

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

抗リン脂質抗体関連血小板減少症の病態解明と治療指針の構築に関する研究

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渥美達也

平成29(2017)年3月

## 目次

I.	構成員名簿	.....
II.	平成 28 年度総括研究報告書	.....
	抗リン脂質抗体関連血小板減少症の病態解明と治療指針の構築に関する研究	
	研究代表者 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 渥美 達也	
III.	分担研究報告	
	1. 研究分担者 井上 克枝 山梨大学大学院総合研究部医学域臨床検査医学	.....
	2. 研究分担者 森下 英理子 金沢大学医薬保健研究域・病態検査学	.....
	3. 研究分担者 奥 健志 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野	.....
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	.....
V.	研究成果刊行物	.....

抗リン脂質抗体関連血小板減少症の病態解明と治療指針の構築に関する研究			
区分	氏名	所属名	職名
研究代表者	渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野	教授
分担研究者	井上 克枝	山梨大学大学院総合研究部医学域臨床検査医学	教授
	森下 英理子	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科病態検査学	教授
	奥 健志	北海道大学病院内科 II	診療講師
事務局	千田 式子	〒060-8638	
		札幌市北区北 15 条西 7 丁目	
		TEL 011-706-5913	
		FAX 011-706-7710	
		e-mail: chidas@med.hokudai.ac.jp	
経理担当者	亀山 典夫	〒060-8638	
		札幌市北区北 15 条西 7 丁目	
		TEL 011-706-5516	
		FAX 011-706-7873	
		e-mail gaibu@med.hokudai.ac.jp	

## 平成28年度厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

### 総括研究報告書

抗リン脂質抗体関連血小板減少症の病態解明と治療指針の構築に関する研究

研究代表者 渥美達也 北海道大学大学院医学研究科免疫代謝内科学分野 教授

研究分担者 井上克枝 山梨大学大学院総合研究部医学域臨床医学系 教授

研究分担者 森下英理子 金沢大学医薬保健研究域保健学系検査科学専攻 教授

研究分担者 奥健志 北海道大学大学院医学研究科免疫代謝内科学分野 診療講師

#### 研究要旨

抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、すでに特定疾患の対象となっている「抗リン脂質抗体症候群」とは別の疾患で、**2005**年に申請者らが提唱した疾患概念である(**Lupus 14; 499-504, 2005**)。血小板減少症は古くから抗リン脂質抗体と関連すると認識されていたが、その病態は不明である。一方、急性あるいは慢性の血小板減少症を合併する抗リン脂質抗体陽性患者は少なからず存在し、血栓傾向と出血傾向が併存する為、マネジメントが困難である。そこで **2006**年、申請者らの提唱により、このような患者群を「抗リン脂質抗体関連疾患」のひとつ、抗リン脂質抗体関連血小板減少症と定義し研究対象とすることが世界のコンセンサスとなった(**J Thromb Haemost 4; 295-306, 2006**)。

本研究は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の臨床像や病態を明らかにし、その診療ガイドライン作成の基盤をつくることを目的とする。

初年度は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の症例を定義し臨床像を解析した。当学の自己免疫疾患患者のデータベースを元に、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の有無や経過を後ろ向きに検討し病態像を報告した。**2**年目には、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の診療ガイドラインを作成すべく論文検索(システムティックレビュー)を行い、解析を終えて推奨文を作成中である。更に、日本血栓止血学会とも協力し、本邦初の抗リン脂質抗体関連血小板減少症(及び抗リン脂質抗体症候群)のレジストリを作成中である。

抗リン脂質抗体関連血小板減少症についての診療ガイドラインは、現在、世界のどこにも存在しない。申請者は、我が国に**1**万人ほどの患者が存在すると推定しているが、これまで疫学調査もなく、出血・血栓の相反するリスクをもつ本症のマネジメントは困難である。将来的にエビデンスにもとづくガイドラインの樹立に向けて、多施設前向き研究の基盤をつくることができると考えた。

#### A.研究目的

血小板減少症が抗リン脂質抗体と相関することは以前から知られていた。実際、**1980**年代に存在した抗リン脂質抗体症候群の古典的分類基準案には、臨床症状のひとつに血小板減少症があげられていた。しかし、抗リン脂質抗体症候群の本態が「血栓傾向」であることが重要視され、**1999**年の抗リン脂質抗体症候群の新分類基準から血小板減少症は除外された。その結果、抗リン脂質抗体が存在しても血小板減少が存在すれば、その患者は「本態性血小板減少性紫斑病(**ITP**)」と分類せざるを得なくなった。

他方、抗リン脂質抗体陽性の**ITP**患者は、出血リスクだけではなく血栓リスクを併せ持つことが報告され、申請者は**ITP**の疾患概念とは一線を画すべきと考え、「抗リン脂質抗体関連血小板減少症」という

疾患概念を提唱した。この概念は、のちに「抗リン脂質抗体関連疾患」のひとつとしてコンセンサスが得られ、研究対象となった。

申請者は、この疾患を、急性または慢性で、重篤もしくは軽症の血小板減少を示す患者の血中に抗リン脂質抗体が存在するものと定義した。そして、**ITP**の類縁疾患としての出血傾向、さらに持続的に存在する抗リン脂質抗体による血栓傾向の両者に対応したマネジメントをとることが必要で、診療上は非常に重要である。申請者は、多様性のある抗リン脂質抗体の検出法を多く樹立してきた。さらに、北海道大学病院は北海道東北地区でもっとも大きな自己免疫疾患専門診療を展開している施設のひとつである。そのデータベースを使って、抗リン脂質抗体関連血小板減少症に関して、初年度は後ろ向き、そし

て2年目以降の診療ガイドライン作成と前向き研究のための準備を行なった。短期間の本研究ではガイドラインのもとになるエビデンス構築は困難であるが、一般診療医のための抗リン脂質抗体関連血小板減少症診療のてびき案を作成するべく、過去文献のシステマティックレビューを行い解析している。前向き研究のために患者登録レジストリを作成し運用準備をしている。

## B. 研究方法

1. 診療ガイドライン作成: 抗リン脂質抗体関連血小板減少症の診療ガイドラインを作成すべく、想定される代表的治療法についてのシステマティックレビューを行なった。

2. 患者レジストリ作成: レジストリシステムについて、当初予定していた **Research Electronic Data Capture (RedCap™)** を用いず、北海道大学病院臨床研究開発センター協力のもと、**EDC (electronic data capture)** である **North-Net™** を用いることとして、すでにβ版を作成し、現在、運用開始準備をしている。これは日本血栓止血学会抗リン脂質抗体症候群部会や抗リン脂質抗体ワークショップの協力をえて本邦の抗リン脂質抗体関連血小板減少症を含む抗リン脂質抗体関連病態の患者レジストリを作成するものである。これによって、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の疫学的データを得ることと、将来の臨床研究に資するものである。

(倫理面への配慮)

患者検体を使用した実験は当院倫理委員会の承認を得た上でを行い、動物実験は北海道大学動物実験委員会の承認のもと北海道大学大学院医学研究科附属動物実験施設内にて行った。

## C. 研究結果

1. 合計7個の **CQ** が決定された。そのうちシステマティックレビューを行なったのは4個であった。論文スクリーニングを終え、解析を元に現在推奨文を作成しており、**2017年9月**を目処に推奨文を作成し、年度内に日本血栓止血学会のご協力を得てパブリックコメントを得る予定である

2. 前項(B 研究方法)に記載通りである

## D. 考察

原因不明の全身性自己免疫疾患は、代表的な難治性疾患である。抗リン脂質抗体症候群はすでに難

病として研究対象となっているが、抗リン脂質抗体は血栓症や妊娠合併症のみに関連する自己抗体ではないことがわかってきて、注目を集めている。一連の疾患群を「抗リン脂質抗体関連疾患」群とすることが世界のコンセンサスとなったが、とりわけ、申請者自らが提唱した疾患である抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、診療をおこなううえで、難治性血栓傾向と出血傾向の混在する病態として、たいへんマネジメントが難しい。

本研究では、主に 後ろ向きおよび前向きの疫学調査によって、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の臨床的特徴を明らかにする 診療ガイドラインもしくは手引きを作成する ことを重要な2項目として構成される。とりわけ本疾患のガイドラインは国内外に依然として存在しないことから、社会的インパクトは大きい。血栓、出血いずれも生命や身体機能に直結する重篤な病態である。すでに難病として認定されている抗リン脂質抗体症候群の関連疾患として、抗リン脂質抗体関連血小板減少症は厚生労働行政がただちに取り組むべき疾患のひとつと認識する。

## E. 結論

本研究において、抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、すでに特定疾患の対象となっている「抗リン脂質抗体症候群」とは別の疾患で、**2005年**に申請者らが提唱した疾患概念である(**Lupus 14; 499-504, 2005**)。血小板減少症は古くから抗リン脂質抗体と関連すると認識されていたが、その病態は不明である。一方、急性あるいは慢性の血小板減少症を合併する抗リン脂質抗体陽性患者は少なからず存在し、血栓傾向と出血傾向が併存する為、マネジメントが困難である。そこで **2006年**、申請者らの提唱により、このような患者群を「抗リン脂質抗体関連疾患」のひとつ、抗リン脂質抗体関連血小板減少症と定義し研究対象とすることが世界のコンセンサスとなった(**J Thromb Haemost 4; 295-306, 2006**)。

本研究は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の臨床像や病態を明らかにし、その診療ガイドライン作成の基盤をつくることを目的とする。

初年度は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の症例を定義し臨床像を解析した。さらに2年度にはシステマティックレビューを行い、主な治療法に対する文献的考察を行い、解析し、本年度中に診療ガイドラインもしくは簡略版の診療手引きを発表する。さらに、**EDC** システムを構築し、近日中に運用開始となる。

抗リン脂質抗体関連血小板減少症についての診

療ガイドラインは、2015年現在、世界のどこにも存在しない。申請者は、我が国に1万人ほどの患者が存在すると推定しているが、これまで疫学調査もなく、出血・血栓の相反するリスクをもつ本症のマネージメントは困難である。2年目終了時には、プレリミナリーな診療のてびき案の作成が可能であり、将来的にエビデンスにもとづくガイドラインの樹立に向けて、多施設前向き研究の基盤をつくることができると考えた。

## F.健康危険情報

本年度は特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

## G.研究発表

### 1.論文発表

1. **Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Togo O, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. Ann Rheum Dis. in press**
2. Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, **Oku K**, Favas C, Delgado Alves J, Zigon P, Ambrozic A, Tomsic M, Ruiz-Arruza I, Ruiz-Irastorza G, Bertolaccini ML, Norman GL, Shums Z, Arai J, Murashima A, Tebo AE, Gerosa M, Meroni PL, Rodriguez-Pintó I, Cervera R, Swadzba J, Musial J, **Atsumi T**. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study. *Lupus*. in press.
3. **Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic**

**progression. Ann Rheum Dis. 75(1):75-83, 2016.**

4. **Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Autoantibodies against a complement component 1 q subcomponent contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford). 55(8):1403-11, 2016.**
5. **Oku K, Amengual O, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Sakamoto N, Ieko M, Norman GL, Atsumi T. Significance of fully automated tests for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. Thromb Res. 146:1-6, 2016.**
6. **Oku K, Nakamura H, Kono M, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev. 15(10):1001-4, 2016.**

### 2.学会発表

1. **Oku K**, Kanetsuka Y, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, **Atsumi T**. A patient-derived autoimmune IgG monoclonal anticardiolipin antibody that binds to beta 2 glycoprotein I domain I but not to total beta 2 glycoprotein I molecule. The 13th International Workshop on Autoantibodies and Autoimmunity, 11-13 Oct. 2016, Kyoto, Japan
2. **Oku K**, Amengual O, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Morishita E, Ieko M, **Atsumi T**. Practical application of antiphospholipid antibodies profiles in the diagnosis and managements of antiphospholipid syndrome: The modified antiphospholipid score. The 80th American College of Rheumatology Annual Meeting, 13-16 Nov. 2016, Washington, DC, USA
3. **Oku K**, Shibata Y, Batuca J, Amengual O, Kono M, Nakamura H, Hisada R, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, **Atsumi T**. Autoantibodies against high density lipoprotein-associated proteins are related to elevated oxidized low density lipoprotein levels in antiphospholipid syndrome. The 80th American College of Rheumatology Annual Meeting, 13-16 Nov. 2016, Washington, DC, USA

**H.知的財産権の出願・登録状況**  
(予定も含む)

**1. 特許取得**

なし

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

なし



平成28年度厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))  
分担研究報告書

抗リン脂質抗体関連血小板減少症の病態解明と治療指針の構築に関する研究

研究分担者 井上 克枝 山梨大学大学院総合研究部医学域臨床検査医学 教授

### 研究要旨

免疫性血小板減少症と抗リン脂質抗体関連血小板減少症は共に血小板減少が生じるが、後者では出血傾向と血栓症の両方の対策が必要であり、両者の鑑別は重要である。抗リン脂質抗体関連血小板減少症の診断基準の策定が急務であるが、そのためには病態の理解が必須である。同症で生じていると思われる血小板活性化を検出する方法に関する助言を行い、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビンモノクローナル抗体 D231 の血小板活性化に及ぼす影響を検討した。しかし、血小板凝集能検査、T-TAS では、D231 が血小板活性化に与える影響を検出できなかった。今後、別のクローンを検討する。

### A. 研究目的

免疫性血小板減少症と抗リン脂質抗体関連血小板減少症は共に血小板減少が生じるが、後者では出血に加えて血栓症の予防・治療が必要であり、両者の鑑別は重要である。抗リン脂質抗体関連血小板減少症の診断基準の策定が急務であるが、そのためには病態の理解が必須である。抗リン脂質抗体関連血小板減少症は血小板数 5 万/ $\mu$ l 程度で、出血や血栓傾向を来すほどではない状態で、血栓症を発症することが多いが、まれに出血傾向が出現する場合がある。研究代表者らが作製した、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビンモノクローナル抗体 231D は、ADP 惹起血小板凝集を抑制するという予備データが得られ、本抗体が抗リン脂質抗体関連血小板減少症における出血傾向の原因の一つではないかと考えた。

### B. 研究方法

1. 健常人多血小板血漿 (PRP) を用いて、Born の比濁法と流血条件下で生理的な血栓形成能を検討できる Total Thrombus-formation Analysis System (T-TAS) を用いて、血小板凝集あるいは血栓形成における 231D の影響を検討した。

### 2. 倫理面への配慮

本研究は、健常人の血液サンプルを使用する研究

が含まれる。研究の施行にあたっては、患者に十分なインフォームド Consent をおこなうとともに、個人情報等の扱いは十分注意しておこなった。

### C. 研究結果

PRP を用いた実験では、231D が ADP 惹起血小板凝集を抑制するというデータの再現は取れず、T-TAS でも、231D の影響は認められなかった。他のモノクローナル抗体も得られていない。

### D. 考察

ハイブリドーマの継代によりモノクローナル抗体の性質が変化したことが考えられる。サブクローニングしてもう一度検討するのが良いのではないかと考えた。

### E. 結論

本研究において、抗リン脂質抗体の抗リン脂質抗体関連血小板減少症の発症への関与が明らかとなる可能性がある。

### F. 健康危険情報

本年度は、特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

### G. 研究発表

#### 1. 学会発表

1) 井上 克枝 「血栓止血を超えた血小板の

役割」

第 34 回 日本臨床化学会甲信越支部総会 招待  
講演(教育講演) 2016年6月11日(土) 石和温  
泉 ホテル甲斐路

2) 井上克枝 「血小板活性化受容体 CLEC-2  
の血栓止血以外の役割」 第6回血栓止血研究  
会 - Tokyo 招待講演(特別講演) ベルサー  
ル飯田橋ファースト 2016年7月2日(土)

3) 井上克枝 「ヘビが教えてくれた血小板の意  
外な役割」 山梨大学・山梨医科大学同窓会総  
会 招待講演 2016年7月9日(土) 古名屋ホテ  
ル

4) 井上克枝 「血小板活性化受容体 CLEC-2 の  
発見から将来展望まで: 血栓止血を超えた血小  
板の役割」 第3回長崎血液凝固セミナー 招待  
講演(特別講演) 2016年9月29日(木)  
長崎大学医学部 良順会館

5) 井上克枝 血栓止血関連検査の基礎と血小板  
研究の新展開 第11回安曇野シンポジウム  
2016.10.16 安曇野(特別講演)

6) 井上克枝 血小板活性化受容体 CLEC-2 の  
発見から将来展望まで: 血栓止血を超えた血小  
板の役割 第3回長崎血液凝固検査セミナー  
2016.9.29 長崎大学良順会館 (特別講演)

7) 井上克枝 血小板活性化受容体 CLEC-2 の  
血栓止血以外の役割 第6回血栓止血研究会 -  
Tokyo 2016.7.2 ベルサール飯田橋ファースト  
(特別講演)

## 2.論文発表

1) Suzuki-Inoue K. CLEC-2/podoplanin and thromboinflammation. **Blood**. 2017;129: 1896-1898.

2) Kono H, Fujii H, Suzuki-Inoue K, Inoue O, Furuya S, Hirayama K, Akazawa Y, Nakata Y, Sun C, Tsukiji N, Shirai T, Ozaki Y. The platelet-activating receptor C-type lectin receptor-2 plays an essential role in liver regeneration after partial hepatectomy in mice. **J Thromb Haemost**. 2017;15:1-11

3) Furuya F, Ishii T, Tamura S, Takahashi K, Kobayashi H, Ichijo M, Takizawa S, Kaneshige M, Suzuki-Inoue K, Kitamura K. The ligand-bound thyroid hormone receptor in macrophages ameliorates kidney injury via inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B activities. **Sci Rep**. 2017;7:43960.

4) Iwaki T, Nagahashi K, Takano K, Suzuki-Inoue K, Kanayama N, Umemura K, Urano T. Mutation in a highly conserved glycine residue in strand 5B of plasminogen activator inhibitor 1 causes polymerisation. **Thromb Haemost**. 2017 in press

5) Shirai T, Inoue O, Tamura S, Tsukiji N, Sasaki T, Endo H, Satoh K, Osada M, Sato-Uchida H, Fujii H, Ozaki Y, Suzuki-Inoue K. C-type lectin-like receptor 2 promotes hematogenous tumor metastasis and prothrombotic state in tumor-bearing mice. **J Thromb Haemost**. 2017;15:513-525.

6) Suzuki-Inoue K, Osada M, Ozaki Y. Physiologic and pathophysiologic roles of interaction between C-type lectin-like receptor 2 and podoplanin: partners from in utero to adulthood. **J Thromb Haemost**. 2017;15(2):219-229.

7) Ozaki Y, Tamura S, Suzuki-Inoue K. New horizon in platelet function: with special reference to a recently-found molecule, CLEC-2. **Thromb J**. 2016 Oct 4;14(Suppl 1):27.

## H.知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

なし

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

平成28年度厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))  
分担研究報告書

抗リン脂質抗体関連血小板減少症の病態解明と治療指針の構築に関する研究

研究分担者 森下英理子 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授

### 研究要旨

抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、出血傾向と血栓傾向を併せ持っており、臨床においてしばしば対応に苦慮する。したがって、その病態を解明することは临床上極めて重要なことである。本年度は、抗リン脂質抗体症候群(APS)に伴う血小板減少患者の臨床症状、保有する抗リン脂質抗体(aPL)などを後る向きに検討することにより、病態像を明らかにすることを目的とした。

当院血液内科外来通院中の APS 患者 83 例(男性 25 例/女性 58 例、年齢中央値:45.5 歳(12~79 歳)、疾患内訳:原発性 APS;40 例(48%)、二次性 APS;SLE 21 例(25%))を対象とし、その中から、血小板減少症例を抽出した。aPL は、抗カルジオリピン抗体(aCL) IgG および IgM、 $\alpha_2$ GPI 依存性 aCL(aCL/ $\alpha_2$ GPI) IgG、ループスアンチコアグラント、抗  $\alpha_2$ GPI 抗体 IgG および IgM、抗ホスファチジルセリン/プロトロンビン抗体 IgG および IgM を測定した。

血小板減少症例は APS 患者 83 例中 7 例(8.4%)(男性 2 例/女性 5 例)認めており、二次性 APS (SLE)が半数を占めた。APS 患者全体に比べると血小板減少例では年齢中央値(64.0 歳)が 20 歳ほど高かった。血小板数は中央値 5.6 万/ $\mu$ l(2.0 万~9.2 万/ $\mu$ l)と減少の程度は中等度であり、2 万/ $\mu$ l 未満まで低下するような症例は認めなかった。症状はわずかに静脈血栓症の方が多かったが、動脈血栓も静脈血栓もどちらも起こしうるものと思われた。ルーチン検査としての aCL IgG の陽性率は高いが、特異的な aPL は特定できなかった。血小板数は少なくとも、抗血栓治療を実施することは二次予防として有効であり、出血の合併症も認めなかった。

今回の検討は、aPL 陽性の血小板減少患者が血栓症を発症し APS と診断された症例を対象として解析を行った。最終的に血栓症を発症した aPL 関連血小板減少症患者の検査所見などの特徴を見出すことによって、血栓症発症のリスク因子を特定することを試みたが、症例数が少なく、特異的な所見を絞りこむことができなかった。今後、さらに症例数を増やした検討が必要であると思われる。

### A.研究目的

抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、出血傾向と血栓傾向を併せ持っており、臨床においてしばしば対応に苦慮する。したがって、その病態を解明することは临床上極めて重要なことである。今回、抗リン脂質抗体症候群(APS)に伴う血小板減少患者の臨床症状、保有する抗リン脂質抗体(aPL)などを後る向きに検討することにより、病態像を明らかにすることを目的とした。

### B.研究方法

#### 1. 対象

金沢大学附属病院血液内科外来に 2011 年 4 月~2016 年 12 月まで受診した APS 患者 83 例(男性 25 例/女性 58 例、年齢中央値:45.5 歳(12~79 歳)、

疾患内訳:原発性 APS;40 例(48%)、二次性 APS;SLE 21 例(25%)、SLE 以外の膠原病 14 例(17%)、その他 8 例(10%))の中から、血小板減少症例を抽出した。

#### 2. 方法

aPL は、抗カルジオリピン抗体(aCL) IgG (MESUCUP)および IgM、 $\alpha_2$ GPI 依存性 aCL(aCL/ $\alpha_2$ GPI) IgG (ヤマサ)、ループスアンチコアグラント(LA)、抗  $\alpha_2$ GPI 抗体(a  $\alpha_2$ GPI) IgG および IgM、抗ホスファチジルセリン/プロトロンビン抗体(aPS/PT) IgG および IgM を測定した。

#### 3. 倫理面への配慮

本研究は、患者の臨床情報を利用したため、人を

対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し行われた。すべての研究は倫理委員会にはかり、承認後に研究を進めた。また、本研究は、APS 患者の血液サンプルを使用する研究が含まれる。研究の施行にあたっては、患者に十分なインフォームドコンセントをおこなうとともに、個人情報等の扱いは十分注意しておこなった。

### C. 研究結果

血小板減少症例は APS 患者 83 例中 7 例 (8.4%) (男性 2 例 / 女性 5 例) 認めており、二次性 APS(SLE) が半数を占めた。年齢中央値は 64.0 歳 (19 歳 ~ 79 歳)、血小板数は中央値 5.6 万 /  $\mu$ l (2.0 万 ~ 9.2 万 /  $\mu$ l)、臨床症状は深部静脈血栓症 (DVT) が 5 例、脳梗塞が 3 例、心筋梗塞が 1 例 (重複あり) であった。

aCL IgG 陽性例が 6/7 例 (86%) と高率であり、aCL /  $\lambda$ 2GPI IgG (ヤマサ) および LA も 5 例で陽性であった。また、a  $\lambda$ 2GPI IgG、PS/PT IgG 陽性例がそれぞれ 2 例ずつ認められた。

治療は、血小板数に関わらずワルファリンと抗血小板剤の併用が 3 例、抗血小板剤 2 剤併用が 1 例、ワルファリン単独投与が 1 例であり、血栓症の再発および出血の合併症は認めていない。

### D. 考察

APS 患者の中で血小板減少例は約 8% 認め、全体と比べると年齢中央値が 20 歳ほど高かった。血小板減少の程度は中等度であり、2 万 /  $\mu$ l 未満まで低下するような症例は認めなかった。症状はわずかに静脈血栓症の方が多かったが、動脈血栓も静脈血栓もどちらも起こしうることが示された。

ルーチン検査としての aCL IgG の陽性率は高いが、特異的な aPL は特定できなかった。血小板数は少なくとも、抗血栓治療を実施することは二次予防として有効であり、出血の合併症は認めなかった。

今回の検討は、aPL 陽性の血小板減少患者が血栓症を発症し APS と診断された症例を対象として解析を行った。最終的に血栓症を発症した aPL 関連血小板減少症患者の検査所見などの特徴を見出すことによって、血栓症発症のリスク因子を特定することを試みたが、症例数が少なく、特異的な所見を絞りこむことができなかった。症例数を増やして、さらなる検討が必要であると思われる。

### E. 結論

APS 患者中に血小板減少例が約 8% 程度認められ、動脈血栓も静脈血栓もどちらも起こし得ることが

明らかとなった。今後は血小板減少症例をさらに増やし、aPL の特異性などを特定することができれば、診療ガイドライン作成の際に役に立つ可能性が考えられた。

### F. 健康危険情報

本年度は、特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

### G. 研究発表

#### 1. 学会発表

- 1) Mori Saita E, Takata M, Akiyama M, Miyata T, Takagi A, Kojima T, Sekiya A, Taniguchi F: A symptomatic Dysprothrombinemia (Prothrombin Himi) with p.M380T and p.R431H shows severely reduced clotting activity, moderate antithrombin resistance and severe thrombomodulin binding defect. 58<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, 2016.12.3-6, San Diego (USA)
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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: 先天性アンチトロンピン欠乏症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
- 5) 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・ユウカリ, 2016年6月23日, 佐倉
- 6) 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
- 7) 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
  - 8) 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り組み. 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
  - 9) 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
  - 10) 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
  - 11) 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
  - 12) 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, 2017 年 9 月 21 日~23 日, 横浜
  - 13) 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
  - 14) 森下英理子: 先天性血栓性素因(シンポジスト). 第 78 回日本血液学会, 横浜パシフィコ, 2016 年 10 月 14 日, 横浜
  - 15) 本木由香里, 吉田美香, 關谷暁子, 原和冴, 家子正裕, 森下英理子, 野島順三: 日本における抗リン脂質抗体 ELISA の標準化に向けて-第 3 報-, 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, 東京
  - 16) 森下英理子: 基礎から学ぶ血液凝固異常症. 血液凝固セミナー, 日本医科大学, 2017 年 2 月 20 日, 東京
  - 17) 森下英理子: 症例から学ぶ血液異常症. 第 5 回瀬戸内血液疾患セミナー, 倉敷国際ホテル, 2017 年 3 月 24 日, 倉敷
- ## 2.論文発表
- 1) Taniguchi F, Mori shita E, Sekiya A, Nomoto H, Kat s S, Kaneko S, A skura H, Ohtake S. Gene analy s of s ca s of congenital protein S deficiency and functional analy s of protein S mutation s(A139V, C449F, R451Q, C475F, A525V and D599Tf s er13). *Thromb Re s* 151: 8-16, 2017
  - 2) Sekiya A, Taniguchi F, Yamaguchi D, Kamijima S, Kaneko S, Kat s S, Hanamura M, Takata M, Nakano H, A skura H, Ohtake S, Mori shita E. Cau sative genetic mutation s for antithrombin deficiency and their clinical background among Japane s patient s *Int J Hematol.* 105(3): 287-294, 2017
  - 3) Sekiya A, Haya shi T, Kadohira Y, Shibayama M, T suda T, Jin X, Nomoto H, A skura H, Wada T, Ohtake S, Mori shita E. Thrombo s prediction ba sed on reference range s of coagulation-related marker sin different s age s of pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemo s*. 2016. doi: 10.1177/ 1076029616673732
  - 4) Kagami K, Yamazaki R, Minami T, Okumura N, Mori shita E, Fujiwara H. Familial di screpancy of clinical outcome sa s sociated with fibrinogen Dorfen: A ca s of huge genital hematoma after epi sotomy. *J Ob s et Gynaecol Re s* 42(6):

- 722-725, 2016
- 5) Miya さ N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Mori しta E, U しki K, Morita Y, Ni しwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Ima しuku S, Urabe A, Shichi しima T, Ni しimura J, Kanakura Y. Pregnancy outcome s of patient s with paroxy しmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japane し experience and updated review. Int J Hematol. 103(6): 703-12, 2016
  - 6) Kadohira Y, Mat しura E, Haya しi T, Mori しta E, Nakao S, A しkura H. A ca し of aortic aneurys し-a しssociated DIC that re しponded well to a しwitch from warfarin to rivaroxaban. Int Med. In pre しss 2017
  - 7) 本木由香里, 野島 順三, 吉田美香, 關谷暁子, 原和<sup>や</sup>, 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
  - 8) 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
  - 9) 森下英理子:先天性素因の検査 アンチトロンピン, プロテインC, プロテインS. 臨床検査 60(2):158-165, 2016
  - 10) 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
  - 11) 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
  - 12) 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, 小澤敬也, 中尾眞二, 松村到編, 南江堂, 東京, 242-247, 2017
  - 13) 森下英理子, 永井信夫, 家子正裕:2015 Hot Topic s 線溶分野, 日本血栓止血学会誌 27(1):99-102, 2016
  - 14) 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 (1):22-26, 2017
  - 15) 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)

- 16) 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)

## H.知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

平成28年度厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))  
分担研究報告書

抗リン脂質抗体関連血小板減少症の病態解明と治療指針の構築に関する研究

研究分担者 奥健志 北海道大学大学院医学研究科免疫代謝内科学分野 診療講師

研究要旨

本研究は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の臨床像や病態を明らかにし、その診療ガイドライン作成の基盤をつくることを目的とする。

初年度は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の症例を定義し臨床像を解析した。当学では約20年にわたる自己免疫疾患患者のデータベースがあり、同データベースには抗リン脂質抗体の詳細なプロフィールがすでに存在している。それをを用いて抗リン脂質抗体症候群における血小板減少症の有無や経過を後ろ向きに検討した。

2年目は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の治療に関する過去文献を検索し(システマティックレビュー)それを元に診療ガイドラインを作成中である。また、日本血栓止血学会抗リン脂質抗体部会とも協力し、本邦に全国規模の抗リン脂質抗体関連血小板減少症患者の前向きコホートを確立すべく、electric data capture(EDC)の作成を行い、来月より運用開始される。

A.研究目的

抗リン脂質抗体関連血小板減少症は血小板減少症による出血傾向、抗リン脂質抗体の存在による血栓傾向の相反する両作用を有する病態である。その分類基準は本研究の渥美主任研究員が提唱したが、本研究においては世界初の診療ガイドライン作成を目的としている。そのうち、報告者の分担研究においては、1年目には当院に既にあるデータベースを用いて後ろ向きに抗リン脂質抗体症候群に伴う血小板減少症を有する患者の病態像を解析した。

本年は診療ガイドライン作成目的にシステマティックレビューを行い、また、将来の臨床研究に資するため、そして疫学的データを得るために前向きコホートを確立すべく electric data capture(EDC)を作成する

B.研究方法

1.システマティックレビュー

A)対象・目的

抗リン脂質抗体関連血小板減少症の診療ガイドラインを作成すべく、想定される代表的治療法についてのシステマティックレビューを行なった。

B)方法

パネル会議で提出された clinical question を元に、のkokran日本支部(国立成育医療センター内)の協力のもと、PubMed, EMBASE, CENTRAL の代表的な3データベースより文献を抽出し、CQ に対してそれぞれ2名の研究者によってシステマティックレビューを行なった。

C)研究結果・結論

合計7個の CQ が決定された。そのうちシステマティックレビューを行なったのは4個であった。論文スクリーニングを終え、解析を元に現在推奨文を作成しており、2017年9月を目処に推奨文を作成し、年度内に日本血栓止血学会のご協力を得てパブリックコメントを得る予定である。

2.前向き研究

レジストリシステムについて、当初予定していた Research Electronic Data Capture(RedCap™)を用いず、北海道大学病院臨床研究開発センター協力のもと、EDC(electronic data capture)である North-Net™ を用いることとして、すでに版を作成し、現在、運用開始準備をしている。これは日本血栓止血学会抗リン脂質抗体症候群部会や抗リン脂質抗体ワークショップの協力をえて本邦の抗リン脂質抗体関連血小板減少症を含む抗リン脂質抗体関連病態の患者レジストリを作成するものである。これによって、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の疫学的データを得ることと、将来の臨床研究に資するものである。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者の臨床情報を利用する。したがって、本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針遵守し行われた。

すべての研究はいずれかの倫理委員会にはかり、承認後に研究を進めた。また、本研究は、APS 患者

および膠原病患者の血液サンプルを使用する研究が含まれる。研究の施行にあたっては、患者に十分なインフォームドコンセントをおこなうとともに、個人情報等の扱いは十分注意しておこなった。

#### F.健康危険情報

本年度は特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

#### G.研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Autoantibodies against a complement component 1 q subcomponent contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 55(8):1403-11, 2016.
- 2) Oku K, Amengual O, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Sakamoto N, Ieko M, Norman GL, Atsumi T. Significance of fully automated tests for the diagnosis of

antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 146:1-6, 2016.

- 3) Oku K, Nakamura H, Kono M, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 15(10):1001-4, 2016.

##### 2. 学会発表

#### H.知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

- |           |    |
|-----------|----|
| 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（平成 28 年度）

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Togo O, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T.	Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial.	Ann Rheum Dis.			in press
2	Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, <u>Oku K</u> , Favas C, Delgado Alves J, Žigon P, Ambrožič A, Tomšič M, Ruiz-Arruza I, Ruiz-Irastorza G, Bertolaccini ML, Norman GL, Shums Z, Arai J, Murashima A, Tebo AE, Gerosa M, Meroni PL, Rodriguez-Pintó I, Cervera R, Swadzba J, Musial J, <u>Atsumi T</u>	Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study.	Lupus			in press
3	<u>Atsumi T</u> , Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T.	The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression.	Ann Rheum Dis.	75	75-83	2016
4	<u>Oku K</u> , Amengual O, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Sakamoto N, Ieko M, Norman GL, <u>Atsumi T</u> .	Significance of fully automated tests for the diagnosis of antiphospholipid syndrome.	Thromb Res.	146	1-6	2016
5	Oku K, Nakamura H, Kono M, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Amengual O, <u>Atsumi T</u> .	Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome.	Autoimmun Rev	15	1001-4	2016

6	Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, <u>Atsumi T</u>	Autoantibodies against a component of complement one contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome.	Rheumatology	55	1403-11	2016
7	<u>Suzuki-Inoue K</u>	CLEC-2/podoplanin and thromboinflammation.	Blood.	129	1896-1898	2017
8	Kono H, Fujii H, <u>Suzuki-Inoue K</u> , Inoue O, Furuya S, Hirayama K, Akazawa Y, Nakata Y, Sun C, Tsukiji N, Shirai T, Ozaki Y.	The platelet-activating receptor C-type lectin receptor-2 plays an essential role in liver regeneration after partial hepatectomy in mice.	J Thromb Haemost.	15	1-11	2017
9	Shirai T, Inoue O, Tamura S, Tsukiji N, Sasaki T, Endo H, Satoh K, Osada M, Sato-Uchida H, Fujii H, Ozaki Y, <u>Suzuki-Inoue K</u> .	C-type lectin-like receptor 2 promotes hematogenous tumor metastasis and prothrombotic state in tumor-bearing mice.	J Thromb Haemost.	15	513-525	2017
10	<u>Suzuki-Inoue K</u> , Osada M, Ozaki Y.	Physiologic and pathophysiologic roles of interaction between C-type lectin-like receptor 2 and podoplanin: partners from in utero to adulthood.	J Thromb Haemost.	16	219-229	2017
11	Iwaki T, Nagahashi K, Takano K, <u>Suzuki-Inoue K</u> , Kanayama N, Umemura K, Urano T.	Mutation in a highly conserved glycine residue in strand 5B of plasminogen activator inhibitor 1 causes polymerisation	Thromb Haemost			in press
12	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
13	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	287-294	2017
14	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	2017

15	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 Thrombosis/Hemostasis	10	1177	2016
16	Kagami K, Yamazaki R, Minami T, Okumura N, <u>Morishita E</u>	Fujiwara H: Familial discrepancy of clinical outcomes associated with fibrinogen Dorfen: A case of huge genital hematoma after episiotomy	J Obstet Gynaecol Res	42(6)	722-725	2016
17	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 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 )	703-712	2016
18	本木由香里, 野島 順三, 吉田美香, 關谷暁子, 原和牙, 森下英理子, 家子正裕	ELISA による抗リン脂質抗体価測定の標準化に向けて	日本血栓止血学会誌	27(6)	644-652	2016
19	<u>森下英理子</u> , 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
20	<u>森下英理子</u>	フォンウィルブランド因子の臨床検査	BIO Clinica	31(6)	39-43	2016
21	<u>森下英理子</u>	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
22	<u>森下英理子</u>	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
23	<u>森下英理子</u>	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
24	<u>森下英理子</u>	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	146 ( 1 )	22-26	2016

#### 書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	<u>Oku K</u> , Amengual O, Otomo K and <u>Atsumi T</u> .	Disease and Risk Measurement Criteria in APS, Antiphospholipid score. In Antiphospholipid Syndrome - Current Research Highlights and Clinical Insights.	Doruk Erkan and Dr. Michael Lockshin	Springer Science and Business Media.	in press
			Current Research Highlights and Clinical Insights	Berlin	

2	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	南江堂	2017
			『血液疾患最新の治療 2017-2019』	東京	242-247
3	森下英理子	繰り返す静脈血栓症		南江堂	2017
			『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』	東京	印刷中
4	森下英理子	静脈疾患の検査		日本臨床	2017
			『動脈・静脈の疾患（上） - 最近の診断・治療動向 - 』	東京	印刷中