	J Obstet Gynaecol Res	41(8)	1161-1168	2015
Makino S, Takeda S, <u>Kobayashi T</u> , Murakami M, Kubo T, Hata T, Masuzaki H	National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: Investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology	J Obstet Gynaecol Res	41(8)	1155-1160	2015
Sakon M, Maehara Y, <u>Kobayashi T</u> , Kobayashi H, Shimazui T, Seo N, Crawford B, Miyoshi I	Economic burden of venous thromboembolism in patients undergoing major abdominal surgery	Value in Health Regional Issues	6C	73-79	2015
<u>小林隆夫</u> <u>杉浦和子</u>	女性ホルモン剤と血栓症	日本産婦人科・新生児血液学会誌	25(2)	43-58	2016
<u>杉浦和子</u> <u>小林隆夫</u>	わが国における女性ホルモン剤使用に起因する血栓塞栓症の実態	Thrombosis Medicine	5(4)	342-347	2015
<u>小林隆夫</u>	周産期の電話相談~テレフオントリアージ. 産科編 妊婦12週から36週まで. 静脈瘤ができたのですが	周産期医学	45(11)	1551-1552	2015
<u>小林隆夫</u> <u>杉浦和子</u>	女性ホルモン剤の安全な処方と血栓症への対策	産婦人科の実際臨時増刊号	64(11)	1402-1410	2015
<u>小林隆夫</u> <u>杉浦和子</u>	経口避妊薬と血栓症 - 海外における報告を中心に -	Thrombosis Medicine	5(3)	255-260	2015
<u>小林隆夫</u> <u>杉浦和子</u>	OC・LEP製剤と血栓症 - 安全処方のために -	日本エンドメトリオージス学会誌	36	90-97	2015
<u>小林隆夫</u> <u>杉浦和子</u>	女性ホルモン剤と血栓症	日本女性医学学会雑誌	22(2)	153-158	2015
<u>小林隆夫</u>	経口避妊薬と活性化プロ	Thrombosis	5(2)	171-175	2015

杉浦和子	テインC抵抗	Medicine			
小林隆夫	静脈血栓塞栓症. 特集 高齢妊娠を知る	産婦人科の実際	64(4)	527-534	2015
小林隆夫 杉浦和子	日本人に多い先天性凝固阻止因子欠乏症について教えてください. 特集 /OC・LEPの静脈血栓塞栓症リスクQ&A	産科と婦人科	82(4)	361-370	2015
小林隆夫	経口避妊薬と活性化プロテインC凝固制御系	Thrombosis Medicine	5(1)	73-77	2015
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(8)	934-947	2014
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
Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N	Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial.	JAMA	312(23)	2510-2520	2014
Kamoshita M, Matsumoto Y, Nishimura K, Katono Y, Murata M, Ozawa Y, Shimmura S, Tsubota K	Wickerhamomyces anomalus fungal keratitis responds to topical treatment with antifungal micafungin.	Journal of Infection and Chemotherapy	21(2)	141-143	2015
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
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
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
Kawaguchi K, Matsubara K,	Factors predictive of neonatal	Int J Hematol	99	570-576	2014

<u>Takafuta T</u> , Shinzato I, Tanaka Y, Iwata A, Nigami H, Takeuchi Y, Fukaya T	thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia.				
<u>Kuwana M</u> , Okazaki Y, and Ikeda Y	Detection of circulating B cells producing anti-GPIb autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia.	PLoS One	9(1)	e86943.	2014
<u>Kuwana M</u>	Dysregulated negative immune regulators in immune thrombocytopenia.	ISBT Sci. Ser	9	217-222	2014
Nishimoto T, Numajiri M, Nakazaki H, Okazaki Y, and <u>Kuwana M</u> .	Induction of immune tolerance to platelet antigen by short-term thrombopoietin treatment in a mouse model of immune thrombocytopenia.	Int. J. Hematol	100 (4)	341-344	2014
Yamanouchi J, <u>Hato T</u> , 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
Yamanouchi J, <u>Hato T</u> , Niiya T, Azuma T, Yasukawa M	Severe immune thrombocytopenia secondary to Waldenström's macroglobulinemia with anti-GPIb/IX monoclonal IgM antibody	Ann Hematol	93	711-712	2014
Yamanouchi J, Azuma T, Yakushijin Y, <u>Hato T</u> , 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
<u>羽藤高明</u>	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
Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, <u>Matsumoto M</u> , Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, <u>Fujimura Y</u> .	The STEC-HUS followed by acute encephalopathy in a young girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange.	Clinical Case Reports			2015

Ogawa Y, <u>Matsumoto M</u> , Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, <u>Fujimura Y</u> .	A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver.	Transfusion Med and Hematol	42	59-63	2015
Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, <u>Matsumoto M</u> , <u>Fujimura Y</u> , <u>Ikejiri M</u> , <u>Wada H</u> , <u>Miyata T</u> .	Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: Concentration of C3 p.I1157T mutation.	Int J Hematol	100	437-442	2014
Muroi C, Fujioka M, Mishima K, Irie K, <u>Fujimura Y</u> , Nakano T, Fandino J, Keller E, Iwasaki K, Fujiwara M.	Effect of ADAMTS13 on cerebrovascular microthrombosis and neuronal injury after experimental subarachnoid hemorrhage.	J Thromb Haemost	12	505-514	2014
Sorvillo N, Kaijen PH, <u>Matsumoto M</u> , <u>Fujimura Y</u> , van der Zwaan C, Verbij FC, Pos W, Fijnheer R, Voorberg J, Meijer AB.	Identification of N-linked glycosylation and putative O-fucosylation, C-mannosylation sites in plasma derived ADAMTS13.	J Thromb Haemost	12	670-679	2014
<u>藤村吉博</u> , <u>松本雅則</u> , <u>石西綾美</u> , <u>八木秀男</u> , <u>小亀浩市</u> , <u>宮田敏行</u>	血栓性血小板減少性紫斑病	臨床血液	55	93-104	2014
<u>宮川義隆</u>	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
<u>宮川義隆</u>	特発性血小板減少性紫斑病	内科	114 (2)	209-213	2014
<u>宮川義隆</u>	TTP と非典型 HUS の最新治療	医学のあゆみ	251 (2)	149-156	2014
<u>宮川義隆</u>	血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験	血液内科	69(5)	688-692	2014
<u>宮川義隆</u>	妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド	Thrombosis Medicine	4(4)	388-394	2014
<u>Wada H</u> , <u>Matsumoto T</u> , <u>Yamashita Y</u>	Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines	Journal of Intensive Care	2	15	2014

<u>Wada H</u> , Matsumoto T, Yamashita Y, Hatada T	Disseminated Intravascular Coagulation: Testing and Diagnosis.	Clin Chim Acta	436C	130-134	2014
<u>Wada H</u> , Matsumoto T, Yamashita Y, Hatada T	Is early treatment of DIC beneficial in septic patients?	Crit Care	18	447	2014
<u>Wada H</u> , Okamoto K, Iba T, Kushimoto S, Kawasugi K, Gando S, Madoiwa S, Uchiyama T, Mayumi T, Seki Y, Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee	Addition of recommendations for the use of recombinant human thrombomodulin to the "Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan".	Thromb Res	134	924-925	2014
<u>Wada H</u> , Matsumoto T, Yamashita Y	Natural History of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome.	Semin Thromb Hemost	40	866-873	2014
Aota T, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, <u>Wada H</u>	Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis- associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study: comment	J Thromb Haemost			2015
Ota S, <u>Wada H</u> , Mastuda A, Ogiwara Y, Yamada N, Nakamura M, Ito M	Anti-Xa activity in VTE patients treated with fondaparinux.	Clin Chim Acta	442	22-23	2015
<u>Wada H</u> , Aota T, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N	Antithrombin or thrombomodulin administration in severe pneumonia patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation: comment on two papers.	J Thromb Haemost			2015
Yamashita Y, Naitoh K, <u>Wada H</u> , Ikejiri M, Matsumoto T, Ohishi K, Hosaka Y, Nishikawa M, Katayama N	Elevated plasma levels of soluble platelet glycoprotein VI (GPVI) in patients with thrombotic microangiopathy.	Thromb Res	133	440-444	2014
Yamashita Y, <u>Wada H</u> , Nomura H, Mizuno T, Saito K, Yamada N, Asanuma K, Usui M,	Elevated Fibrin- related Markers in Patients with Malignant Diseases Frequently Associated with Disseminated	Intern Med	53	413-419	2014

Kamimoto Y, Matsumoto T, Ohishi K, Katayama N	Intravascular Coagulation and Venous Thromboembolism.				
Aota T, Naitoh K, <u>Wada H</u> , Yamashita Y, Miyamoto N, Hasegawa M, Wakabayashi H, Yoshida K, Asanuma K, Matsumoto T, Ohishi K, Shimokariya Y, Yamada N, Nishikawa M, Katayama N, Uchida A, Sudo A	Elevated soluble platelet glycoprotein VI is a useful marker for DVT in postoperative patients treated with edoxaban.	Int J Hematol	100	450-456	2014
Masanobu Morioka, <u>Masanori Matsumoto</u> , Makoto Saito, <u>Koichi Kokame</u> , <u>Toshiyuki Miyata</u> , <u>Yoshihiro Fujimura</u>	A first bout of thrombotic thrombocytopenic purpura triggered by herpes simplex infection in a 45-year-old nulliparous female with Upshaw- Schulman syndrome	Blood Transfus	12 (S1)	s153- s155	2014
Hirokazu Tanaka, Chiaki Tenkumo, Nobuhiro Mori, <u>Koichi Kokame</u> , <u>Yoshihiro Fujimura</u> , Toshiyuki Hata	Case of maternal and fetal deaths due to severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) during pregnancy	J Obstet Gynaecol Res	40(1)	247-249	2014
Jacob Larkin, Baosheng Chen, Xiao-Hua Shi, Takuya Mishima, <u>Koichi Kokame</u> , Yaacov Barak, Yoel Sadovsky	NDRG1 deficiency attenuates fetal growth and the intrauterine response to hypoxic injury	Endocrinolo gy	155 (3)	1099- 1106	2014
<u>Reiko Neki</u> , <u>Toshiyuki Miyata</u> , Tomio Fujita, <u>Koichi Kokame</u> , Daisuke Fujita, Shigeyuki Isaka, Tomoaki Ikeda, Jun Yoshimatsu	Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes	Thromb Res	133 (5)	914-918	2014
<u>樋口(江浦)由佳</u> , <u>小亀浩市</u> , <u>宮田敏行</u>	ターゲット領域の異常を見 逃さないゲノム定量 PCR 法 の確立	日本血栓止 血学会誌	25(5)	615-618	2014
<u>小亀浩市</u>	TTP の分子診断	日本血栓止 血学会誌	25(6)	689-696	2014
<u>小亀浩市</u>	血栓性血小板減少性紫斑病	血液フロン ティア	25(1)	51-57	2015
Kato I, Takagi Y, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, Matsushita T,	A complex genomic abnormality found in a patient with antithrombin deficiency	Int J Hematol	100	200-205	2014

Nakashima T, <u>Kojima T</u>	and autoimmune disease-like symptoms.				
高木夕希, <u>小嶋哲人</u>	新規血栓性素因アンチトロンピン抵抗性の発見と今後の展望	日本臨牀	72(7)	1320-1324	2014
<u>小嶋哲人</u>	徹底ガイド DIC のすべて 2014-15 (丸藤哲編) ヘパリン類似物質	救急・集中治療	26 (5-6)	887-892	2014
Takagi Y, Kato I, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, <u>Kojima T</u>	Antithrombin-resistant prothrombin Yukuhashi mutation also causes thrombomodulin resistance in fibrinogen clotting but not in protein C activation.	Thromb Res	134 (4)	914-917	2014
<u>小嶋哲人</u>	新たな血栓性素因：アンチトロンピンレジスタンス	日本検査血液学会雑誌	15(3)	289-296	2014
Eura Y, <u>Kokame K</u> , <u>Takafuta T</u> , Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, <u>Matsumoto M</u> , <u>Fujimura Y</u> , <u>Miyata T</u>	Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome	Mol Genet Genomic Med	2(3)	240-244	2014
Mitsuguro M, Okamoto A, Shironouchi Y, Sano M, Miyata S, <u>Neki R</u> , Araki T, Hamamoto T, Yoshimatsu J, <u>Miyata T</u>	Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin	Int J Hematol	Nov 23. [Epub ahead of print]		2014
<u>宮田敏行</u> , <u>丸山慶子</u>	日本人における先天性血栓性素因 -欧米との比較 -	臨床血液	55(8)	908-916	2014
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	日本人に多い先天性凝固阻止因子欠乏症について教えてください。特集/OC・LEPの静脈血栓塞栓症リスクQ&A	産科と婦人科	84(4)		2015
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	経口避妊薬と活性化プロテインC凝固制御系	Thrombosis Medicine	5(1)		2015
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	女性ホルモン剤と血栓症の歴史	Thrombosis Medicine	4(4)	69-73	2014
<u>小林隆夫</u>	検査値のみかた D ダイマ	最新女性医療	1(1)	52-53	2014
<u>小林隆夫</u>	出血性疾患・血栓性疾患の妊娠・分娩管理	臨床血液	55(8)	925-933	2014

小林隆夫	わが国における静脈血栓塞栓症の最近の動向	産科と婦人科	81(8)	933-938	2014
小林隆夫	癌関連血栓症患者の血栓予防に関するガイドンス(再発血栓症と出血を含む)	International Review of Thrombosis	9(2)	48-51	2014
小林隆夫	静脈血栓塞栓症の予防対策	日本臨牀	72(7)	1303-1308	2014
小林隆夫	特集 管理法はどう変わったか?: 温故知新 産科編 妊婦血栓塞栓症	周産期医学	44(3)	391-395	2014
小林隆夫	低用量ピルによる血栓症リスク	日本医事新報	No4690	60-61	2014
森下英理子	徹底ガイド DIC のすべて 2014-15 基礎病態と治療 - 血管性病変	救急・集中治療	26(5-6)	851-855	2014
森下英理子	徹底ガイド DIC のすべて 2014-15 治療薬 - 抗線溶薬(内科系)	救急・集中治療	26(5-6)	929-934	2014
森下英理子	新しい経口抗凝固薬のモニタリング検査	臨床検査	58(8)	979-986	2014
森下英理子	遺伝子検査	日本臨床	72(7)	1237-1242	2014
林朋恵, 森下英理子	造血幹細胞移植後関連 TMA	日本血栓止血学会誌	25(6)	725-731	2014
Hayashi T, Nakagawa N, Kadohira Y, <u>Morishita E</u> , Asakura H	Rivaroxaban in a patient with disseminated intravascular coagulation associated with an aortic aneurysm: a case report,	Ann Intern Med	161(2)	158-159	2014
Sekiya A, <u>Morishita E</u> , Maruyama K, Torishima H, Ohtake S	Fluvastatin upregulates the expression of tissue factor pathway inhibitor in human umbilical vein endothelial cells.	J Atheroscler Thromb			2015
Yoshikawa Y, Kitayama J, Ishikawa H, Nakamura A, Taniguchi F, <u>Morishita E</u> , Ago T, Nakane H, Kitazono T	Fulminant bilateral cerebral infarction caused by paradoxical embolism in a patient with protein S Ala525Val substitution.	Neurology and Clinical Neuroscience			2015

## <その他（メディア）>

発表者氏名		
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日
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
宮川義隆	中国新聞、「血液の難病「ITP」新診療指針：妊娠・出産 恐れなくて」	2014年 11月4日
宮川義隆	Medical Tribune、「TTPに対するリツキシマブの医師主導治験： 12月26日までに「あと3例」募集」	2014年 11月27日
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