

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

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森下 英理子

令和4年（2022）年 5月

目次

血液凝固異常症等に関する研究

I. 総括研究報告書

血液凝固異常症等に関する研究	1
金沢大学 森下英理子	

II. 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：柏木 浩和 大阪大学医学部附属病院
班員：村田 満 慶應義塾大学 臨床検査部
桑名 正隆 日本医科大学 リウマチ膠原病内科
島田 直毅 国際医療福祉大学
研究協力者：富山 佳昭 大阪大学 血液・腫瘍内科学
高蓋 寿朗 広島市立舟入市民病院
羽藤 高明 愛媛県赤十字血液センター
加藤 恒 大阪大学 血液・腫瘍内科学
山之内 純 愛媛大学医学部附属病院 輸血部
特別協力者(疫学班)：杉田 稔 東邦大学医学部衛生学

1. ITP 研究グループ 研究総括	7
大阪大学 柏木浩和	
2. ITP 診療ガイド、ITP 診断基準の改定	13
大阪大学 柏木浩和	13
3. ITP 診断における骨髓検査の意義	18
慶應義塾大学 村田 満	
4. ITP と SLE に伴う免疫性血小板減少症の治療反応性 の違い	20
日本医科大学 桑名正隆	

5. 臨床調査個人票・医療意見書の集計による ITP の
記述疫学調査 ----- 25
国際医療福祉大学 島田直樹・慶応義塾大学 村田 満

**TTP (血栓性微小血管障害症)/ aHUS (非典型溶血性尿毒症症候群)
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：丸山 彰一 名古屋大学
宮川 義隆 埼玉医科大学
小亀 浩市 国立循環器病研究センター
研究協力者：芦田 明 大阪医科大学
池田 洋一郎 東京大学
伊藤 秀一 横浜市立大学
上田 恭典 倉敷中央病院
加藤 規利 名古屋大学
香美 祥二 徳島大学
南学 正臣 東京大学
日笠 聡 兵庫医科大学
藤村 吉博 日本赤十字社近畿ブロック血液センター
宮田 敏行 国立循環器病研究センター
八木 秀男 奈良県総合医療センター
和田 英夫 三重県立総合医療センター

6. TTP/aHUS 研究グループ 研究総括 ----- 29
奈良県立医科大学 松本雅則
7. 免疫性 TTP 患者における不十分な血漿交換と致死的な
転帰との関連 ----- 41
奈良県立医科大学 松本雅則
8. aHUS の診断、治療効果判定を目的とした補体機能検査
の開発研究 ----- 51
名古屋大学 丸山彰一
9. TTP ガイドラインの改訂と疫学調査 ----- 54
埼玉医科大学 宮川義隆

10. 先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析	56
国立循環器病研究センター 小亀浩市	

特発性血栓症 研究グループ

グループリーダー：	横山 健次	東海大学
班員：	大賀 正一	九州大学
	松下 正	名古屋大学
	根木 玲子	国立循環器病研究センター
研究協力者：	石村 匡崇	九州大学
	市山 正子	福岡市立こども病院
	尾島 俊之	浜松医科大学
	落合 正行	九州大学
	小林 隆夫	浜松医療センター
	杉浦 和子	名古屋市立大学
	鈴木 伸明	名古屋大学
	田村 彰吾	名古屋大学
	辻 明宏	国立循環器病研究センター
	津田 博子	中村学園大学
	橋本 典諭	東海大学
	宮田 敏行	国立循環器病研究センター
	家子 正裕	岩手県立中部病院
	長屋 聡美	金沢大学
	松木 絵里	慶應義塾大学

11. 特発性血栓症研究グループ 研究総括	62
東海大学 横山健次	
12. 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究	80
東海大学 横山健次	
(資料) 2 次調査アンケート	
13. 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の 確立に向けた研究	87
九州大学 大賀正一	
14. 先天性血栓性素因の分子病態解析	91
名古屋大学 松下 正	

15. 「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する
診療の手引き Q&A」の策定および普及・啓発活動
と今後の改訂に向けて ----- 98
国立循環器病研究センター 根木玲子

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 105

Ⅳ. 倫理審査等報告書の写し

I．総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

令和3年度総括研究報告書

「血液凝固異常症等に関する研究」

研究代表者：森下 英理子 金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

研究要旨

本研究班は指定難病の中でも血液疾患と腎疾患を対象に、政策研究事業としてエビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度分類の作成や改正、診療ガイドライン等の確立や改正および普及などを目的に活動している。具体的には特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）/非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）、を対象としている。4疾患について、それぞれのサブグループ（TTPとHUSは病態が類似しているので合わせて一つのサブグループとした）に分かれて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、改正、(2)大規模な疫学的解析による我が国での発症頻度、予後の把握と治療の標準化、などを目標とした。小児と成人を対象とし、さらに小児から成人への移行期医療も含めて検討している。令和3年度は3年計画の2年目として、前年度に引き続き疫学調査、レジストリ、遺伝子解析、診断法の標準化、診療ガイドの改訂、指定難病検討資料の作成、臨床情報やゲノム情報に基づく病態解明や保険適用拡大に注力した。臨床的有用性の高いデータベース化システムの構築、そして新しい体外診断薬の開発や検証、新規治療の検証を継続した。

ITPについては、昨年度初めて指定難病患者データベースを用いて患者数(受給者数)、年齢、出血症状、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにしたが、本年度は2018年1月～2019年12月の成人ITPの臨床調査個人票および小児ITPの医療意見書のデータについて第三者提供申請を行った。また「成人ITP治療の参照ガイド2019年改訂版」の普及・啓発を目的として、市民公開講座や学会での教育講演を実施し、広く患者ならびに医療関係者にITPの病態・診断・治療について周知を行った。診断に関しては、ITP診断の新しいマーカーとしてのトロンボポエチン（TPO）の測定系の開発が完了し、英文誌に掲載された。さらに、TPOおよび幼若血小板比率を組み込んだ新たなITP診断基準案を考案した。また、ITPとSLEに伴う二次性免疫性血小板減少症(SLE-ITP)の治療反応性の違いを明らかにするために系統的文献レビューをおこなった。TTPとaHUSの2疾患については、TMA・TTPレジストリの継続、先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析、aHUSの蛋白質学的・遺伝学的解析と症例集積を継続して行った。さらに、ガイドラインについてはClinical question（CQ）に基づいたTTP診療ガイドラインの作成、

aHUS 診療ガイドの改定のための CQ の決定、論文の選択は終了し、次年度の公表に向けて本文の遂行中である。また、TMA と志賀毒素産生性 HUS (STEC-HUS) の病態と治療に関して患者向けの動画を作成し、本研究班のホームページなどで公開した。特発性血栓症では、遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の全国アンケート一次調査が終了し、データを収集、解析した。周産期領域の遺伝性血栓性素因の診療ガイドとして、「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を作成し、和文・英文誌に掲載された。さらに医療従事者向けに手引きの周知を図るために web セミナーを 2 回実施した。新生児・小児期における血栓症の臨床像の多様性と後天性因子が明らかになり、診療レジストリーを構築して前向きに 20 歳以下の血栓症患者を登録して患者の遺伝子解析を行った。また、強制発現系を用いて I 型 PS 欠乏症の病態解析を行い、マウスモデルを用いて AT レジスタンスの血栓傾向と抗凝固療法の検討を行なった。

ITP（特発性血小板減少性紫斑病） 研究グループ

ITP 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目的としている。その目的のために、ITP の 1) 疫学調査、2) 治療の標準化（ITP 治療参照ガイドの普及と次期改訂への準備）、3) 病態解析を基盤とした ITP 診断基準の確立、4) ITP と二次性免疫性血小板減少症と治療反応性の検討、を中核としてグループ研究および個別研究を継続的に行ってきた。

1) 疫学調査

ITP の最新の疫学像に関して、昨年度、初めて指定難病患者データベースを用いて、患者数（受給者数）、年齢、出血症状、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにし、本年度は、2018 年 1 月～2019 年 12 月の成人 ITP（特発性血小板減少性紫斑病）の臨床調査個人票および小児 ITP

（免疫性血小板減少性紫斑病）の医療意見書のデータについて第三者提供申請を行った。

2) 治療の標準化（ITP 治療参照ガイドの

普及と次期改訂への準備

治療の標準化に関しては、本研究班にて 2019 年に作成した「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」に関し、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）をめぐる最近の話題～研究班の成果を分かりやすく解説」といった市民公開講座（2021. 12. 15-21、オンデマンド配信）や学会での教育講演

（日本血栓止血学会 2021. 5. 28-31、オンデマンド配信）を実施し、広く患者ならびに医療関係者に ITP の病態・診断・治療について周知を行った。また、最近発表された国際的なガイドラインとの比較検討、および Syk 阻害薬（fostamatinib）、BTK 阻害薬、新生児 Fc 受容体（FcRn）阻害薬、補体阻害薬などの治験情報の収集を行い、今後の改訂に向けての課題を検討した。

3) 病態解析を基盤とした ITP 診断基準の確立

当研究班の成果としては、診断のための検査法として、トロンボポエチン

（TP0）測定法の開発が昨年度終了し、英文誌に掲載された（Nishikawa Y, et al.

Diagnostics (Basel) 2022 Jan 26; 12(2):313)。さらに、TPOおよび幼若血小板比率を組み込んだ新たなITP診断基準案を考案した。またその検証において、ITPと再生不良性貧血を明確に鑑別できること、骨髓異形成症候群との鑑別が問題になる場合があるが、骨髓検査の必要条件を厳密にすることによりHigh-riskのMDSは鑑別可能であることを明らかにした。

4) ITPと二次性免疫性血小板減少症と治療反応性の検討

今年度はITPとSLEに伴う二次性免疫性血小板減少症(SLE-ITP)の治療反応性の違いを明らかにするために系統的文献レビューをおこなった。その結果、薬剤によりSLE-ITPとITPに対する治療反応性および安全性に違いが認められた。これらは両者の病態の違い、免疫性血小板減少症の分類ごとに治療法の差別化の必要性を示唆した。このような評価は、今後診断基準の改定や治療参照ガイドの改訂に役立つものと思われる。

TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）/aHUS（非典型溶血性尿毒症症候群）研究グループ

TTP/aHUS研究グループは、日本国内のTMA（血栓性微小血管症）症例の集積と病態解析を行い、TTPとaHUSの実態を明らかにし、予後の改善を図ることを目的としている。

A. TTP研究グループ

令和3年度は、1) TMA・TTP症例の集積の継続、2) TTP前向きコホート、3) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析、4) Clinical question (CQ) に基づいた

TTP診療ガイドラインの作成、5) 患者向け動画の作成、を実施した。

1) TMAにおけるADAMTS13解析・TTP症例の集積

奈良医大でのTMA/TTP症例の集積を継続し、2021年に27例の新規登録があり、総数は1604例となった。そのうち、ADAMTS13活性が10%未満に著減しているTTP症例は23例新規登録され、総数は725例である。先天性TTPは69例(9.5%)で、後天性TTPが656例である。後天性TTPの中で特発性TTPが437例(66.6%)であり、それ以外は2次性211例(33.5%)であった。2次性で最も多いのが膠原病115例(54.5%)である。

2) TTP前向きコホート

奈良医大のレジストリは後ろ向き研究であり、臨床個人調査票も継続的な観察は難しい。そのため、外部資金を得てTTP前向きコホートを行う計画であるが、今年度外部資金の獲得の目処が立ち、現在参加施設の調整、プロトコルの作成を行なっている。倫理委員会の許可後、次年度早期に症例の登録を開始する予定である。

3) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析

2022年に先天性TTP患者疑いを2例発見し、そのうち1例でADAMTS13遺伝子解析を実施し異常を同定した。現在までに67例の先天性TTP疑い患者でADAMTS13遺伝子解析を行い、63例(94.0%)において両アレルの遺伝子変異を同定した。

4) Clinical question (CQ) に基づいたTTP診療ガイドラインの作成

TTPに対する診療ガイドラインとして、本研究班で「TTP診療ガイド2020」を完成

させたが、今後は clinical question (CQ) に基づいたガイドラインの作成を目指している。今年度は、後天性 TTP に対するリツキシマブに関する CQ を決定し、文献検索を実施し、論文の選択を終了した。今後、論文の内容を精査し、推奨を決定する。

5) 患者向け動画の作成

昨年度は TTP、aHUS について患者向けの短い動画を作成したが、令和 3 年度は TMA および志賀毒素産生性 HUS (STEC-HUS) の 2 本の動画を作成し、本研究班のホームページなどで公開した。

B. aHUS研究グループ

aHUS は補体第二経路の異常活性化によって引き起こされる TMA であり、病因として補体関連因子の遺伝的・後天的異常により発症するとされる。令和 3 年度は、1) 蛋白質学的・遺伝学的解析と症例集積、2) aHUS 診療ガイドの改定、を行った。

1) 蛋白質学的・遺伝学的解析と症例集積

名古屋大学腎臓内科において aHUS のヒツジ溶血試験などの蛋白質学的試験を行いながら症例の集積を行っている。本年度は 112 例の aHUS 疑い症例の相談を受け、154 検体の溶血試験等の検査を実施し、17 例を aHUS と診断した。

2) aHUS 診療ガイドの改定

2015 年に aHUS 診療ガイド 2015 を作成したが、これを改定するため、本研究班と日本腎臓学会、日本小児科学会、日本血液学会、日本補体学会が共同で改定作業を開始した。現在までに 8 回の会議を実施し、clinical question を含む内容をほぼ確定し、本文の推敲の段階であり、次年度の完成を目指している。

特発性血栓症研究グループ

特発性血栓症は、先天性アンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) 欠乏症により、新生児・乳児期から成人期にかけて重篤な血栓症を発症する疾患である。若年性、再発性発症で、時に重篤な機能障害を合併する場合がある。令和 3 年度は、1) 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学調査、2) 「妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の普及・啓発、3) 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究、4) 先天性血栓性素因の遺伝学的解析と症例集積、を行っている。

1) 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究

遺伝性血栓性素因の全国一次アンケート調査を全国の医療施設に送付して PC、PS、AT の検査法、基準値、遺伝子解析施行の有無、および症例の臨床情報を収集、解析した。最終的に 24 施設から回答を得、PC 欠乏症、PS 欠乏症、AT 欠乏症と診断された症例は各々 36 例、52 例、118 例、うち血栓症を発症していた症例は 29 (12) 例、36 (17) 例、51 (26) 例であった [() 内は 40 歳までに発症した症例数を示す]。今回の解析では、特発性血栓症 (遺伝性血栓性素因によるものに限る。) と診断されている症例は、若年発症、誘因のない血栓症発症などの臨床的特徴を有していた。

2) 「妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の普及・啓発

「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」(日本産婦人科・新生児血液学会誌. 2021;30(2): 5-54)、 「Clinical guidance for peripartum

management of patients with hereditary thrombophilia」(J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021)を和文および英文誌に掲載した。

また、全国の医療者向けに、「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の解説(2021年8月20日、201名参加)、「特発性血栓症の臨床」(2021年12月2日、193名参加)の2回のWebセミナーを開催し、本手引きの普及に尽力した。

3) 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究

新生児・小児血栓症の包括的な診療アルゴリズムの確立を目指し、「特発性血栓症(小児領域)診療ガイドの策定」を進めている。

診療レジストリを構築して前向きに20歳以下の血栓症患者を登録して患者の遺伝子解析を行った。1993年6月から2012年3月までの後ろ向き研究で306人、2012年以降の前向き研究で2020年4月までに182人の患者が登録された。うち182人が遺伝学的検査を受けており、102人の遺伝性血栓症患者が登録された。遺伝型はPROC変異が55人、PROS1が29人(うち1人がPROCとPROS1の重複)、およびSERPINC1が18人であった。

新生児から成人までに発症する血栓症のうち遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症(early-onset thrombosis/thrombophilia, EOT)にとらえ診療指針を作成する必要があり、現在取り組んでいる。

4) 先天性血栓性素因の分子病態解析

PS欠乏症に同定した遺伝子変異PROS1 c.50T>C (p.Leu17Pro)の分子病態について細胞強制発現系を用いた解析を行い、その細胞内分解メカニズムはユビキチン-プロテアソーム系であることを明らかにした。

また、下大静脈結紮マウスモデルを用いて、ATレジスタンスの性質を示すR593Lマウスの血栓傾向の特徴と抗凝固療法に関する検討を行った。プロトロンビンR593LはATレジスタンスであり、変異蛋白それ自体はヘパリンに対して抵抗性であるが、個体レベルでは変異プロトロンビン蛋白の発現量が少ないため、野生型マウスと比較して、ヘパリンの量が相対的に過量となり、効果的であったと考えられた。

健康危険情報

該当なし

Ⅱ. 分担研究報告書

ITP 研究グループ 研究総括

サブグループリーダー：柏木 浩和

研究分担者：柏木 浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部
村田 満 慶應義塾大学 臨床検査部
桑名 正隆 日本医科大学 リウマチ膠原病内科
島田 直毅 国際医療福祉大学
研究協力者：高蓋 寿朗 広島市立舟入市民病院
山之内 純 愛媛大学医学部附属病院 輸血部
加藤 恒 大阪大学 血液・腫瘍内科学
羽藤 高明 愛媛県赤十字血液センター
富山 佳昭 大阪大学 血液・腫瘍内科学

研究要旨

ITP に関して、1) 疫学調査、2) 治療の標準化：ITP 治療参照ガイドの普及と次期改訂への準備、3) 病態解析を基盤とした ITP 診断基準の確立、4) ITP と二次性免疫性血小板減少症と治療反応性に関して、グループ研究および個別研究を行った。ITP の最新の疫学像に関して、昨年度、初めて指定難病患者データベースを用いて、患者数（受給者数）、年齢、出血症状、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにし、本年度は、2018 年 1 月～2019 年 12 月の成人 ITP（特発性血小板減少性紫斑病）の臨床調査個人票および小児 ITP（免疫性血小板減少性紫斑病）の医療意見書のデータについて第三者提供申請を行った。治療の標準化に関しては、本研究班にて 2019 年に「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」を国内外に発表した。本参照ガイドの普及に努めるとともに、今後の改訂に向けての主に海外の治験進行状況に関する情報収集を行った。新たな ITP の診断基準確立のため、2007 年の診断基準案を基盤にその改訂および有用性の確認を行った。また個別研究として、骨髄検査の意義および二次性免疫性血小板減少症と治療反応性に関しての検討を行った。

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（2015 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

診断法の確立、を大きな柱として検討してきた。

平成 27 年 1 月の難病法施行の制度変更に伴い、国は新たな指定難病患者データベースを構築し、令和元年度後半から新たなデータベースの利用が可能となり、昨年度、初めて指定難病患者データベースにおける ITP 臨床調査個人票のデータを用いて ITP の患者数や年齢分布、臨床所見、治療の実施状況などの ITP の基本的実態を明らかにすることができた。

治療に関しては、治療プロトコ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「成人 ITP 治療の参照ガイド」、「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」の作成および公開を行ってきた。2019 年に「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」を作成し、国内外に公表し、その普及に努めるとともに今後の改訂に向けての情報収集をすすめた、診断に関しては、昨年度までの当研究班の成果として、新たな血中トロンボポエチン（TPO）測定法の開発に成功した。今年度は TPO 測定を組み入れた新たな診断基準の確立とその検証を行った。

B. 研究方法

1. 疫学研究に関しては、資料として、2018 年 1 月～2019 年 12 月の ITP の臨床調査個人票および同じ期間の小児慢性特定疾病の ITP（免疫性血小板減少性紫斑病）の医療意見書も利用することとした。

2. 治療の標準化に関しては、学会等における医師への啓蒙に加え、市民公開講座等にて患者、および家族等を対象に最新の知見の提供を行う。今後の改訂に向けて、新薬の治験状況について学会等にて情報収集を行う。

3. ITP 診断法の確立およびその検証に関しては、診断基準案を班員間で検討するとともに、過去に施行された前向き研究および後方視的研究にてその有用性を検証した。

（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、オプアウトにて残余検体を用いた。

C. 研究結果

1. ITP の疫学研究（村田、島田、羽藤）

「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」に基づいて、2021 年 8 月に第三者提供窓口と連絡を取り、10 月下旬に必要書類を提出し、2021 年 12 月 24 日に第 6 回ワーキンググループが開催されて審査され、2022 年 1 月 17 日に承諾の連絡を得た。2022 年 1 月から 3 月にかけて第三者提供窓口と利用項目の確認を行った。並行して、令和 4 年 2 月 15 日付で厚生労働省健康局難病対策課に必要書類を提出した。現在はデータの提供待ちである。

2. 治療の標準化（班員全員）

ITP 治療参照ガイド 2019 年版に関し、市民公開講座（2021. 12. 15-21、オンデマンド配信）や学会での教育講演（日本血栓止血学会 2021. 5. 28-31、オンデマンド配信）等にて普及・啓蒙を行った。また ITP に関する新たな治療薬として、Syk 阻害薬(fostamatinib)、BTK 阻害薬、FcRn 阻害薬、補体阻害薬などの治験が海外で進行している。これらに関しての有効性・安全性に関する情報を国際血栓止血学会（2021. 7. 17-21）、アメリカ血液学会（2021. 12. 11-14）で収集した。

3. ITP 診断基準の改訂とその検証 （班員全員）

TP0 および幼若血小板比率を組み込んだ新たな ITP 診断基準案を考案した。またその検証において、ITP と再生不良性貧血を明確に鑑別できること、骨髓異形成症候群との鑑別が問題になる場合があるが、骨髓検査の必要条件を厳密にすることにより High-risk の MDS は鑑別可能であることが明らかとなった。

D. 考案

ITP の診療は、近年大きく変化している。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発（治療の参照ガイドの作成および改訂）、3) 病態解析を基盤とした新たな ITP 診断基準の作成、を大きな柱として検討している。

疫学研究に関しては、昨年度、他の研究班に先駆けて初めて難病法施行後の新たな指定難病患者データベースで

の ITP 臨床調査個人票のデータを用いて ITP の患者数や年齢分布、臨床所見、治療の実施状況などの ITP の基本的実態を明らかにした。本年度は更に新しいデータを用いた解析を進める予定であったが、データ入手に関する多くの書類提出およびワーキンググループの日程の関係があり、データ入手が遅れた。実際の解析は来年度行うこととなる。

治療の標準化に関しては、治療参照ガイド 2019 年版の普及はかなり広く進んでいる。一方で新たな ITP 治療薬の治験が続々と進んでおり、海外に比ステロイド依存性が高い本邦の治療がこれらの新薬登場により今後更に変わっていくことが予想される。新たな情報収集と参照ガイドの改訂が今後必要である。

診断に関しては、当研究班の成果として新たな TP0 測定法の開発が昨年度終了し論文発表された（Nishikawa Y, et al. *Diagnostics* (Basel). 2022 Jan 26;12(2):313.）。TP0 と更に血小板の turnover を反映する幼若血小板比率(RP%または IPF%)を用いることにより、ITP との鑑別がしばしば問題となる再生不良性貧血を明確に鑑別できることが示された。MDS との鑑別においても臨床上問題となる高リスク MDS は鑑別可能であることが示された。この診断基準により侵襲的な骨髓検査を減らすことが可能となるだけでなく、適切な治療を早期に開始可能となり、臨床上の大きな有用性があると考えられる。

E. 結論

ITP の病態およびその治療に関し、問題点を早期把握すると共に、新たな薬剤に関してその適正使用を含め「ITP 治療の参照ガイド」を改訂、公開し、継続して情報発信に努めていく。また ITP 診断に関し、新たな診断基準案を検討し、その有用性が確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kuwana M. Development of an Automated Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Measuring Thrombopoietin in Human Plasma. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 26;12(2):313.
- 2) Akuta K, Fukushima K, Nakata K, Hayashi S, Toda J, Shingai Y, Tsutsumi K, Machida T, Hino A, Kusakabe S, Doi Y, Fujita J, Kato H, Maeda T, Yokota T, Tomiyama Y, Hosen N, Kashiwagi H. Autoimmune-mediated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: significance of detecting reticulated platelets and glycoprotein-specific platelet autoantibodies. *Int J Hematol*. 2022 Mar;115(3):322-328.

- 3) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病 今日の治療指針 2021. 医学書院、東京、2021、pp728-730
- 4) 柏木浩和. 血小板減少症. *medicina* 58(13): 2158-2162, 2021
- 5) 芥田敬吾、柏木浩和、富山佳昭. 血栓による血小板機能の評価法. モデル動物の作製と利用. 循環器疾患 2021. 堀内久徳編 エル・アイ・シー、東京、2021. 9. 9. pp425-429.

2. 学会発表

- 1) **International Society of Thrombosis and Haemostasis 2021 Congress**(July 17-21, 2021, virtual congress).
Kubo M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amono I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased Cleavage of VWF by ADAMTS13 Might Reduce High-molecular-weight VWF Multimers, Leading to Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Essential Thrombocythemia. (ポスター発表)
- 2) 柏木浩和. 成人 ITP 治療参照ガイド 2019 年版～ASH および ICR ガイドラインとの比較. 第 15 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム (2021. 2. 27-3. 31 オンライン)
- 3) 芥田敬吾、柏木浩和、林 悟、中田継一、加藤 恒、保仙直毅、富山佳昭. トロンボポエチン受容体作動薬の切り替えが著効し寛解となった慢

性 ITP. 第 43 回日本血栓止血学会
学術集会 (2021. 5. 28-31 発表日
5. 29) 口頭発表

4) 柏木浩和. 教育講演「ITP の病態、
診断と治療」. 第 43 回日本血栓止血
学会学術集会 (2021. 5. 28-31 オンデ
マンド配信)

5) 島田直樹, 村田 満, 羽藤高明, 倉田
義之. 難病法施行後初の臨床調査個
人票集計による特発性血小板減少性
紫斑病の全国疫学調査. 第 86 回日
本健康学会総会, 2021. 11. 13. (神
戸) Web ポスター

6) 島田直樹, 村田 満, 羽藤高明, 倉田
義之. 難病法施行後初の臨床調査個
人票集計による特発性血小板減少性
紫斑病の全国疫学調査. 第 11 回国
際医療福祉大学学会学術大会,
2021. 11. 14. (成田) Web ポスター

3. 一般向け講演会

1) 吹田市保健所主催難病広域講演会
柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑
病の最新治療と日常生活について」
2021. 12. 15-21 (オンデマンド)

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

ITP 診療ガイド、ITP 診断基準の改定

研究分担者：柏木 浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部

研究協力者：加藤 恒 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

富山 佳昭 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

研究要旨

当研究班より国内外に発表した「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」は、副腎皮質ステロイド不応例/不耐例時のセカンドライン治療へのトロンボポエチン受容体作動薬およびリツキシマブ推奨により現在の実臨床に即した指針として普及が進んでいる。しかし、セカンドライン不応例への対応は定まっておらず、サードライン治療に関するエビデンス、開発が進行している多数の新規治療薬についての情報収集を行った。また ITP 診療には診断にも解決すべき多くの課題が残っており、今後の診断基準改訂に向けての課題を検討した。

A. 研究目的

本研究班より発表した「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」（臨床血液 2019;60:877-896, Int J Hematol 2020;111:329-351）では、主にファーストライン治療としての副腎皮質ステロイド不応/不耐時のセカンドライン治療におけるトロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) およびリツキシマブの推奨を行い、これまでにを行った普及・啓発により広く臨床の場で活用されている。しかし、サードライン治療に関するスタディ、エビデンスがなく、難治性 ITP 症例に対する治療指針が大きな課題として残っている。また現在、既存治療薬とは異なる機序を持つ新規 ITP 治療薬の開発が多数進行しており、今後のこれら薬剤の活用も検討すべき大きな課題となる。

また現在除外診断が基本となる ITP

診断に関しても、ITP 診断をより確実なものとし、かつ一般臨床で利用しやすい診断基準を目指した改定が重要となる。

B. 研究方法

ITP に対するサードライン治療に関するエビデンスの収集、および新規治療薬の臨床試験について最新の情報の収集、検討を行った。

ITP 診断基準については、既存の検査項目の課題を検討するとともに、一般臨床で使用可能となりつつある検査項目を用いた新規診断基準案の検討を行った。

C. 研究結果

ITP 治療の参照ガイド改定に向けた検討課題

現在使用の治療参照ガイドでは、以下に挙げる点が改善すべき課題として考えられる。

1) ファーストライン治療

2019年版参照ガイドでは、副腎皮質ステロイド剤の長期多量投与を避けるため、早期のセカンドライン治療移行が推奨されている。しかし、具体的な減療法、投与期間などに関するエビデンスは乏しい。またプレドニゾロン内服投与とメチルプレドニゾロン大量療法の優劣、選択に関するエビデンスも求められている。

2) セカンドライン治療

TP0 受容体作動薬、リツキシマブ、脾摘の症例毎の選択、不応/不耐用時の次治療の選択に関するエビデンスの集積が必要である。また TP0 受容体作動薬として、今後 Avatrombopag の使用も可能となり、TP0 受容体作動薬間での薬剤選択も重要な課題となってくる。

3) サードライン治療

現在サードライン治療に対するエビデンスは増加しつつある。他疾患に対する既存治療薬の ITP への適応拡大、新規作用機序による ITP 新規治療薬開発が活発に行われている。

3-1 Fostamatinib

Syk の阻害によりマクロファージでは Fc γ 受容体シグナル、B リンパ球では BCR シグナルの抑制により、血小板貪食と自己抗体産生が抑えられ血小板増加が期待される。Fostamatinib の血小板数改善効果は臨床試験 (FIT-1、FIT-2) で示され、すでに欧米では難治性 ITP に対する治療薬として承認されている (Bussel J, et al. Am J Hematol 2018;93:921-930)。現在本邦でも臨床試験が進行中である。

3-2 FcRn 阻害薬

血管内皮細胞の FcRn は細胞内に取り込んだ血中 IgG の分解からの保護、リサイクリングを行い、IgG が長い半減期を保っている。FcRn 阻害剤 (efgartigimod、rozanolixizumab) により、ITP 発症の原因となる抗血小板自己抗体のクリアランスが亢進し、血小板増加効果が期待される。それぞれ臨床試験が進行中で既存治療薬に難治性の ITP 症例における効果が期待される (Robak T, et al. Blood Adv 2020;4:4136-4146, Newland AC et al. Am J Hematol 2020;95: 178-187、国際血栓止血学会 2021 年, Philadelphia, USA)。

3-3 Sutimlimab

古典補体経路で C1s を阻害する sutimulimab は、Broome らの 2019 年アメリカ血液学会における第 1 相試験結果の報告にあるように平均血小板数が投与前の 2.79 万/ μ l から 8.13 万/ μ l へと速やかな改善が得られることが特徴である。しかし、古典的補体経路を継続的に阻害した場合の免疫反応、感染症増加の有無など今後の検討がまだ必要であり、臨床試験の進行が注目される。

3-4 Rilzabrutinib

BTK 阻害剤 Rilzabrutinib は、B リンパ球の分化、成熟、抗体産生とともに、マクロファージの Fc 受容体依存性貪食抑制により ITP での血小板増加が期待される。2021 年国際血栓止血学会で第 I/II 相試験の進捗が報告され、投与開始 1 週間で難治性 ITP 症例の約半数で血小板 3 万/ μ l 異常への増加が得られ、安全性の点でも大きな問題が生じていない。既存 BTK 阻害剤 Ibrutinib と異な

り、血小板機能への影響がなく、高い安全性も期待される。

ITP 診断基準改定に向けた検討

ITP の診断は除外診断が基本とされ、本邦では主に 2007 年に発表された ITP 診断基準試案が利用されている。ここでは検査項目として、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞の増加、血小板関連 GPIIb/IIIa 抗体の増加、網血小板比率の増加、血漿トロンボポエチン濃度測定が挙げられている。しかし、現在までこれらは一般臨床の場における測定は実現しておらず、幅広く臨床の場で利用可能な診断基準への改定が必要である。また ITP 診断により高い診断特異性を有する検査法も必要である。

こういった状況の中で、幅広く一般臨床で使用されることを考え、現在測定可能となっている幼若血小板比率、測定可能となりつつある血漿トロンボポエチン濃度測定を組み入れたより簡便な ITP 診断基準案 2021 を今回作成した。また、フローチャートを用いた診断の流れも提示している。

D. 考察

ITP の治療は、2019 年の参照ガイド改訂版にあるようにセカンドライン治療の充実により大きな改善が得られている。しかし、依然としてセカンドライン治療に抵抗性の難治性症例も見られ、これらに対する治療指針、エビデンスはほぼ存在していない。

最近では既存薬の適応外使用として、免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチ

ル、抗インフルエンザ薬オセルタミビルなどを ITP 治療へ用いた臨床試験の報告も見られ、難治性症例の治療成績向上がきたされている。さらに、既存の治療薬と異なる作用機序を持つ新規治療薬の開発も進行している。Fostamatinib は本邦での臨床試験が進行中であるが、FcRn 阻害剤、補体 C1s 阻害剤 Sutimlimab、BTK 阻害剤 Rilzabrutinib は現在海外における臨床試験が主であり、今後も情報収集を継続しながら本邦における ITP 治療指針改定に向けて治療効果、安全性に注目していきたい。

一方で副腎皮質ステロイドが中心のファーストライン治療、さらにセカンドライン治療においても課題は残っている。

ステロイドの使用については、海外と比較し本邦では長期投与になる傾向があること、デキサメサゾン大量療法の意義と安全性に関する点について、今後エビデンスの蓄積により治療指針の改善検討が必要となると考えられる。

セカンドライン治療では 3 つの治療が併記されており、それぞれの治療に適した症例が明らかとなっていない。脾摘、TPO-RA、リツキシマブそれぞれの治療が特徴を有しており、最適な治療選択を行うための検討が今後の大きな課題である。

今後の目覚ましい改善が期待される ITP 治療に対し、ITP の診断に関しては依然 2007 年に発表した ITP 診断基準案が使用される状況にある。除外診断が中心となっているが、用いられる検査の一部は現在でも一般臨床で利用可能とな

っていない。今回より高い一般臨床での活用を念頭に、診断基準案、フローチャートの提示を行った。しかし、実用までにさらなる検討と改善が必要であり、継続して議論を行っていく。

E. 結論

改定された ITP 治療参照ガイドの普及が進んでいるが、治療薬の大きな進歩も期待され将来のさらなる改定にむけ、今後も研究、情報収集が重要である。さらに診断基準に関しても、より特異性の高い、一般臨床で活用しやすいものへの改訂を目指した検討が引き続き重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kuwana M. Development of an Automated Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Measuring Thrombopoietin in Human Plasma. *Diagnostics* (Basel). 2022 Jan 26;12(2):313.
- 2) Akuta K, Fukushima K, Nakata K, Hayashi S, Toda J, Shingai Y, Tsutsumi K, Machida T, Hino A, Kusakabe S, Doi Y, Fujita J, Kato H, Maeda T, Yokota T, Tomiyama Y, Hosen N, Kashiwagi H. Autoimmune-mediated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation:

significance of detecting reticulated platelets and glycoprotein-specific platelet autoantibodies. *Int J Hematol*. 2022 Mar;115(3):322-328.

- 3) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病 今日の治療指針 2021. 医学書院、東京、2021、pp728-730
- 4) 柏木浩和. 血小板減少症. *medicina* 58(13): 2158-2162, 2021
- 5) 芥田敬吾、柏木浩和、富山佳昭. 血栓による血小板機能の評価法. モデル動物の作製と利用. 循環器疾患 2021. 堀内久徳編 エル・アイ・シー、東京、2021. 9. 9. pp425-429.

2. 学会発表

- 1) **International Society of Thrombosis and Haemostasis 2021 Congress** (July 17-21, 2021, virtual congress). Kubo M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amono I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased Cleavage of VWF by ADAMTS13 Might Reduce High-molecular-weight VWF Multimers, Leading to Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Essential Thrombocythemia. (ポスター発表)
- 2) 柏木浩和. 成人 ITP 治療参照ガイド 2019 年版～ASH および ICR ガイドラインとの比較. 第 15 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シ

ンポジウム（2021. 2. 27-3. 31 オンデマンド）

- 3) 芥田敬吾、柏木浩和、林 悟、中田継一、加藤 恒、保仙直毅、富山佳昭。トロンボポエチン受容体作動薬の切り替えが著効し寛解となった慢性 ITP。第 43 回日本血栓止血学会学術集会（2021. 5. 28-31 発表日 5. 29）口頭発表
- 4) 柏木浩和。教育講演「ITP の病態、診断と治療」。第 43 回日本血栓止血学会学術集会（2021. 5. 28-31 オンデマンド配信）
- 5) 加藤 恒、小関正博、岡田健志、吉田全宏、柏木浩和、芥田敬吾、中田継一、保仙直毅、富山佳昭。巨大血小板減少を契機に診断したシトステロール血症の一例。第 43 回日本血栓止血学会学術集会（2021. 5. 29. web 開催）

3. 一般向け講演会

2) 吹田市保健所主催難病広域講演会

柏木浩和。特発性血小板減少性紫斑病の最新治療と日常生活について」
2021. 12. 15-21（オンデマンド）

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

ITP診断における骨髓検査の意義

研究分担者：村田 満 慶應義塾大学医学部臨床検査医学

研究協力者：三ツ橋 雄之 慶應義塾大学医学部臨床検査医学

研究要旨

ITP の診断は現在でも除外診断が主体であり、血小板減少をもたらす基礎疾患や薬剤の関与を除外する必要がある。他疾患を除外することを目的に骨髓穿刺が行われており、また我が国では指定難病における診断基準で一定の条件下での骨髓検査が求められている。しかしどのような場合に骨髓穿刺を推奨するかについては現状、科学的根拠に乏しいと言わざるを得ない。本研究では診断に骨髓検査が必要となる患者を識別するマーカーを提示することを最終ゴールに、個々の患者の ITP 診断における骨髓検査の必要性について評価することを目標とした。慶應義塾大学病院で約 9 年間に施行された骨髓穿刺検査を後方視的に解析、検査依頼時に臨床診断として ITP が記載されている症例や血小板減少を含む血球減少等のため ITP の可能性ある症例についてデータを取得した。その結果、検査依頼時に ITP が疑われたものの骨髓穿刺によって診断が変更された症例では、高齢、好中球減少、貧血、MCV 高値などが認められた。統計学的解析により、骨髓穿刺を推奨するこれらの値のカットオフ値について、現在の推奨値の再考を示唆する所見が得られた。

A. 研究目的

ITP の診断に骨髓穿刺検査が頻繁に行われているが、ITP では特定の所見を呈さないことが多く、その主な目的は他疾患の除外である。我が国では指定難病における診断基準で一定の条件下での骨髓検査が求められているが、ITP 診断における骨髓検査の必要性について科学的根拠に基づいたものは少なく、欧米では骨髓検査を省略することも多い。ここでは ITP 診断における骨髓検査の必要性について評価し、診断に骨髓検査が必要となる患者を識別することを目的とした。

2012 年 1 月～2020 年 9 月に慶應義塾大学病院において診療の為に行われた全ての骨髓検査を後方視的に解析した。検査依頼時に、臨床診断として ITP が記載されている症例や血小板減少を含む血球減少等のため ITP の可能性ある症例についてデータを取得した。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理審査委員会の承認を得て施行した。「特発性血小板減少性紫斑病（ITP）診断における骨髓検査の必要性に関する後方視的研究」
慶應義塾大学倫理委員会承認 20200199

B. 研究方法

C. 研究結果

骨髓検査依頼時に ITP 疑いと記載とされたものは 152 件 (A 群)、血小板減少の記載があるものの ITP が記載されていないものは 114 件 (B 群)、合計 266 件であった。骨髓所見が「典型的 ITP」または「ITP と診断可能 (但し臨床判断必要)」とされた症例は、A 群で 117 例 (77.0%)、B 群で 77 例 (67.5%) であった。臨床経過も踏まえ最終的に診断が ITP 以外となった症例は A 群で 15 例 (9.9%)、B 群で 23 例 (20.2%)、合計 38 例 (14.3%) であった。診断が変更された群とされなかった群を比較すると、60 歳以上の比率は 73.7% vs 45.0 %、好中球絶対数 2000 未満の比率は 40.6% vs 12.8%、貧血あり*の比率は 34.2% vs 15.3%、MCV105 以上の比率は 13.2% vs 1.9% であった。(*貧血あり：男 Hb 12.0 未満、女 Hb 10.0 未満) 一方、A 群 B 群を合わせて骨髓検査で診断が変更される確率は、60 歳以上 21.8% vs 未満 7.6%、好中球絶対数 2000 未満 33.3% vs 2000 以上 9.7%、貧血あり 28.2% vs なし 12.0%、MCV 105 以上 71.4% vs 未満 13.1% であった。

D. 考察

臨床的に積極的に ITP を疑われた症例では骨髓検査により診断が変更される頻度は高くない。一方骨髓検査により診断が ITP 以外に変更される確率は

年齢、好中球数、貧血の有無、MCV によりある程度予測が可能と思われる。

E. 結論

これらの適切なカットオフ値や他のマーカーを用いた検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 島田直樹, 村田 満, 羽藤高明, 倉田義之. 難病法施行後初の臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 第 86 回日本健康学会総会, 2021. 11. 13.
(神戸) Web ポスター
- 2) 島田直樹, 村田 満, 羽藤高明, 倉田義之. 難病法施行後初の臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 第 11 回国際医療福祉大学学会学術大会, 2021. 11. 14. (成田) Web ポスター

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

ITP と SLE に伴う免疫性血小板減少症の治療反応性の違い

研究分担者：桑名 正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科 教授

研究協力者：佐々木信人 日本医科大学アレルギー膠原病内科 助教

研究要旨

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、二次性免疫性血小板減少症の中で最も患者数の多い全身性エリテマトーデス (SLE) では新規分子標的薬が次々に開発され新たな治療選択肢が増えつつある。非特異的に免疫反応を抑制する薬剤は基礎疾患の有無にかかわらず広く免疫性血小板減少症に一定の効果を示すが、治療標的がピンポイントである分子標的薬では病態毎に治療反応性が異なる可能性がある。今年度は ITP と SLE に伴う二次性免疫性血小板減少症 (SLE-ITP) の治療反応性の違いを明らかにするために系統的文献レビューをおこなった。SLE-ITP では ITP と比較してヒドロキシクロロキンでは高い奏効率を認めたが、脾摘では再発率が高かった。トロンボポエチン受容体作動薬に対する奏効率に明らかな差を認めなかったが、抗リン脂質抗体症候群を伴った SLE-ITP では重篤な血栓塞栓イベントが多い傾向があった。リツキシマブに対する治療反応性は ITP より SLE-ITP で高い報告も散見された。ループス腎炎をはじめ SLE では標準的治療薬として用いられているミコフェノール酸モフェチルは ITP でも有効な治療選択肢となり得る。SLE と ITP では薬剤により治療反応性、副作用に違いがみられた。

A. 研究目的

免疫性血小板減少症は抗血小板自己抗体によるⅡ型アレルギー機序で誘発される自己免疫疾患である。基礎疾患のない原発性だけでなく、全身性エリテマトーデス (SLE)、リンパ増殖性疾患、ヒト免疫不全ウイルスやC型肝炎ウイルスなど感染症に伴って発症する二次性も存在する。わが国では、原発性とヘリコバクター・ピロリ感染やワクチン接種後などの二次性を包括した指定難病病名として特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) が用いられている。近年、様々な疾患での病態解明が進み、

病態と密接に関連する分子や細胞に対する分子標的薬の開発が盛んに行われている。ITP の治療はこれまで副腎皮質ステロイド、脾摘、免疫グロブリン製剤、免疫抑制薬などが主流であったが、リツキシマブ (RTX)、トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) などの分子標的薬の導入に続いて Syk 阻害薬ホスタマチニブや新生児 Fc 受容体 (FcRn) を標的としたロザノリキシマブなどの臨床試験が実施されている。一方、二次性免疫性血小板減少症の中で最も患者数の多い SLE でも抗 B-cell activating factor (BAFF) 抗体ベ

ンリスタが広く使用され、さらに I 型インターフェロン、ヤヌスキナーゼ (JAK) や形質細胞様樹状細胞の機能を阻害する分子標的薬の開発が進んでいる。

副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬など非特異的に免疫反応を抑制する薬剤は基礎疾患の有無にかかわらず広く自己免疫病態に一定の効果を示すが、治療標的がピンポイントの分子標的薬では病態毎に治療反応性が異なる。そのため、ITP と SLE に伴う二次性免疫性血小板減少症 (SLE-ITP) では分子標的療法に対する反応性が異なる可能性があり、今後は免疫性血小板減少症の分類によって治療の個別化が必要になる可能性がある。そこで、システマティック論文レビューを行い、ITP と SLE-ITP における治療反応性の違いを検討した。

B. 研究方法

Pubmed、Web of science、Scopus において 系統的文献レビューをおこなった。“immune thrombocytopenia” or “Idiopathic Thrombocytopenic Purpura” and “Hydroxychloroquine”, “rituximab”, “splenectomy”, “thrombopoietin receptor agonists”, “Mycophenolate mofetil” SLE and thrombocytopenia and “Hydroxychloroquine” or “Hydroxychloroquine”, “rituximab”, “splenectomy”, “thrombopoietin receptor

agonists”, “Mycophenolate mofetil” Mesh term を用いて英文論文、検索期間を 2000 年から 2021 年までとした。比較検討する治療として、ITP または SLE-ITP における治療効果を主題とした論文が複数存在するヒドロキシクロロキン (HCQ)、RTX、脾摘、トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) とした。臨床研究の質について EPIC Faculty Scholars score を用いて評価した。

C. 研究結果

ヒドロキシクロロキン

検索論文 227 (Web of science 10 Pubmed 17 SCOPUS 200) 重複文献および目的外を除外し 26 文献。抄録レビュー 5 研究を評価した。

ランダム化比較研究 1

観察研究 3

症例報告 2

5 文献 症例数 90 (SLE n=23)

SLE-ITP

4 文献 症例数 23

有効性

奏効率 66%

ITP

4 文献 症例 64

奏効率 50-86%

SLE-ITP と ITP 比較

SLE-ITP と ITP との効果を比較した 2 つ観察研究では、SLE 確定例で奏効率が高かった。

リツキシマブ

SLE-ITP

検索論文 327(Web of science 63
Pubmed 67 SCOUPS 197) 重複文献および目的外を除外し 26 文献とした。抄録レビューを行い 2 文献で評価した。

ランダム化比較試験 0

観察研究 2 症例数 59

有効性

奏効率 84%~91%

ITP

検索論文 1981(Web of science 605
Pubmed 482 SCOUPS 894) 重複文献および目的外を除外し 56 文献。抄録レビューを行い 48 文献で評価した。

ランダム化比較試験 5

観察研究 38

システマティックレビュー 5

症例数 1429

有効性

奏効率:60%以上

システマティックレビュー奏効率 64%
長期の前向き研究(症例数=248)では 5
年間観察で奏効率 60.1%

SLE-ITP と ITP の比較

SLE-ITP と ITP では直接比較検討はないが、SLE-ITP では ITP に比べ奏効率が高い報告もあった。

脾摘

SLE-ITP

検索論文 208(Web of science 84
Pubmed 50 SCOUPS 73) 重複文献および目的外を除外し 4 文献とした。抄録

レビューを行い 4 文献で評価した。

ランダム化比較試験 0

観察研究 4 文献 症例数 67

有効性

奏効率 60%

SLE の活動性については 2 観察研究で記載があり、両者とも活動性指標スコア (SLEDAI) は低下し、プレドニゾロン平均投与量も経過観察中は減量できていた。

ITP

検索論文 3158(Web of science 906

Pubmed 1457 SCOUPS 795) 重複文献および目的外を除外し 56 文献とした。抄録レビューを行い 56 文献で評価した

ランダム化比較試験 0

観察研究 48 文献 症例数 2623

システマティックレビュー 10

有効性

奏効率 84%

SLE-ITP と ITP の比較

SLE、抗リン脂質抗体症候群 (APS) を含めた群と ITP 群(SLE と APS を除外)で比較した観察研究では、早期奏効率は同等であった。SLE/APS 群は完全奏効率(血小板 15 万以上)が低く、再発率が高かった(38.9% vs 18.75%)。SLE-ITP と ITP の比較では、SLE-ITP での奏効率が低く、再発率が高かった。

TP0 受容体作動薬

SLE-ITP

検索論文 45(Web of science 10
Pubmed 16 SCOUPS 19) 重複文献および目的外を除外し 56 文献とした。抄録

レビューを行い 15 文献で評価した。

ランダム化比較検討 0

観察研究 1

症例報告 14

症例数 8

有効性

奏効率 90%

有害事象として、2 文献において静脈血栓塞栓症 (2 イベント 1 症例/18 症例)、動脈血栓塞栓症 (4 イベント APS or 抗リン脂質抗体陽性例 4 症例/18 症例)、APS を伴った例で出血性脳梗塞 (1 イベント 1 症例/4 症例) が報告されている。

ITP

検索論文 3090 (Web of science 695 Pubmed 1199 SCOUPS 1195) 重複文献および目的外を除外し 50 文献とした。抄録レビューを行い 50 文献で評価した。

ランダム化比較試験 19

観察研究 9

メタアナリシス 22

有効性

観察研究 奏効率 60-90%

システマティックレビュー 奏効率 >80%

SLE-ITP と ITP の比較

直接比較検討はないが、奏効率に差を認めなかった。APS を伴う SLE で重篤な有害事象の報告が多かった。

MMF

SLE-ITP

検索論文 203 (Web of science 33

Pubmed 29 SCOUPS 151) 重複文献および目的外を除外し 4 文献とした。抄録レビューを行い文献で評価した

症例報告 4

有効性の評価は困難であった。

ITP

検索論文 872 (Web of science 132

Pubmed 120 SCOUPS 640) 重複文献および目的外を除外し 56 文献とした。抄録レビューを行い 9 文献で評価した。

観察研究 8 文献

症例数 169

ランダム化比較試験 1 試験

有効性

奏効率 60-91.5%

MMF 群と標準治療群の比較において MMF では治療失敗が少なく、完全奏効率：91.5%と標準的治療群比較して奏効率が高かった。

SLE-ITP と ITP の比較

SLE での介入研究、観察研究がなく、ITP との比較は困難であった。原発性 ITP と二次性 ITP の比較 (51% vs 52%) では奏効率に差を認めなかった。

D. 考察

SLE-ITP では ITP と比較して HCQ、RTX で高い奏効率を認めた。脾摘では再発率が高く治療反応性に違いが認められた。TPO 受容体作動薬では奏効率に差を認めなかったが、APS 併発例では重篤な血栓塞栓イベントの報告があった。MMF については SLE での介入報告がなかったが、

ITP でのランダム化比較試験の結果からは MMF は有望な治療選択肢になる。

該当なし

E. 結論

薬剤により SLE-ITP と ITP に対する治療反応性および安全性に違いが認められた。これらは両者の病態の違い、免疫性血小板減少症の分類ごとに治療法の差別化の必要性を示唆した。

2. 学会発表

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

臨床調査個人票・医療意見書の集計による ITP の記述疫学調査

研究分担者：島田 直樹 国際医療福祉大学基礎医学研究センター

研究分担者：村田 満 慶應義塾大学医学部臨床検査医学

研究協力者：羽藤 高明 愛媛大学大学院医学系研究科・愛媛県赤十字血液センター

研究要旨

2018 年 1 月～2019 年 12 月の成人 ITP（特発性血小板減少性紫斑病）の臨床調査個人票および小児 ITP（免疫性血小板減少性紫斑病）の医療意見書のデータについて第三者提供申請を行った。

5 月中旬にデータが提供される予定であり、そのデータを使用して 2022 年度に具体的な集計・分析を実施する予定である。

A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病（以下、ITP）は、厚生労働省の特定疾患治療研究事業の医療受給対象疾患に指定されてきた。2015 年 1 月からは、難病法施行による指定難病として引き続き医療費助成対象となっている。特定疾患治療研究事業は、患者の医療費の自己負担分を公費で補助し、受療を促進することで、多くの患者情報を得て病因解明や治療法開発などの調査研究を推進しようとするものである。特定疾患治療研究事業において臨床調査個人票は全ての医療受給申請で提出され、これにより患者（医療受給者）の基本的臨床情報を得ることができる。臨床調査個人票の内容は、厚生労働省の難病患者認定適正化事業において、都道府県によって WISH（厚生労働省行政情報総合システム）に導入されている特定疾患調査解析システムに電子入力されて、オンラインで厚生労働省へデータが届く仕組みになっている。2003 年

度以来、本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となり、臨床調査個人票データの有効活用が進められてきた。我々は、ITP の疫学像（性年齢分布、臨床症状、検査所見、治療状況など）を分析してきた^{1)～10)}。

2015 年 1 月の難病法施行の制度変更に伴い、国は新たな指定難病患者データベースを構築して、2019 年度後半から新たなデータベースの利用が可能となった。

本研究は、指定難病および小児慢性特定疾病の患者データベースを用いて、ITP の患者数（受給者数）、新規受給者の年齢・発症年齢、発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況の分析を行い、最新の疫学像を明らかにするとともに、データベースの有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

資料として、2018 年 1 月～2019 年 12

月の ITP の臨床調査個人票を利用することとした。臨床調査個人票については 2017 年の途中から OCR 形式に変更されており、データの正確性が向上していることが期待される。

さらに今年度は、同じ期間の小児慢性特定疾病の ITP（免疫性血小板減少性紫斑病）の医療意見書も利用することとした。臨床調査個人票と医療意見書の集計結果を合わせるにより、特に ITP の年齢別頻度分布などが完全な形で得られることが期待される。

（倫理面への配慮）

「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」に基づいてデータの第三者提供申請を行う。提供されるデータには、氏名・住所など個人が特定される情報は含まれていない。本研究は、国際医療福祉大学栃木地区倫理審査委員会の承認を得て実施する（2021 年 10 月 12 日、21-Io-27）。

C. 研究結果

「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」に基づいて、2021 年 8 月に第三者提供窓口で連絡を取り、10 月下旬に必要書類を提出した（11 月 5 日締め切り）。

事務局による事前書類審査の過程で数回の加筆修正を行い、12 月中旬に一応の了承を得た。2021 年 12 月 24 日に第 6 回ワーキンググループが開催されて審査された。

2022 年 1 月 17 日に第三者提供窓口よ

り承諾の連絡を得た。2022 年 1 月から 3 月にかけて第三者提供窓口と利用項目の確認を行った。並行して、令和 4 年 2 月 15 日付で厚生労働省健康局難病対策課に必要書類を提出した。

現在はデータの提供待ちであり、提供時期は 5 月中旬の予定である。

D. 考察

第三者提供の手続きには、多種多様の書類の提出と、相応の時間が必要となることが確認された。特に、ワーキンググループは年 4 回しか開催されないことから、タイミングを逸すると大きなタイムロスを生じてしまう。そのため、本研究では集計・分析を 2022 年度に実施する予定とした。

今後の予定として、2022 年度に具体的な集計・分析を実施する。まず成人の ITP（特発性血小板減少性紫斑病）について、衛生行政報告例^{11)~12)}から各年の受給者数（患者数）を確認した上で、各年のデータ入力率を「電子入力された臨床調査個人票件数／衛生行政報告例による受給者数」として求める。

各年のデータ入力率を確認した上で、各年のデータを集計する。現時点では、新規受給者の年齢・発症年齢、発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況の分析を行い、最新の疫学像を明らかにするとともに、データベースの有用性を検討することを予定している。

E. 結論

2018 年 1 月～2019 年 12 月の成人 ITP

の臨床調査個人票および小児 ITP の医療意見書のデータについて第三者提供申請を行った。

5月中旬にデータが提供される予定であり、そのデータを使用して2022年度に具体的な集計・分析を実施する予定である。

文献

- 1) 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 再生不良性貧血の新規申請患者における臨床的特徴～認定基準の観点から～. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究(研究代表者:永井正規) 平成20年度 総括・分担研究報告書. 2009(3):62-69.
- 2) 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 再生不良性貧血の臨床調査個人票の改訂. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究(研究代表者:永井正規) 平成21年度 総括・分担研究報告書. 2010(3):61-62.
- 3) 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究(研究代表者:永井正規) 平成22年度 総括・分担研究報告書. 2011(3):149-153.
- 4) 杉田 稔, 島田直樹. 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究(研究代表者:小澤敬也) 平成22年度 総括・分担研究報告書. 2011(3):51-56.
- 5) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票(平成24年度)集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 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(研究代表者:村田 満) 平成26年度 総括・分担研究報告書. 2015(3):45-61.
- 6) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票(平成25年度)集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 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(研究代表者:村田 満) 平成27年度 総括・分担研究報告書. 2016(3):30-46.
- 7) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 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(研究代表者:村田 満) 平成29年度 総括・分担研究報告書. 2018
- 8) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 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(研究代表者:村田 満)
平成 30 年度 総括・分担研究報告書.
2019

- 9) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 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(研究代表者:村田 満) 令和元年度 総括・分担研究報告書. 2020
- 10) 村田 満, 島田直樹, 羽藤高明, 倉田義之. 難病法施行後初の臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 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(研究代表者:森下英理子) 令和 2 年度 総括・分担研究報告書. 2021
- 11) 厚生労働省大臣官房統計情報部編: 保健・衛生行政業務報告(衛生行政報告例)(平成 17~平成 20 年度)
- 12) 厚生労働省大臣官房統計情報部編: 衛生行政報告例(平成 21~令和 2 年

度)

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 島田直樹, 村田満, 羽藤高明, 倉田義之. 難病法施行後初の臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 第 86 回日本健康学会総会, 2021. 11. 13. (神戸) Web ポスター
- 2) 島田直樹, 村田満, 羽藤高明, 倉田義之. 難病法施行後初の臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 第 11 回国際医療福祉大学学会学術大会, 2021. 11. 14. (成田) Web ポスター

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

TTP/aHUS 研究グループ 研究総括

サブグループリーダー：松本 雅則

研究分担者：松本 雅則 奈良県立医科大学輸血部 教授
宮川 義隆 埼玉医科大学総合診療内科・血栓止血センター 教授
小亀 浩市 国立循環器病研究センター研究所分子病態部 部長
丸山 彰一 名古屋大学腎臓内科 教授
研究協力者：芦田 明 大阪医科薬科大学
池田 洋一郎 東京大学
伊藤 秀一 横浜市立大学
上田 恭典 倉敷中央病院
加藤 規利 名古屋大学
香美 祥二 徳島大学
南学 正臣 東京大学
日笠 聡 兵庫医科大学
藤村 吉博 奈良県立医科大学
宮田 敏行 国立循環器病研究センター
八木 秀男 奈良県総合医療センター
和田 英夫 三重県立総合医療センター

研究要旨

令和3年度のTTP/aHUSグループの計画は、以下の1)~6)の6項目を実施する年度当初の計画であったが、年度途中で7)を追加して実施した。1) TMAにおけるADAMTS13解析・TTP症例の集積：奈良医大でのTMA/TTP症例の集積を継続し、2021年に27例の新規登録があり、総数は1604例となった。そのうち、ADAMTS13活性が10%未満に著減しているTTP症例は23例新規登録され、総数は725例である。2) TTP前向きコホート：外部資金の獲得の目処が立ち、現在参加施設の調整、プロトコルの作成を行なっている。倫理委員会の許可後、次年度早期に症例の登録を開始する予定である。3) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析：2022年に2例発見し、そのうち1例でADAMTS13遺伝子解析を実施し、異常を同定した。4) Clinical question(CQ)に基づいたTTP診療ガイドラインの作成：後天性TTPに対するリツキシマブに関するCQを決定し、文献検索を実施し、論文の選択を終了した。今後、論文の内容を精査し、推奨を決定する。5) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積：名古屋大学で112例の疾患相談を受け、154検体の溶血試験等の検査を実施した。そのうち17例をaHUSと診断した。6) aHUS診療ガイドの改定：ガイドライン改定委員を組織し、現在までに8回の会議を行った。CQと章立てを確定し、本文の推敲段階に入っている。7) 患者向け動画の作成：前年度に2つの動画を作成し、本年度はTMAとSTEC-HUSの

2つの動画を追加した。

A. 研究目的

日本国内のTMA(血栓性微小血管症)症例の集積と病態解析を行い、TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)とaHUS(非典型溶血性尿毒症症候群)の実態を明らかにし、予後の改善を図る。

B. 研究方法

令和3年度は以下のように1) - 6)について計画し、実施した。7)については当初計画に含まれていなかったが、年度内に追加し、実施した。

- 1) TMAにおけるADAMTS13解析・TTP症例の集積(松本、宮川)
- 2) TTP前向きコホート(松本)
- 3) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析(小亀)
- 4) Clinical question(CQ)に基づいたTTP診療ガイドラインの作成(宮川、松本)
- 5) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積(丸山)
- 6) aHUS診療ガイドの改定(丸山、松本、宮川)
- 7) 患者向け動画の作成(松本、芦田)

(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倫理委員会、遺伝子解析は奈良医大、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. 研究結果

1) TMA・TTP症例の集積の継続

奈良県立医科大学輸血部で集積しているTMAレジストリーに、令和3年度は23例のTMAが追加された。これで1998年から開始したTMAレジストリーの総症例数は1604例となった(図1)。このうちADAMTS13活性が10%未満でTTPと診断される症例は725例である(表1)。先天性TTPは69例(9.5%)で、後天性TTPが656例である。後天性TTPの中で特発性TTPが437例(66.6%)であり、それ以外は2次性211例(33.5%)であった。2次性で最も多いのが膠原病115例(54.5%)であるが、以前多く報告されていたチクロピジンによるTTPなどの薬剤性TTPは本年度発見されなかった。

このregistryとは別に「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づいて集められている臨床個人査票の開示を厚生労働省から受けて調査している。現在までに2018年と2019年の開示を受けた。この2年間で新規登録症例は132例であり、内訳は先天性4例、後天性原発性94例、後天性2次性33例、不明1例であった。

2) TTP前向きコホート(松本、久保)

上記の奈良医大のレジストリーは後ろ向き研究であり、臨床個人調査票も継続的な観察は難しい。そのため、外部資金を得てTTP前向きコホートを行う計画である。参加施設10施設から30症例を登録してもらい、主治医にWebにて経

過を入力してもらいデータを入力してもらう計画である。経過観察期間は 36 か月で、主要評価項目は臓器障害（脳、心臓、腎臓）の出現頻度である。二次的な評価項目として、ADAMTS13 活性のインヒビターの急性期と寛解期の比較、血小板数正常化までの日数、血漿交換の回数、入院期間、TTP 再燃・再発・死亡の頻度などを検討したいと考えている。

3) 先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析

1) で実施している ADAMTS13 解析を通じて TMA 症例を集積し、先天性 TTP 疑い症例に関しては ADAMTS13 遺伝子解析を実施している。令和 3 年度に先天性 TTP 疑い患者 2 例のうち 1 例で ADAMTS13 遺伝子解析を行い、責任遺伝子変異を同定した。現在までに 67 例の先天性 TTP 疑い患者で ADAMTS13 遺伝子解析を行い、63 例 (94.0%) において両アレルの遺伝子変異を同定した。

4) Clinical question に基づいた TTP 診療ガイドラインの作成

TTP に対する診療ガイドラインとして本研究班で TTP 診療ガイド 2020 を完成させた。このガイドラインは専門家の意見である側面が強いため科学的根拠に基づいたガイドラインの作成を目指している。TTP でリツキシマブを使用する時期として、1) 急性期、2) 慢性／再発性の場合、3) 寛解期に ADAMTS13 活性著減時、の 3 つの場合を想定して、リツキシマブを使用する可否についての CQ を作成した。文献検索を実施し、論文

の選択を終了した。

5) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積

aHUS registry は 2010 年頃に奈良医大輸血部で開始し、2014 年 9 月に東京大学腎臓内分泌内科に移転した。その後 2020 年度 4 月から名古屋大学腎臓内科に移っている。移動に伴い、ヒツジ溶血試験などの蛋白質学的解析の技術も継承している。aHUS の遺伝子解析は、かずさ DNA 研究所で保険適用として実施されているが aHUS registry とも結果を共有している。名古屋大学で 112 例の aHUS 疑い症例の相談を受け、154 例で溶血試験などの検査を実施し、17 例を aHUS と診断した。

6) aHUS 診療ガイドの改定

日本国内では 2013 年に日本腎臓学会、日本小児科学会が共同で aHUS 診断基準を作成した。2015 年には上記 2 学会に日本血液学会、日本血栓止血学会が協力し、aHUS 診療ガイド 2015 を作成した。これを改定するため、この班会議と日本腎臓学会、日本小児科学会、日本血液学会、日本補体学会が共同で改定作業を開始した。現在までに 8 回の会議を実施し、clinical question を含む内容をほぼ確定し、本文の推敲の段階である。

7) TTP/aHUS の患者向け動画の作成

TTP, aHUS の患者が自分たちの疾患について理解できるように短い動画を令和 2 年度に作成した。当初の計画では TMA を総論として解説し、鑑別診断すべ

き疾患として志賀毒素産生性 HUS (STEC-HUS) を含めるつもりであったが、COVID-19 流行のため演者が集合して収録が困難であり、TTP と aHUS の 2 疾患に絞った。令和 3 年度にもこの計画を継続し、TMA および STEC-HUS の 2 本の動画を作成し、本研究班のホームページなどで公開した。

8) その他

後天性 TTP においてワクチン接種により再発した症例、先天性 TTP においてワクチンにより TTP 発作が起こった症例が海外から報告されたことにより、TTP 患者における COVID-19 ワクチンの副反応について奈良医大 registry の患者においてアンケート調査を行った。

後天性 TTP においてワクチン後に再発を認めた症例は無かった。また、先天性 TTP においてもワクチン後に増悪した症例は無かったが、血漿輸注後のワクチン接種までの期間が重要と考えられた。我々がアンケート調査した先天性 TTP 症例 38 例では、FFP 定期輸注が 24 例で行われ、全例が FFP 輸注後 2 週間以内にワクチン接種を受けていた。海外から報告のあったワクチン後に増悪した症例は、血漿輸注から数週間経過している症例、もともと TTP 発作が時々認められる症例などであった。このことから、先天性 TTP における COVID-19 ワクチン接種で注意すべきこととして、病状の安定した症例で血漿輸注後できるだけ早期にワクチンを接種することを推奨した（論文発表、英文 No14）。

D. 考察

我々のサブグループは、TTP と aHUS の 2 つの指定難病を対象としている。両疾患において registry を継続し症例集積を進めるとともに、診療ガイドラインを改定することが我々の重要な任務である。TTP については、2017 年にガイドラインを作成し、2020 年に保険診療の拡大に伴う改定を行った。aHUS も 2015 年にガイドラインを作成している。次年度には、CQ を含んだガイドラインを TTP/aHUS とともに完成させる予定である。

奈良医大の TMA registry は、ADAMTS13 検査が保険適用となったことにより激減することが予想された。しかし、この 3 年間は年間 20-30 症例の登録があり、大きな減少は認めない。ただし、診療ガイドラインにより標準的治療法が一般的となり、新たな治療法も登場することから我々に相談する症例は激減することが考えられる。引き続き日本の現状を把握するために、TTP の前向きコホートが重要と考えている。今後、施設を 10 施設程度に絞って、前向きに後天性 TTP 患者を経過観察する前向きコホートを計画している。これによって、中枢神経、心臓、腎臓などの臓器障害を長期的に評価できることを目指している。

先天性 TTP の発掘に関しては世界に先駆けて実施してきたことから、現在は年間 1-2 例となり ADAMTS13 遺伝子解析症例が少ない状態が続いている。今後の課題として、現在までに遺伝子異常が明らかになっていない 4 症例の遺伝子異常を明らかにすることである。現在使用している方法では発見できないこと

から、新規の方法を確立することが必要であり、Long-read sequencing を検討している。現在までにこの方法の有用性が確認できたことから、次年度に成果が残せることを期待している。

動画作成に関して、昨年度に TTP と aHUS の 2 本の動画を作成した。当初 4 本の動画を計画していたが、経費及び COVID-19 の流行などの理由により、2 本以外は中止した。本年度は、総論的な TMA、各論の STEC-HUS の残り 2 本を作成し、当初の計画を完成させた。この動画は患者さん向けであり、自分の疾患について理解を深めてもらうとともに、新規患者の発掘につながることを期待している。

また、新型コロナウイルスワクチン副反応について様々な報告がある。我々は TTP 患者においてアンケート調査を行い、大きな副反応は無いことを確認した。ただし、先天性 TTP で FFP の定期輸注を受けている患者では、血漿を投与して 1 週間以内にワクチン接種を受けるべきであると考えている。

E. 結論

TTP, aHUS とともにレジストリー研究はおおむね順調に推移している。また、両疾患のガイドライン作成に向けて CQ の策定や論文検索を行い、令和 4 年度に完成することを目指して順調に進んでいる。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- 1) ○Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. Characteristics behaviors of

coagulation and fibrinolysis markers in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Intensive Care Med. 36:436-442, 2021.

- 2) ○Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas M, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP, Scully M. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. Blood. 137(14):1855-1861, 2021.
- 3) Hayakawa M, Matsumoto M. Response to “Etiology and Management of Bleeding during ECMO in a COVID-19 Patient. J Atheroscler Thromb. 28(4):404-405, 2021
- 4) Shiraishi Y, Tachizaki Y, Inoue Y, Hayakawa M, Yamada A, Kayashima M, Matsumoto M, Horiuchi H, Yambe T. Hemolysis and von Willebrand Factor Degradation in Mechanical Shuttle Shear Flow Tester. J Artif Organs. 24(2):111-119, 2021.
- 5) ○Tarasco E, Lukas Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova IV, Knöbl P, Matsumoto M, von Krogh AS, Aebi-Huber I, Cermakova Z, Górská-Kosicka M, Jalowiec KA, Largiadèr CR, Prohaszka Z, Sinkovits G, Windyga J, Lämmle B, Kremer

- Hovinga JA. Annual Incidence and Severity of Acute Episodes in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 137(25):3563-3575, 2021.
- 6) ○Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, Isonishi A, Kokame K, Matsumoto M. Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort. *Br J Haematol*. 2021. 194(2):444-452, 2021.
- 7) ○Kayashima M, Sakai K, Harada K, Kanetake J, Kubo M, Hamada E, Hayakawa M, Hatakeyama K, Matsumoto M. Strong association between insufficient plasma exchange and fatal outcomes in Japanese patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2021. 114(4):415-423, 2021.
- 8) Hirai H, Yamashita M, Matsumoto M, Hayakawa M, Sakai K, Ueda T, Ogata N. Analysis focusing on plasma von Willebrand factor in pachychoroid neovasculopathy and age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 11(1):19987-19987, 2021.
- 9) Ito T, Minamitani T, Hayakawa M, Otsubo R, Akiba H, Tsumoto K, Matsumoto M, Yasui T. Optimization of anti-ADAMTS13 antibodies for the treatment of ADAMTS13-related bleeding disorder in patients receiving circulatory assist device support. *Sci Rep*. 11(1):22341-22341, 2021.
- 10) Hayakawa M, Matsumoto M. Response to “Etiology and Management of Bleeding during ECMO in a COVID-19 Patient. *J Atheroscler Thromb*. 28(4):404-405, 2021
- 11) Green L, Stanworth S, McQuilten Z, Lin V, Tucker H, Jackson B, Badawi M, Hindawi S, Chaurasia R, Patidar G, Pandey HC, Fasola F, Miyata S, Matsumoto M, Matsushita T, Rahimi-Levene N, Peer V, Pavenski K, Callum J, Thompson T, Murphy M, Staves J, Maeglele M, Abeyakoon C, Rushford K, Wood E, Nuñez MA, Mellado S, Saa E, Triyono T, Pratomo B, Apelseh TO, Dunbar N. International Forum on the Management of Major Haemorrhage: Responses. *Vox sanguinis*. 2022 (in press)
- 12) Green L, Stanworth S, McQuilten Z, Lin V, Tucker H, Jackson B, Badawi M, Hindawi S, Chaurasia R, Patidar G, Pandey HC, Fasola F, Miyata S, Matsumoto M, Matsushita T, Rahimi-Levene N, Peer V, Pavenski K, Callum J, Thompson T, Murphy M, Staves J, Maeglele M, Abeyakoon C, Rushford K, Wood E, Nuñez MA, Mellado S,

- Saa E, Triyono T, Pratomo B, Apelseh TO, Dunbar N. International Forum on the Management of Major Haemorrhage: Summary. *Vox sanguinis*. 2022. (in press)
- 13)○ Yoshida K, Sakaki A, Matsuyama Y, Mushino T, Matsumoto M, Sonoki T, Tamura S. Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following BNT162b2 mRNA Coronavirus Disease Vaccination in a Japanese Patient. *Int Med*. 61(3):407-412, 2022.
- 14)○Hamada E, Sakai K, Yamada S, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. No aggravation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura by mRNA-based vaccines against COVID-19: a Japanese registry survey. *Ann Hematol*. 2022. doi.10.1007/s00277-022-04774-2
- 15)Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, Takedani H, Matsushita T, Amano K, Matsumoto M, Nishio K, Shima M, Kasahara M, Nogami K. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ open*. 12(2):e056922, 2022.
- 16)○Uchino K, Sakai K, Shinohara S, Matsuhisa A, Iida Y, Nakano Y, Matsumura S, Kanasugi J, Takasugi S, Nakamura A, Horio T, Murakami S, Mizuno S, Yamamoto H, Hanamura I, Matsumoto M, Takami A. Successful preventive treatment with cyclosporine in a patient with relapsed/refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2022.
- 17)Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost*. 2022. (in press) doi.10.1111/jth.15717
- 18)Enomoto M, Takaya H, Namisaki T, Fujinaga Y, Nishimura N, Sawada Y, Kaji K, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Inoue T, Matsumoto M, Yoshiji H. Ratio of von Willebrand factor antigen to ADAMTS13 activity is a useful biomarker for acute-on-chronic liver failure development and prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 52(4):390-400, 2022

- 19) Barbour T, Scully M, Ariceta G, Cataland S, Garlo K, Heyne N, Luque Y, Menne J, Miyakawa Y, Yoon SS, Kavanagh D; 311 Study Group Members. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney Int Rep.* 2021. 24;6(6):1603-1613.
 - 20) Nagaya S, Maruyama K, Watanabe A, Meguro-Horike M, Imai Y, Hiroshima Y, Horike SI, Kokame K, Morishita E. First report of inherited protein S deficiency caused by paternal PROS1 mosaicism. *Haematologica.* 107(1):330-333, 2022.
 - 21) Yamazaki Y, Eura Y, Kokame K. V-ATPase V0a1 promotes Weibel-Palade body biogenesis through the regulation of membrane fission. *Elife.* 10 e71526, 2021. doi:10.7554/eLife.71526.
 - 22) Eura Y, Kokame K. Commonly used anti-von Willebrand factor antibody for multimer analysis cross-reacts with fibronectin, which is difficult to distinguish from von Willebrand factor. *Res Pract Thromb Haemost.* 5(6):e12598, 2021.
 - 23) Osada M, Maruyama K, Kokame K, Denda R, Yamazaki K, Kunieda H, Hirao M, Madoiwa S, Okumura N, Murata M, Ikeda Y, Watanabe K, Tsukada Y, Kikuchi T. A novel homozygous variant of the thrombomodulin gene causes a hereditary bleeding disorder. *Blood Adv.* 5(19):3830-3838, 2021.
 - 24) Watanabe A, Hataida H, Inoue N, Kamon K, Baba K, Sasaki K, Kimura R, Sasaki H, Eura Y, Ni WF, Shibasaki Y, Waguri S, Kokame K, Shiba Y. Arf GTPase-activating proteins SMAP1 and AGFG2 regulate the size of Weibel-Palade bodies and exocytosis of von Willebrand factor. *Biol Open.* 10(9): bio058789, 2021.
- 和文
- 1) 長谷川真弓, 梅木弥生, 松本雅則. いま注目のトピックを掘り下げる 5年ぶりに改定された「輸血療法の実施に関する指針」の変更ポイント *Medical Technology* 49(2):177-181, 2021
 - 2) 吉井由美, 松本雅則. 【病気とくすり 2021 基礎と実践 Expert's Guide】循環器系の病気とくすり 血液・造血器系疾患 白血球減少症、発熱性好中球減少症. *薬局* 72(4):1085-1089, 2021
 - 3) 吉井由美, 松本雅則. 【病気とくすり 2021 基礎と実践 Expert's Guide】循環器系の病気とくすり 血液・造血器系疾患 血小板減少性紫斑病. *薬局* 72(4):1080-1084, 2021
 - 4) ○酒井和哉, 松本雅則. 【指定難病

- に見る出血・凝固の異常-病態研究と診療】血栓性血小板減少性紫斑病(指定難病 64). *Thrombosis Medicine* 11(1):12-18, 2021
- 5) ○ 松本雅則. Hemolytic Anemia :Molecular Pathogenesis and New Treatment 血栓性血小板減少性紫斑病の病因と有望な新規治療薬. *臨床血液* 62(5):480-485, 2021
 - 6) ○酒井和哉, 松本雅則. 【HLA 関連疾患】HLA と血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). *臨床免疫・アレルギー科* 75(5):558-564, 2021
 - 7) ○酒井和哉, 松本雅則, 桑名正隆, 田中秀則, 細道一善. 日本人における免疫原性血栓性血小板減少性紫斑病の疾患感受性 HLA の網羅的解析. *奈良県医師会医学会年報* 34(1):64-70, 2021
 - 8) 日笠 聡, 渥美達也, 石黒 精, 金子 誠, 高橋芳右, 野上恵嗣, 藤井輝久, 堀内久徳, 松井太衛, 毛利 博, 森下英理子, 松下 正, 朝比奈俊彦, 天野景裕, 上田恭典, 岡本好司, 小亀浩市, 佐道俊幸, 瀧 正志, 長尾 梓, 西尾健治, 西田恭治, 西野正人, 藤村吉博, 松本雅則, 宮川義隆, 八木秀男, 和田英夫. von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会. von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版 *日本血栓止血学会誌* 32(4):413-481, 2021
 - 9) 松本雅則. von Willebrand 病(VWD). *NOVARTIS* 1-4, 2021
 - 10) 越智真一, 松本雅則. 播種性血管内凝固. *内科* 129(4):654-657, 2022
 - 11) ○梶田樹矢, 小川孔幸, 松本 彬, 内藤千晶, 三原正大, 石川哲也, 小林宣彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 清水立矢, 酒井和哉, 早川正樹, 松本雅則, 半田 寛. 多発性脳梗塞を合併した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床血液* 63(1):55-61, 2022
 - 12) ○久保政之, 松本雅則. 【救急医もちゃんと知っておきたい 出血性疾患・血小板数低下疾患】血小板数低下を伴う血栓性疾患・病態 血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群/非典型溶血性尿毒症症候群. *救急医学* 46(2):151-160, 2022
 - 13) ○立俵良崇, 加藤規利, 丸山彰一. 最新ガイドラインに基づく腎・透析診療指針 2021-'22 II. 各論 TMA 総合医学社, 2021. 5
 - 14) ○加藤規利, 立俵良崇, 丸山彰一. 腎臓医が診る指定難病 遺伝性腎疾患 飛天系溶血性尿毒症症候群(aHUS)/血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). *腎と透析* 91(1), 2021. 7

2. 学会発表

- 1) 久保政之, 酒井和哉, 早川正樹, 柏木浩和, 富山佳昭, 松本雅則. 本態性血小板血症(ET)に対する細胞減少療法がVWF マルチマー構造に与える影響. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. Web
- 2) 梶田樹矢, 小川孔幸, 松本 彬, 内藤千晶, 三原正大, 小林宣彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 酒井和哉, 松本雅則, 半田 寛. 多発性脳梗塞を合併した難治性血栓性血小板減少性紫斑

- 病(TTP)症例. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021.5. Web
- 3) 長谷川真弓, 谷山 歩, 大前和人, 梅木弥生, 早川正樹, 松本雅則. 大量出血時のフィブリノゲン補充目的以外でのクリオプレシピテートの有効性について. 第83回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2021.6. 東京 (Web)
 - 4) M. Kubo, H. Kashiwagi, H. Yagi, Y. Seki, A. Hasegawa, H. Tanaka, I. Amano, Y. Tomiyama, M. Matsumoto. Increased Cleavage of VWF by ADAMTS13 Might Reduce High-molecular-weight VWF Multimers, Leading to Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Essential Thrombocythemia. ISTH 2021 2021.7. フィラデルフィア (Web)
 - 5) 酒井和哉, 桑名正隆, 田中秀則, 細道一善, 宮寺浩子, 松本雅則. 日本人の後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者における疾患感受性 HLA アリルの同定及び高親和性 ADAMTS13 ペプチドの in silico 解析. 第29回日本組織適合性学会大会 2021.9. Web
 - 6) 松本雅則. 動脈血栓症治療のための VWFA1 ドメインと血小板 GP Ib 結合を阻害する新規アプタマーの開発. 第83回日本血液学会学術集会 2021.9. Web
 - 7) 越智真一, 村松恵理子, 安積秀一, 小林真也, 伊佐敷頌太, 山口智也, 竹本 聖, 中村通孝, 酒井和哉, 久保政之, 松本雅則, 中村文彦, 八木秀男. 妊娠関連の非典型溶血性尿毒症症候群に対してラブリズマブが奏効した一例 (Successful reatment of the patient with pregnancy-associated aHUS by ravulizumab). 第83回日本血液学会学術集会. 2021.9. Web
 - 8) 内野かおり, 山田早紀, 中野雄太, 松村沙織, 金杉 丈, 高杉壮一, 中村文乃, 堀尾知弘, 村上五月, 水野昌平, 山本英督, 花村一朗, 酒井和哉, 松本 則, 高見昭良. 再発難治性血栓性血小板減少性紫斑病患者におけるシクロスポリンの有用性. 第83回日本血液学会学術集会. 2021.9. Web
 - 9) 松本雅則. 医療機関から見た日赤のMR活動に期待すること. 第45回日本血液事業学会総会 2021.11. 札幌
 - 10) 松本雅則. 造血幹細胞移植後 TMA の von Willebrand 因子/ADAMTS13 からの病態解析. 第68回日本臨床検査医学会学術集会 2021.11. 富山 (Web)
 - 11) 松本雅則. 造血幹細胞移植後 TMA の von Willebrand 因子/ADAMTS13 からの病態解析. 第68回日本臨床検査医学会学術集会 2021.11. 富山 (Web)
 - 12) 松本雅則. 造血幹細胞移植後 TMA の von Willebrand 因子/ADAMTS13 からの病態解析. 第68回日本臨床検査医学会学術集会 2021.11. 富山 (Web)

- 13) Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S,
Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A,
Fujitani S, Handa H, Matsushita
T, Asakura H, Nishio K, Suzuki
K, Hashimoto Y, Ohshima S,
Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M.
The Efficacy and Safety of
Caplacizumab in Japanese
Patients with Immune-Mediated
Thrombotic Thrombocytopenic
Purpura (iTTP): An Open-Label,
Phase 2/3 Study. 63rd ASH Annual
Meeting and Exposition 2021.12.
アトランタ (Web)
- 14) 松本雅則. カブラシズマブ の有効
性と安全性. 第 16 回日本血栓止血
学会学術標準化委員会シンポジウム
2022. 2. Web

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

図1 奈良医大輸血部で集積したTMA症例数の推移(2021年末まで)

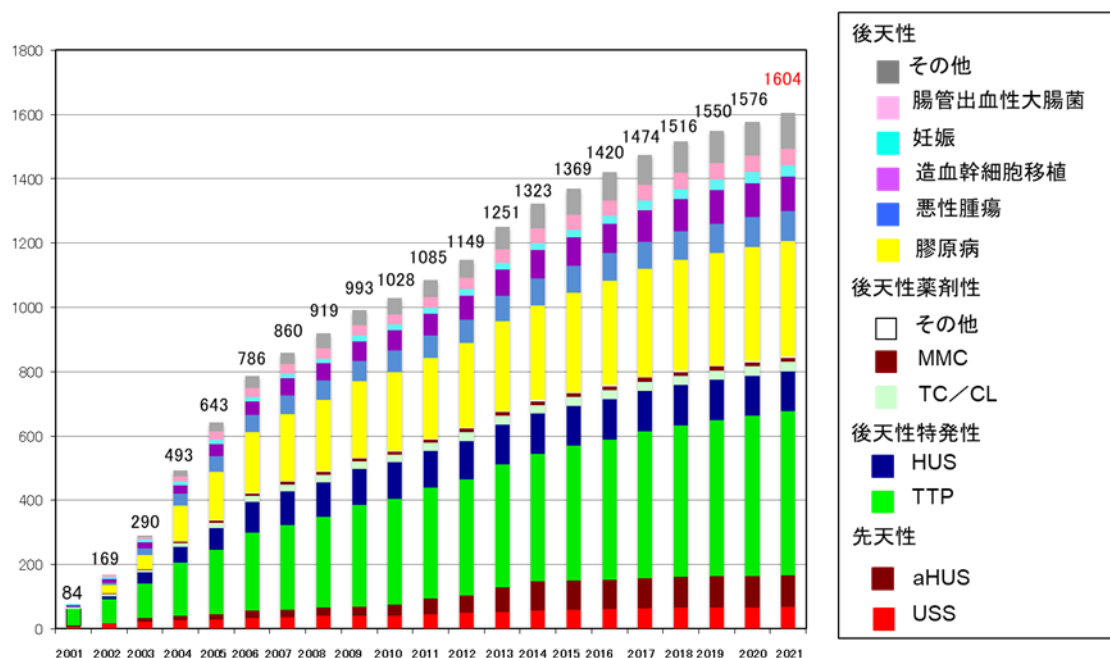


表1 TMA registry(n=1604)
(奈良医大輸血部1998.7-2021.12)

	Congenital TMAs (n=164)		Acquired TMAs (n=1413)											Total
	USS (n=69)	aHUS (n=97)	Primary (n=623)		Secondary (n=790)									(n=1604)
			TTP (n=510)	HUS (n=125)	Drug-induced (n=47)			CTD/ AD (n=358)	Malignancies (n=94)	HSCT (n=107)	Pregnancy (n=34)	STEC- HUS (n=52)	Others (LC, etc) (n=111)	
					TC(n=25)/ CL(n=4)	MMC (n=13)	Others (n=5)							
ADAMTS13:AC (%)	(n=68)	(n=93)	(n=510)	(n=125)	(n=25/n=4)	(n=13)	(n=5)	(n=358)	(n=94)	(n=107)	(n=34)	(n=52)	(n=111)	(n=1599)
<10	68	0	437	0	24	0	3	115	14	6	10	2	46	725
1 年間の増加数	2	0	12	0	0	0	0	3	1	1	0	0	4	23
10～<25	0	7	35	15	3	2	0	75	25	35	3	8	21	229
25 ～<50	0	21	29	62	1	7	1	114	35	48	14	23	25	380
≥ 50	0	65	9	48	1	4	1	54	20	18	7	19	19	265
全体の年間増加数	2	0	12	0	0	0	0	4	2	1	0	0	6	27

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

免疫性 TTP 患者における不十分な血漿交換と致死的な転帰との関連

研究分担者：松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部 教授
研究協力者：久保 政之 奈良県立医科大学 輸血部 診療助教

研究要旨

免疫性血栓性血小板減少性紫斑病 (immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura, iTTP) は血漿交換の導入によって生存率が大幅に改善したが、急性期においては依然として約 10～20%と高い死亡率を認める。本研究は奈良県立医科大学輸血部血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy, TMA) レジストリに登録された iTTP 患者コホートを用いて、死亡例における患者背景および血漿交換を主とした治療状況について検討を行った。診断基準を満たし、30 日以上フォローアップ期間を有する iTTP 患者 240 名を対象とし、生存群 195 名、TTP 関連死亡群 32 名、TTP 以外による死亡群 13 名の 3 群に分けて解析を行った。

TTP 関連死亡群では生存群に比して入院時の LDH, 総ビリルビン, 血清クレアチニン値が有意に高く、TTP 関連死亡と多臓器障害との関連が示唆された。血漿交換回数の中央値は生存群 10 回、TTP 関連死亡群 2.5 回、TTP 以外による死亡群 5 回であり、TTP 関連死亡群で有意に少なかった。TTP 関連死亡は全例が入院後 30 日以内にみられ、観察期間中央値は 5 日と早期の死亡が多く認められた。32 名中 26 名が突然の血圧低下から心肺停止となっており、剖検が行われた 10 名中 7 名で心臓の細動脈内に血小板血栓による閉塞を認めた。また、血漿交換回数別に解析を行った結果では、実施回数が少ない群ほど高い累積死亡率がみられた。その一方で、20 回以上の血漿交換を要する難治例において死亡例はみられなかった。

TTP 関連死亡群では生存群に比して臓器障害に関連したバイオマーカーが入院時に有意に高値となっており、微小血栓による強い虚血性臓器障害を反映したものと考えられる。また、血漿交換実施回数が少ないことは、高い TTP 関連死亡と関連しており、不十分な血漿交換が致死的な転帰と強く相関することが示唆された。

A. 研究目的

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は ADAMTS13 活性著減によって発症する致死的な疾患である。先天性は ADAMTS13 遺伝子異常によって (congenital TTP, cTTP), 後天性は ADAMTS13 に対する自己抗体によって (immune-mediated TTP, iTTP), その活性が低下する。TTP は、以前は無治療の場合に 90%以上が死亡する極

めて予後不良な疾患であったが、新鮮凍結血漿を用いた血漿交換が導入されて以降、80%前後の生存率が得られるようになった。血漿交換は ADAMTS13 の補充、抗 ADAMTS13 自己抗体および超高分子量 von Willebrand 因子 (VWF) 重合体の除去といった機序によって有効性を示すものと考えられている。しかし、急性期においては依然として約 10～20%と高い死

亡率が認められる。今後、さらなる治療成績の向上のためには iTTP 死亡例についての詳細な把握が必要となるが、その検討については世界的にも未だ十分には行われていない。今回、我々は奈良県立医科大学輸血部血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA) レジストリに登録された iTTP 患者コホートを用いて、死亡例における患者背景および血漿交換を主とした治療状況について検討を行った。

B. 研究方法

対象患者

2006 年から 2020 年までの期間に奈良県立医大 TMA レジストリに登録された TMA 患者 913 名の中で、血小板数 $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 未満で、ADAMTS13 活性 10%未満かつインヒビター陽性が確認された TTP 患者 334 名を抽出した。そこからさらに、①死亡例を除き、30 日以上観察データが得られていない患者、②血漿交換の回数が不明な患者、③臨床試験に参加した患者を除外した 240 名を対象とし、生存者群 195 名、TTP 関連死亡群 32 名、TTP 以外による死亡群 13 名の 3 群に大別した。なお、本研究においては原発性 iTTP だけでなく、二次性 iTTP も対象とした。

また、iTTP 死亡例に関しては死亡時の詳細な情報を抽出するとともに、剖検例では病理解剖所見に関するデータを収集した。

統計解析

本研究において、群間の名義変数の解析には Fisher の正確検定を用いた。ま

た、3 群間の連続変数の比較には Kruskal-Wallis 検定を用い、Bonferroni 法による多重比較を行った。TTP 関連累積死亡率の解析には Gray の検定を用いた。すべての検定は両側検定とし、 $P \text{ 値} < 0.05$ を、統計学的に有意差を認めるものと判定した。すべての統計解析には EZR ソフトウェアを使用した。

C. 研究結果

生存者群と非生存者群の臨床パラメーターの比較

生存者群、TTP 関連死亡群、TTP 以外による死亡群の 3 群間の患者背景、検査データ、治療の比較を表 1 に示す。発症年齢は生存者群において低い傾向がみられた。入院時の血液検査データに関しては、血小板数とヘモグロビンは 3 群間で有意差がみられなかったが、LDH、総ビリルビン、血清クレアチニン、および D-ダイマーについては、TTP 関連死亡群では生存群よりも有意に高く、TTP 関連死亡と臓器障害との関連が示唆された。ADAMTS13 活性は 3 群でいずれも中央値 0.5%未満と著減しており、インヒビター力価についても差はみられなかった。

血漿交換は生存者群では 183 名 (93.8%)、TTP 関連死亡群で 24 名 (75%)、TTP 以外の死因群で 10 名 (76.9%) において実施され、生存群において実施割合が高い結果が得られた。血漿交換回数については生存者群では中央値 10 回であった一方で、TTP 関連死亡群では 2.5 回と有意に少ない傾向が

みられた。副腎皮質ステロイドおよびリツキシマブを使用した患者の割合は、ともに TTP 関連死亡群に比して生存者群で高かった。また、入院時からの観察期間は TTP 関連死亡群では中央値 5 日と短く、早期の死亡が多く認められた。

TTP 関連死亡群の患者の特徴

TTP 関連死亡群全 32 名を詳細に検討したところ、全例が 30 日以内に死亡しており、中でも 25 名が入院後 10 日以内の入院後早期に死亡していた。さらに、7 名は受診当日に死亡しており、そのうちの 6 名は来院後に突然の血圧低下から心肺停止に陥り、1 例は来院時点で既に心肺停止の状態であった。このような急激な血圧低下から心肺停止に至る「突然死」といえるような転帰について調べたところ、32 名中 26 名に同様の経過がみられた。

また、32 名中 10 名で剖検が行われ、7 名で心臓の細動脈に血栓による閉塞がみられた。1 例として、救急隊到着時に心肺停止が確認され、医療機関搬送後 3 時間で永眠された 22 歳男性剖検例の冠動脈病理組織診では、HE 染色にて細小動脈の内腔を閉塞する血栓像が認められた。この血栓は免疫染色にて VWF および血小板膜 GP IIb / IIIa が強く染色され、TTP に特徴的な血小板/VWF 血栓であることが確認された。このような血栓による微小血管の閉塞によって、びまん性に心機能障害を生じた結果、突然死につながった可能性が示唆された。また、同様の血栓は心臓の他にも脳、肺、腎などの複数の臓器にも認められた。

TTP 以外による死亡群の特徴

TTP 以外による死亡群 13 名の解析では、7 名が敗血症、4 名が悪性腫瘍によって死亡した。敗血症にて死亡した 7 名中 4 名が入院後 100 日未満で死亡していた。そのうちの 3 名は 80 歳代と高齢であり、ステロイド療法による易感染性が影響した可能性が考えられる。1 名は 66 歳と比較的若年であったが、難治性 iTTP のため、ステロイドに加えてリツキシマブによる治療が行われていた。悪性腫瘍によって死亡した 4 名はいずれも、70 歳代であり、iTTP 発症から 2 年以上が経過していた。

血漿交換回数と予後との関連

生存者群、TTP 関連死亡群、TTP 以外による死亡群 3 群の血漿交換回数を詳細に解析した結果、血漿交換回数は TTP 関連死亡群において他の群に比して少なく、32 名中 22 名が血漿交換 5 回未満にとどまった。3 群すべてで血漿交換が 1 回も行われなかった患者を認めたが、TTP 関連死亡群において血漿交換が実施されなかった 8 名に関しては、高齢などの原因によって全身状態が悪く、血漿交換を断念された例や来院当日に死亡した重症例が含まれていた。一方、生存者群では、14 名が血漿交換を受けなかったが、これらの患者ではステロイドや新鮮凍結血漿の輸注のみで寛解に至っていた。

また、全患者および血漿交換回数別の 1 年間の TTP 関連累積死亡率を図 1 に示す。上述の通り、全患者 240 名のうち 32 名 (13.3%) に TTP 関連死亡がみられ、そ

れらはすべて入院後 30 日以内に認められた。血漿交換回数別では、回数が少ない群ほど高い累積死亡率が認められており、不十分な血漿交換は致死的な転帰と関連することが示唆された。その一方で、血漿交換を 20 回以上要するような難治例といえる症例においては、死亡はみられなかった。

D. 考察

本研究を通して、iTTP 死亡例の詳細な検討を行った。TTP 関連死亡群では、他の 2 群（生存者群、TTP 以外による死亡群）と比較して、入院時の LDH、血清クレアチニン値が有意に高値であり、これは微小血栓形成の結果生じた、虚血による臓器障害を反映していることが示唆された。また、TTP 関連死亡は入院後中央値 5 日と早期にみられており、全例が入院後 30 日以内に認められた。

TTP 関連死亡群において、剖検が行われた 10 名のうち 7 名で、心臓の微小血管に血小板/VWF を主体とした血栓による閉塞が確認され、それに伴う心機能障害から死亡に至った可能性が示唆された。

また、血漿交換回数と TTP 関連死亡との相関についての解析の結果、血漿交換回数が少ないことは、高い TTP 関連死亡率と関連していた。このような症例では、寛解に至るまでの十分な回数の血漿交換および免疫抑制療法を受けることができずに致死的な転帰をたどったものと考えられた。早期の致死的な血栓症を抑制する治療戦略が必要と考えられ、その一つとして抗 VWF 抗体である新規治

療薬カプラシズマブの導入が期待される。

E. 結論

血漿交換実施回数が少ないことは、高い TTP 関連死亡と関連しており、不十分な血漿交換が致死的な転帰と強く関連する。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- 1) ○Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. Characteristics behaviors of coagulation and fibrinolysis markers in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Intensive Care Med. 36:436-442, 2021.
- 2) ○Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovsing JA, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas M, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP, Scully M. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. Blood. 137(14):1855-1861, 2021.
- 3) Hayakawa M, Matsumoto M. Response to “Etiology and Management of Bleeding during ECMO in a COVID-19 Patient. J Atheroscler Thromb. 28(4):404-405, 2021
- 4) Shiraishi Y, Tachizaki Y, Inoue Y,

- Hayakawa M, Yamada A, Kayashima M, Matsumoto M, Horiuchi H, Yambe T. Hemolysis and von Willebrand Factor Degradation in Mechanical Shuttle Shear Flow Tester. *J Artif Organs*. 24(2):111-119, 2021.
- 5)○Tarasco E, Lukas Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova IV, Knöbl P, Matsumoto M, von Krogh AS, Aebi-Huber I, Cermakova Z, Górská-Kosicka M, Jalowiec KA, Largiadèr CR, Prohaszka Z, Sinkovits G, Windyga J, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Annual Incidence and Severity of Acute Episodes in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 137(25):3563-3575, 2021.
- 6)○Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, Isonishi A, Kokame K, Matsumoto M. Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort. *Br J Haematol*. 2021. 194(2):444-452, 2021. doi.10.1111/bjh.17560
- 7)○Kayashima M, Sakai K, Harada K, Kanetake J, Kubo M, Hamada E, Hayakawa M, Hatakeyama K, Matsumoto M. Strong association between insufficient plasma exchange and fatal outcomes in Japanese patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *International Journal of Hematology*. 2021. 114(4):415-423, 2021.
- 8)Hirai H, Yamashita M, Matsumoto M, Hayakawa M, Sakai K, Ueda T, Ogata N. Analysis focusing on plasma von Willebrand factor in pachychoroid neovasculopathy and age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 11(1):19987-19987, 2021.
- 9)Ito T, Minamitani T, Hayakawa M, Otsubo R, Akiba H, Tsumoto K, Matsumoto M, Yasui T. Optimization of anti-ADAMTS13 antibodies for the treatment of ADAMTS13-related bleeding disorder in patients receiving circulatory assist device support. *Sci Rep*. 11(1):22341-22341, 2021.
- 10)Hayakawa M, Matsumoto M. Response to “Etiology and Management of Bleeding during ECMO in a COVID-19 Patient. *J Atheroscler Thromb*. 28(4):404-405, 2021
- 11)Green L, Stanworth S, McQuilten Z, Lin V, Tucker H, Jackson B, Badawi M, Hindawi S, Chaurasia R, Patidar G, Pandey HC, Fasola F, Miyata S, Matsumoto M, Matsushita T, Rahimi-Levene N, Peer V, Pavenski K, Callum J, Thompson T, Murphy M, Staves J, Maegele M, Abeyakoon C, Rushford K, Wood E, Nuñez MA, Mellado S, Saa E, Triyono T, Pratomo B, Apelseth TO,

- Dunbar N. International Forum on the Management of Major Haemorrhage: Responses. Vox sanguinis.
- 12) Green L, Stanworth S, McQuilten Z, Lin V, Tucker H, Jackson B, Badawi M, Hindawi S, Chaurasia R, Patidar G, Pandey HC, Fasola F, Miyata S, Matsumoto M, Matsushita T, Rahimi-Levene N, Peer V, Pavenski K, Callum J, Thompson T, Murphy M, Staves J, Maegele M, Abeyakoon C, Rushford K, Wood E, Nuñez MA, Mellado S, Saa E, Triyono T, Pratomo B, Apelseth TO, Dunbar N. International Forum on the Management of Major Haemorrhage: Summary. Vox sanguinis. 2022.
- 13) Yoshida K, Sakaki A, Matsuyama Y, Mushino T, Matsumoto M, Sonoki T, Tamura S. Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following BNT162b2 mRNA Coronavirus Disease Vaccination in a Japanese Patient. Int Med. 61(3):407-412, 2022.
- 14) Hamada E, Sakai K, Yamada S, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. No aggravation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura by mRNA-based vaccines against COVID-19: a Japanese registry survey. Ann Hematol. 2022. doi.10.1007/s00277-022-04774-2
- 15) Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, Takedani H, Matsushita T, Amano K, Matsumoto M, Nishio K, Shima M, Kasahara M, Nogami K. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. BMJ open. 12(2):e056922, 2022.
- 16) Uchino K, Sakai K, Shinohara S, Matsuhisa A, Iida Y, Nakano Y, Matsumura S, Kanasugi J, Takasugi S, Nakamura A, Horio T, Murakami S, Mizuno S, Yamamoto H, Hanamura I, Matsumoto M, Takami A. Successful preventive treatment with cyclosporine in a patient with relapsed/refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. Int J Hematol. 2022.
- 17) Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. Journal of thrombosis and

- haemostasis. 2022.
doi.10.1111/jth.15717
- 18) Enomoto M, Takaya H, Namisaki T, Fujinaga Y, Nishimura N, Sawada Y, Kaji K, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Inoue T, Matsumoto M, Yoshiji H. Ratio of von Willebrand factor antigen to ADAMTS13 activity is a useful biomarker for acute-on-chronic liver failure development and prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 52(4):390-400, 2022.
- 和文
- 1) 長谷川真弓, 梅木弥生, 松本雅則. いま注目のトピックを掘り下げる 5年ぶりに改定された「輸血療法の実施に関する指針」の変更ポイント. *Medical Technology* 49(2):177-181, 2021
- 2) 吉井由美, 松本雅則. 【病気とくすり 2021 基礎と実践 Expert's Guide】循環器系の病気とくすり 血液・造血器系疾患 白血球減少症、発熱性好中球減少症. *薬局* 72(4):1085-1089, 2021
- 3) 吉井由美, 松本雅則. 【病気とくすり 2021 基礎と実践 Expert's Guide】循環器系の病気とくすり 血液・造血器系疾患 血小板減少性紫斑病. *薬局* 72(4):1080-1084, 2021
- 4) ○酒井和哉, 松本雅則. 【指定難病に見る出血・凝固の異常-病態研究と診療】血栓性血小板減少性紫斑病(指定難病 64). *Thromb Med* 11(1):12-18, 2021
- 5) ○ 松本雅則. Hemolytic Anemia :Molecular Pathogenesis and New Treatment 血栓性血小板減少性紫斑病の病因と有望な新規治療薬. *臨床血液* 62(5):480-485, 2021
- 6) ○酒井和哉, 松本雅則. 【HLA 関連疾患】HLA と血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). *臨床免疫・アレルギー科* 75(5):558-564, 2021
- 7) ○酒井和哉, 松本雅則, 桑名正隆, 田中秀則, 細道一善. 日本人における免疫原性血栓性血小板減少性紫斑病の疾患感受性 HLA の網羅的解析. *奈良県医師会医学会年報* 34(1):64-70, 2021
- 8) 日笠 聡, 渥美達也, 石黒 精, 金子誠, 高橋芳右, 野上恵嗣, 藤井輝久, 堀内 徳, 松井太衛, 毛利 博, 森下英理子, 松下 正, 朝比奈俊彦, 天野景裕, 上田恭典, 岡本好司, 小亀浩市, 佐道俊幸, 瀧 正志, 長尾 梓, 西尾健治, 西田恭治, 西野正人, 藤村吉博, 松本雅則, 宮川義隆, 八木秀男, 和田英夫. von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会. von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版. *日本血栓止血学会誌* 32(4):413-481, 2021
- 9) 松本雅則. von Willebrand 病(VWD). *NOVARTIS* 1-4, 2021
- 10) 越智真一, 松本雅則. 播種性血管内凝固. *内科* 129(4):654-657, 2022
- 11) ○梶田樹矢, 小川孔幸, 松本 彬, 内藤千晶, 三原正大, 石川哲也, 小林宣彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 清水立矢, 酒井和哉, 早川正樹, 松本雅

則, 半田 寛. 多発性脳梗塞を合併した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 63(1):55-61, 2022

- 12) ○久保政之, 松本雅則. 【救急医もちゃんと知っておきたい 出血性疾患・血小板数低下疾患】血小板数低下を伴う血栓性疾患・病態 血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群/非典型溶血性尿毒症症候群. 救急医学 46(2):151-160, 2022

2. 学会発表

- 1) 久保政之, 酒井和哉, 早川正樹, 柏木浩和, 富山佳昭, 松本雅則. 本態性血小板血症(ET)に対する細胞減少療法が VWF マルチマー構造に与える影響. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会 2021.5. Web
- 2) 梶田樹矢, 小川孔幸, 松本 彬, 内藤千晶, 三原正大, 小林宜彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 酒井和哉, 松本雅則, 半田 寛. 多発性脳梗塞を合併した難治性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)症例. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会 2021.5. Web
- 3) 長谷川真弓, 谷山 歩, 大前和人, 梅木弥生, 早川正樹, 松本雅則. 大量出血時のフィブリノゲン補充目的以外でのクリオプレシピテートの有効性について. 第 83 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2021.6. 東京 (Web)
- 4) M. Kubo, H. Kashiwagi, H. Yagi, Y. Seki, A. Hasegawa, H. Tanaka, I. Amano, Y. Tomiyama, M. Matsumoto. Increased Cleavage of VWF by ADAMTS13 Might Reduce

High-molecular-weight VWF Multimers, Leading to Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Essential Thrombocythemia. The ISTH 2021 Congress 2021.7. フィラデルフィア (Web)

- 5) 酒井和哉, 桑名正隆, 田中秀則, 細道一善, 宮寺浩子, 松本雅則. 日本人の後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者における疾患感受性 HLA アリルの同定及び高親和性 ADAMTS13 ペプチドの in silico 解析. 第 29 回日本組織適合性学会大会 2021.9. Web
- 6) 松本雅則. 動脈血栓症治療のための VWFA1 ドメインと血小板 GP Ib 結合を阻害する新規アプタマーの開発. 第 83 回日本血液学会学術集会 2021.9. Web
- 7) 越智真一, 村松恵理子, 安積秀一, 小林真也, 伊佐敷頌太, 山口智也, 竹本 聖, 中村通孝, 酒井和哉, 久保政之, 松本雅則, 中村文彦, 八木秀男. 妊娠関連の非典型溶血性尿毒症症候群に対してラブリズマブが奏効した一例 (Successful treatment of the patient with pregnancy-associated aHUS by ravulizumab) . 第 83 回日本血液学会学術集会 2021.9. Web
- 8) 内野かおり, 山田早紀, 中野雄太, 松村沙織, 金杉 丈, 高杉壮一, 中村文乃, 堀尾知弘, 村上五月, 水野昌平, 山本英督, 花村一朗, 酒井和哉, 松本雅則, 高見昭良. 再発難治性血栓性血小板減少性紫斑病患者に

おけるシクロスポリンの有用性. 第
83 回日本血液学会学術集会 2021. 9.
Web

- 9) 松本雅則. 医療機関から見た日赤の
MR 活動に期待すること. 第 45 回日
本血液事業学会総会 2021. 11. 札幌
- 10) 松本雅則. 造血幹細胞移植後 TMA の
von Willebrand 因子/ADAMTS13 から
の病態解析. 第 68 回日本臨床検査
医学会学術集会 2021. 11. 富山
(Web)
- 11) Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S,
Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A,
Fujitani S, Handa H, Matsushita
T, Asakura H, Nishio K, Suzuki
K, Hashimoto Y, Ohshima S,
Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M.
The Efficacy and Safety of
Caplacizumab in Japanese
Patients with Immune-Mediated
Thrombotic Thrombocytopenic
Purpura (iTTP): An Open-Label,
Phase 2/3 Study. 63rd ASH Annual
Meeting and Exposition 2021 年 12
月 アトランタ (Web)
- 12) 松本雅則. カプラシズマブ の有効
性と安全性. 第 16 回日本血栓止血
学会学術標準化委員会シンポジウム
2022 年 2 月 Web

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

表1. 生存者群と非生存者群の臨床パラメーターの比較

	Survivor (n = 195)	TTP-related death (n = 32)	Other cause of death (n = 13)	p value
Age (years)	54 (37.5–67)	64.5 (49–74)	77 (69–81)	<0.001
Sex (Female/Male)	117/78	18/14	4/9	0.12
Blood testing on admission				
Platelet counts (10 ⁹ /L)	10 (7–15)	11 (7–16)	9 (8–12)	0.63
Hemoglobin (g/dL)	7.7 (6.5–9.2)	8.0 (7.1–9.2)	7.8 (7.3–9.9)	0.51
LDH (U/mL)	975 (695–1326)	1637 (1003–2637)	958.5 (742–1132)	<0.001
Total bilirubin (mg/dL)	2.8 (2.2–4.33)	4.23 (2.65–5.85)	2.6 (2.1–2.9)	0.014
Serum creatinine (mg/dL)	0.86 (0.66–1.13)	1.285 (0.90–1.735)	1.06 (0.74–1.47)	<0.001
D-dimer (μg/mL)	3.77 (1.52–6.3)	9.2 (5.4–13.5)	7.6 (4.25–9.5)	<0.001
ADAMTS13 activity (%)	<0.5 (<0.5–<0.5)	<0.5 (<0.5–<0.5)	<0.5 (<0.5–<0.5)	0.50
ADAMTS13 inhibitor (BU/mL)	2.7 (1.5–5.4)	3.25 (1.85–5.5)	3.3 (1.3–4.2)	0.62
Treatment				
PEX (number of patients)	183 (93.8%)	24 (75.0%)	10 (76.9%)	0.001
PEX (number of times)	10 (5–16)	2.5 (0.75–7.25)	5 (3–17)	<0.001
Corticosteroids (number of patients)	188 (96.4%)	20 (62.5%)	12 (92.3%)	<0.001
Rituximab (number of patients)	79 (40.5%)	5 (15.6%)	4 (30.8%)	0.019
Follow-up duration (days)	770 (241–1810)	5 (2.75–10)	719 (61–933)	<0.001

Data are reported as median (25–75%)

LDH lactate dehydrogenase, BU Bethesda Unit, PEX plasma exchange

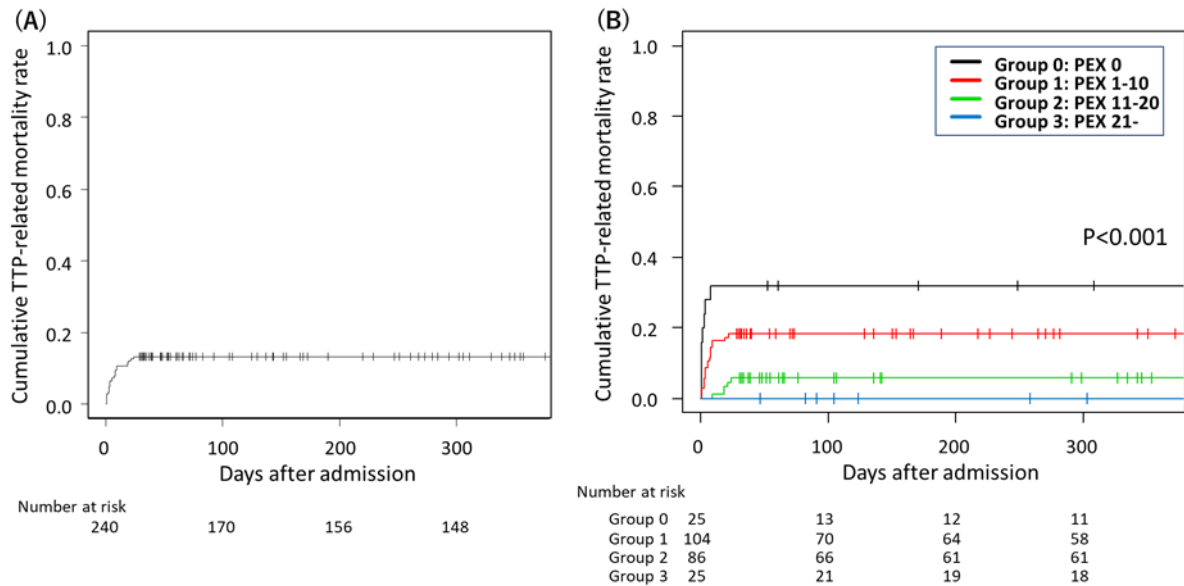


図1. 1年間のTTP関連累積死亡率

(A) 全患者、iTTP患者全240名のうち32名 (13.3%) にTTP関連死亡がみられ、すべて入院後30日以内に認められた。(B) 血漿交換回数別。回数が少ない群ほど高い累積死亡率が認められた。その一方で、血漿交換を20回以上要する症例においては、死亡はみられなかった。

aHUS の診断、治療効果判定を目的とした補体機能検査の開発研究

研究分担者：丸山 彰一 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学
大学院医学系研究科腎臓内科 教授

研究協力者：加藤 規利 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学
医学部附属病院腎臓内科 講師

研究要旨

aHUS は急速に TMA を発症し、血小板減少、溶血性貧血、AKI を含む臓器障害を呈し、多くの場合 ICU において集学的治療を要する重篤な疾患である。補体介在性 TMA と呼ばれるように、補体の異常活性化が病態の本質であり、補体活性化を抑制する抗 C5 抗体薬が開発されてからは、生存率が劇的に改善している。一方で確定診断に至るバイオマーカーがなく、治療に比して診断方法の開発が遅れていることが問題である。

現在唯一とも言える補体機能測定系として、ヒツジ赤血球溶血試験が挙げられる。本研究では、aHUS 全国調査研究と紐付ける形で、aHUS の臨床像、遺伝学的背景と、ヒツジ赤血球溶血試験の有用性を評価するとともに、溶血試験の欠点補った新たな補体機能検査の開発を目指す。

A. 研究目的

非典型溶結性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) は、補体制御蛋白をコードする遺伝子の先天的な異常、もしくは後天的な自己抗体の産生による、補体第二経路の異常な活性化が引き起こす血栓性微小血管障害症 (TMA) である。昨今抗 C5 抗体薬が開発され、aHUS の治療成績は劇的に改善している。早期の治療介入によりその後の腎臓を中心とした臓器障害を軽減できるといった報告がある一方で、遺伝学的検査は結果を得るのに時間を要し、早期に確定診断に至る方法がなく、臨床上の大きな問題と考えられている。

aHUS の診断は、補体調節因子の遺伝学的検査と、抗 CFH 抗体測定、また他の TMA を引き起こす疾患を除外することによ

ってなされるが、これらは aHUS の病態の本質である、発症時の補体系の活性化を評価する方法ではない。

aHUS における遺伝子変異の浸透率は極めて低く、変異があることが必ずしも疾患発症にはつながらないとされるばかりか、aHUS 患者で病的遺伝子変異が見つかる割合は 50-60% と低い値に留まっている。aHUS は補体関連 TMA とも称されるように、発症時の補体機能 (活性化) を評価する方法こそが診断に必要であり、浸透率の低いことを鑑みるに、補体関連遺伝子の病的変異は、aHUS 発症の素因と考えられる。

現在最も信頼される補体機能検査はヒツジ赤血球溶血試験である。奈良県立医科大において開発され、その後東京大学 aHUS 事務局において検査が引き継が

れた。2020 年 4 月に aHUS 事務局が名古屋大学に移管されるに伴い、本法も名古屋大学に引き継がれ、症例相談を受けた際に検査結果をフィードバックしてきている。aHUS の症例が蓄積しており、溶血試験の診断への寄与、臨床的、遺伝学的バックグラウンドとの関連、より診断の感度をあげるための工夫に関して詳察を行う。

また、ヒツジ赤血球溶血試験にも、CFH 変異、抗 CFH 抗体陽性例以外の検出率が低いこと、赤血球のロットごとに溶血度が不安定なことといった欠点が挙げられる。このような点を補うため、血管内皮細胞を使った、新たな補体機能検査を提唱する。

B. 研究方法

ヒツジ赤血球溶血試験において o-72 抗体にて CFH を阻害し、陽性コントロールとしたオリジナル法に加え、エクリズマブを *in vitro* で作用させ、陰性コントロールとした変法をそれぞれの臨床検体に対して行い、診断への感度を評価する。

またヒツジ赤血球の代わりに、血管内皮細胞株 X を用いて C3b や C5b-9 といった補体タンパクの沈着を FCM において評価した。

C. 研究結果

2021 年度の 1 年間に、aHUS 事務局に相談のあった 64 例 80 検体の溶血試験を行った。2020 年度と合わせると、126 症例、171 検体の検査を行ったこととなる。事務局に於いて aHUS 臨床診断を行

ったのが 2 年間で 17 症例に上り、保因者診断が 2 症例である。そのうち溶血試験陽性例は 7 例（保因者 2 例を含む）であった。7 例全てが CFH の病的変異であり、感度、特異度ともに 100%であった。反対に溶血試験が陰性であった 12 例では、C3 変異 3 例、CFI 変異 1 例、C3+MCP 変異の合併例が 1 例、病的変異検出なしが 7 例であった。

aHUS 診断の 17 例中、10 例（59%）に既知の補体関連遺伝子の病的変異が見つかったことは、海外における報告とほぼ同じ割合であった。

赤血球の具合によっては十分な溶血度が見られない物があった。その際は実験系にエクリズマブを添加し溶血度の変化が大きい際は補体機能異常が示唆された。

細胞 X に付着する C3b 及び C5b-9 の評価を FACS によって確認した。理論的には C3b の付着によって感度を、C5b-9 の付着に関しては特異度をあげられることが期待される。ただし、C5b-9 陽性の細胞に関しては、死細胞が含まれることになるため、死細胞を除くなどの工夫を行い検査系の確立を進めているところである。

D. 考察

ヒツジ赤血球溶血試験によって、高い感度、特異度を持って、CFH の機能不全に起因する aHUS の診断が可能であった。これは遺伝学的検査の結果得るのに 1-2 ヶ月かかる事を考えると、aHUS という緊急疾患に対して、早急に抗 C5 抗体薬を治療に用いることができるという点で、

また遺伝学的なバックグラウンドではなく、実際の補体機能を測定しているという点で、有益であると考えられる。一方で CFH 以外の因子による aHUS に関しては、全く検出することができなかった。

ヒツジ赤血球溶血試験の欠点を担保するために、血管内皮細胞株 X を用いた検査の開発が待たれる。

本研究による補体機能検査が確立することによって、(1) aHUS および二次性 TMA において、細胞膜上での補体の活性を評価する。(2) 機能検査であるため、寛解期と再発期を評価する。(3) 抗 C5 抗体薬による治療効果判定を行う。(4) 抗 C5 抗体薬の減量、および中止した際に補体活性をフォローすることで再発予測をする。以上、4 つの臨床的な有用性が期待される。

E. 結論

ヒツジ赤血球溶血試験においては、CFH の機能異常に起因する aHUS を高い感度、特異度を持って、遺伝学的検査より早期に診断できた。エクリズマブを陰性コントロールとして用いることで、溶血度の低い検体の評価に役立つ可能性が示唆された。

細胞株を用いた新規補体機能検査では、実験系が動いていることは確認できているが、死細胞を除くなどの工夫を行い検査系の確立を進める必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文) なし

(和文) なし

(書籍)

- 1) 立杵良崇, 加藤規利, 丸山彰一. 最新ガイドラインに基づく腎・透析診療指針 2021-' 22 II. 各論 TMA. 総合医学社, 2021. 5
- 2) 加藤規利, 立杵良崇, 丸山彰一. 腎臓医が診る指定難病 遺伝性腎疾患 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)/血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). 腎と透析 91(1):94-102, 2021 東京医学社

2. 学会発表

- 1) 中居杏奈、宮部陽永、渡邊健太郎、川嶋萌、唐澤一徳、森山能仁、内田啓子、新田孝作、土谷健、丸山彰一、加藤規利：出産後に非典型溶血性尿毒症症候群を発症し血漿交換療法と eculizumab 投与にて奏功した 1 例：第 66 回日本透析医学会学術集会・総会 2021. 6. 4. 横浜市

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得

補体機能検査を特許出願予定である。

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

TTP ガイドラインの改訂と疫学調査

研究分担者：宮川 義隆 埼玉医科大学 教授

研究要旨

血栓性微小血管症（TMA）と溶血性尿毒症症候群（HUS）の疾患啓発動画を作成した。血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の疫学調査は臨床個人調査票を基に行った。Minds 形式で後天性 TTP に対するリツキシマブのガイドライン作成の準備をした。

A. 研究目的

原因不明で治療法が確立していない血栓性微小血管症（TMA）の疫学調査、ガイドライン改訂、疾患啓発を行う。

B. 研究方法

疾病対策課より TTP の臨床個人調査票（2015 年～2019 年）のデータを入手した。Mind 形式のガイドライン作成を進めるため、Pubmed で TTP、リツキシマブに関する英文文献を検索した。血栓性微小血管症（TMA）と溶血性尿毒症症候群（HUS）に関する疾患啓発動画を制作した。

（倫理面への配慮）

本学の倫理委員会と利益相反委員会で承認された。

C. 研究結果

令和 2 年度に TTP と非典型 HUS に関する動画を制作した。令和 3 年度は市民を対象に、わかりやすい絵柄と解説をつけた TMA と HUS に関する動画を作成して公開した。Minds 方式のガイドラインを作成するため、TTP に関する論文 13,015 件、リツキシマブ論文が

27,340 件あり、このうち過去 10 年間に、TTP に対する英語論文は 335 件あった。

TTP 臨床個人調査票（2015～2019 年）の新規登録者数は 132 名、女性 59%、平均 60 歳、中央値 63 歳であった。血漿交換は 89%、副腎皮質ステロイドは 93%に処方されていた。

D. 考察

TTP 臨床個人調査票をもとに患者背景、治療内容を初めて解析することができた。後天性 TTP のガイドライン改訂に必要な文献を揃えることができた。

E. 結論

患者数が少ない血液難病 TMA と HUS に関する市民向けの動画を作成し、疾患啓発活動を行った。臨床個人調査票に基づく疫学調査と Minds 形式のガイドライン作成を次年度も継続する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Barbour T, Scully M, Ariceta G, Cataland S, Garlo K, Heyne N,

Luque Y, Menne J, Miyakawa Y, Yoon SS, Kavanagh D; 311 Study Group Members. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. **Kidney Int Rep.** 2021 Mar 24;6(6):1603-1613.

- 2) 日笠 聡, 渥美達也, 石黒 精, 金子 誠, 高橋芳右, 野上恵嗣, 藤井輝久, 堀内久徳, 松井太衛, 毛利 博, 森下英理子, 松下 正, 朝比奈俊彦, 天野景裕, 上田恭典, 岡本好司, 小亀浩市, 佐道俊幸, 瀧 正志, 長尾

梓, 西尾健治, 西田恭治, 西野正人, 藤村吉博, 松本雅則, 宮川義隆, 八木秀男, 和田英夫. von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会. von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版. 日本血栓止血学会誌 32(4):413-481, 2021

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析

研究分担者：小亀 浩市 国立循環器病研究センター分子病態部 部長

研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) は、von Willebrand 因子切断酵素 ADAMTS13 の活性著減で発症する難治性疾患である。ADAMTS13 活性を著減させる原因の一つとして ADAMTS13 遺伝子異常があり、これは先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群) をもたらす。本研究では、日本における先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析を実施し、発症メカニズムの解明とともに、TTP を含む疾患群である血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) の診療ガイド作成・改定に寄与することを目的とする。今年度は、新たな先天性 TTP 疑い患者を対象とした従来方法 (ダイレクトシーケンシング法) による ADAMTS13 遺伝子解析と、新たな方法 (ロングリードシーケンシング法) の確立に向けた検討を行った。先天性 TTP 疑い患者 1 名に対するダイレクトシーケンシング法によるエクソン解析では、p. R1219W と p. Q1374Sfs の複合ヘテロ接合体であることがわかった。p. R1219W はイタリアの家系で報告されていたが国内では初であり、p. Q1374Sfs は国内の 1 家系で同定されていた原因バリエーションである。従来方法で原因バリエーションを同定できなかった家系の解決に向けて検討しているロングリードシーケンシング法については、種々の工夫を導入することで包括的解析方法の確立にかなり近づくことができ、次年度に完成する見込みができた。

A. 研究目的

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) の発症は、フォンビルブランド因子 (von Willebrand factor; VWF) を特異的に切断する血漿プロテアーゼ ADAMTS13 の活性著減で起こる。ADAMTS13 活性の損失は、先天的な ADAMTS13 遺伝子異常あるいは後天的に生じる抗 ADAMTS13 自己抗体 (インヒビター) によって起こる。特に ADAMTS13 遺伝子異常によって潜性遺伝 (劣性遺伝) 様式で発症する TTP を先天性 TTP ある

いは Upshaw-Schulman 症候群 (Upshaw-Schulman syndrome; USS) と呼ぶ。我々は、先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析、日本人一般住民の ADAMTS13 活性と遺伝子多型の分析、ADAMTS13 結合タンパク質の探索、ADAMTS13 分子の立体構造解析などに重点をおいて研究を進めてきた。本研究事業では、先天性 TTP 患者の遺伝子解析を継続的に行い、遺伝子異常の特徴や発症メカニズムに関する知見を蓄積することともに、TTP を含む疾患群である血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA)

の診療ガイド作成・改定に寄与することを目的としている。

ADAMTS13 の酵素活性が 10%未満でインヒビターが陰性であれば、先天性 TTP の可能性を考え、遺伝子解析を行う。我々はこれまで、先天性 TTP 疑い患者および家族を対象に ADAMTS13 遺伝子の塩基配列を調べ、先天性 TTP 発症の原因となる遺伝子異常を特定してきた。一般に、遺伝性疾患が疑われる患者の遺伝子の塩基配列は、標的遺伝子の各エクソンを PCR で増幅して塩基配列を解読する方法、すなわちダイレクトシーケンシング法によって決定される。我々もまず、ADAMTS13 遺伝子の各エクソンの外側に結合するよう設計した PCR プライマーを用いて、検体 DNA から各エクソンを選択的に増幅させ、その塩基配列を決定する。これまでに我々が行った先天性 TTP 患者解析の場合、約 9 割の症例はこの方法で複合ヘテロ接合性あるいはホモ接合性の原因バリエーションが同定された。ダイレクトシーケンシング法で原因バリエーションが一つしか、あるいは一つも見つからない場合、ダイレクトシーケンシング法を効率よく補完する方法として開発したゲノム定量 PCR 法を行っている。この方法で、これまでに 3 患者の ADAMTS13 遺伝子にそれぞれ異なる欠失異常を見出した。

今年度は、新たに見出された先天性 TTP 疑い患者 1 名の原因バリエーションを明らかにするために、患者および家族の ADAMTS13 遺伝子解析を実施した。さらに、これまでにダイレクトシーケンシング法およびゲノム定量 PCR 法で 2 アレル

の原因バリエーションを同定できなかった未解決の 4 家系に対し、新たな方法（ロングリードシーケンシング法）による解析を昨年度から開始し、今年度は種々の改善や工夫を加え、解析法の確立を目指した。

B. 研究方法

患者および家族から得られた血球成分を凍結した状態で受け取り、解析を始めるまで冷凍保管した。DNA 調製には illustra blood genomicPrep Mini Spin Kit (GE ヘルスケア) を使用した。血液からの調製を前提とした試薬キットなので、凍結血球 (約 200 μ L) を解凍しながら約 100 μ L の生理食塩水で懸濁して約 300 μ L の血液と見なし、マニュアルに従って調製した。

全 29 個のエクソンを PCR で増幅するために、24 ペアのプライマーを用いた。センス方向プライマーの 5' 側に M13F 配列 (TGTAACGACGCGCCAGT) を、アンチセンス方向プライマーの 5' 側に M13R 配列 (CAGGAAACAGCTATGACC) を、それぞれ付加しておいた。これは、あとのシーケンシング反応を効率的に行うためである。エクソン 7 以外は一般的な PCR 条件で容易に増幅させることができた。エクソン 8 および 26-27 の増幅では反応液に DMSO 1 μ L を添加した。エクソン 7 は GC 塩基の割合が非常に高いため、GC-RICH PCR System (ロッシュ) を使用した。PCR 終了後、1 μ L を用いてアガロース電気泳動でバンドを確認した。次に、PCR 反応液に残った過剰プライマーの除去と未反応 dNTP の不活化を目的として、

ExoSAP-IT (アフィメトリクス) 1 μ L を加え、37°C/30 分間、80°C/15 分間反応させた。このうち 1 μ L を鋳型にして、M13F および M13R プライマーでシーケンス反応を行った。BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (アプライド・バイオシステムズ) 試薬の 4 倍希釈液を用いて 5 μ L/反応で行った。反応終了後、CleanSEQ ダイターミネータ精製試薬キット (ベックマン・コールター) で精製し、Genetic Analyzer 3500xl (アプライド・バイオシステムズ) に供して波形データを得た。

解析ソフトウェア Sequencher (ジーンコード) を用いて波形データを観察し、対象領域 (各エクソンとその前後約 20 塩基) のレファレンス配列と比較した。エクソンにバリエーションが見つかった場合、cDNA 配列 (GenBank: AB069698.2) と照合してアミノ酸配列への影響などを調べた。イントロンにバリエーションが見つかった場合、スプライシングに対する影響等を検討した。なお、エクソンの異常でもスプライシングに影響をおよぼす可能性もあるので、注意深く検討した。バリエーションが先天性 TTP の原因として既知であれば、それを原因バリエーションとして確定した。未報告のバリエーションであれば、アミノ酸レベルでのバリエーションの特徴から機能への影響を類推した。日本人の ADAMTS13 遺伝子に存在する 6 個のミスセンス多型、p. T339R、p. Q448E、p. P475S、p. P618A、p. S903L、p. G1181R は原因バリエーションから除外した。

また、これまでにダイレクトシーケンス法およびゲノム定量 PCR 法で 2

アレルの原因バリエーションを同定できなかった 4 家系の原因バリエーションを探索するため、GridION (ナノポア・テクノロジーズ) によるロングリードシーケンス解析の条件検討を進めた。

ナノポアによる解析では、標的 DNA の両端にシーケンス用アダプターを付加するステップにおいて、PCR と同時に付加する four-primer PCR 法と、PCR 産物に後付けする ligation 法があるため、両者を比較した。得られたデータは、ショートリードシーケンスでは判別できない距離のハプロタイピングが可能になることを期待し、WhatsHap というソフトウェアを中心に使用して解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立循環器病研究センターおよび奈良県立医科大学の倫理委員会で研究計画の承認を受けた上で実施した。研究参加者からは書面でのインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

当該患者は、臨床症状や ADAMTS13 活性検査等から TTP が疑われ、奈良医大輸血部による詳細な検査の結果、ADAMTS13 活性 0.5%未満、インヒビター陰性であったため、先天性 TTP の可能性が強く推定された。そこで、ADAMTS13 遺伝子をダイレクトシーケンス法で解析した結果、c. 3655C>T (p. R1219W) バリエーションと c. 4119delG (p. Q1374Sfs*22) バリエーションがそれぞれヘテロ接合性で同定された。父と兄に c. 3655C>T バリエーションが、母に c. 4119delG バリエーションがヘテロ接合性

で同定されたため、患者は両変異による複合ヘテロ接合体であると推定された。c. 3655C>T バリアントは国内初であるが、イタリアから報告例がある。c. 4119delG バリアントは国内の 1 家系で同定されていた。

ロングリードシーケンシング法においては、four-primer PCR 法と ligation 法を比較検討した。four-primer PCR 法には PCR 効率が低いという難点があったが、ligation 法では約 10 倍量のデータが得られ、解析精度が大きく向上した。ソフトウェア WhatsHap による解析では、ADAMTS13 遺伝子のほぼ全域に亘って 1 ブロックに連結させることに成功した。これにより、ショートリードシーケンシングでは判別できない距離のハプロタイピングが可能になった。一方、リード選別等コマンドラインでの解析にさらなる工夫が必要であることも判明したため、現在、最適化を進めている。

D. 考察

遺伝性希少疾患の診断を確定する際、原因バリアントを特定することはきわめて重要である。次世代シーケンサーの普及に伴い、遺伝子解析の方法は変化していくと予想されるが、希少疾患で、かつ、先天性 TTP のように責任遺伝子が限定されている場合、依然としてダイレクトシーケンシング法がコスト面等で優れている。今年度は、種々の工夫により効率化したダイレクトシーケンシング法を行い、先天性 TTP 疑い患者 1 名に発症原因と考えられる ADAMTS13 遺伝子異常を同定した。今回同定されたのは、1

種のミスセンスバリアントと 1 種のフレームシフトバリアントであった。いずれも、ADAMTS13 の本来の機能、すなわち VWF 切断活性を発揮できなくなるバリアントであると考えられる。これまでの知見から考えると、いずれもタンパク質が細胞外に分泌されなくなるバリアントである可能性が高い。

これまでに解析した結果をまとめると、先天性 TTP 疑い患者 66 名 (59 家系) のうち 62 名 (55 家系) に、複合ヘテロ接合性 (44 家系) あるいはホモ接合性 (11 家系) の原因バリアントを同定したことになる。バリアントは 68 種類で、その内訳は、ミスセンス 43 種類 (63.2%)、フレームシフト 11 種類 (16.1%)、ナンセンス 8 種類 (11.8%)、スプライシング異常 4 種類 (5.9%)、構造異常 2 種類 (2.9%) であった。論文発表されている海外の原因バリアントを含めると全部で約 180 種類となっている。

解析した 59 家系のうち 4 家系には、未発見の遺伝子異常が存在する可能性があり、解決すべき課題として残っている。ロングリードシーケンシングによる解析が確立に目処がついたので、今後明らかになることが期待される。

E. 結論

先天性 TTP 疑い患者 1 名の ADAMTS13 遺伝子をダイレクトシーケンシング法で解析した結果、両アレル性の異常が同定された。さらに、ロングリードシーケンシングによる ADAMTS13 全長解析の確立の見込みが立った。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kazuya Sakai, Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, Ayami Isonishi, Koichi Kokame, Masanori Matsumoto: Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately reduce long-term microvascular events in Japanese patients with congenital TTP. Br. J. Haematol. 194: 444-452 (2021)
- 2) Makoto Osada, Keiko Maruyama, Koichi Kokame, Ryunosuke Denda, Kohei Yamazaki, Hisako Kunieda, Maki Hirao, Seiji Madoiwa, Nobuo Okumura, Mitsuru Murata, Yasuo Ikeda, Kentaro Watanabe, Yuiko Tsukada, Takahide Kikuchi: A novel homozygous variant of the thrombomodulin gene causes a hereditary bleeding disorder. Blood Adv. 5:3830-3838 (2021)
- 3) Asano Watanabe, Hikari Hataida, Naoya Inoue, Kosuke Kamon, Keigo Baba, Kuniaki Sasaki, Rika Kimura, Honoka Sasaki, Yuka Eura, Wei-Fen Ni, Yuji Shibasaki, Satoshi Waguri, Koichi Kokame, Yoko Shiba: Arf GTPase-Activating proteins SMAP1 and AGFG2 regulate the size of Weibel-Palade bodies and exocytosis of von Willebrand factor. Biol. Open 10:bio058789 (2021)
- 4) Yuka Eura, Koichi Kokame: Commonly used anti-von Willebrand factor

antibody for multimer analysis cross-reacts with fibronectin, which is difficult to distinguish from VWF. Res. Pract. Thromb. Haemost. 5: e12598 (2021)

- 5) Yasuo Yamazaki, Yuka Eura, Koichi Kokame: V-ATPase V0a1 promotes Weibel-Palade body biogenesis through the regulation of membrane fission. eLife 10:e71526 (2021)
- 6) Satomi Nagaya, Keiko Maruyama, Atsushi Watanabe, Makiko Meguro-Horike, Yuta Imai, Yuki Hiroshima, Shin-Ichi Horike, Koichi Kokame, Eriko Morishita: First report of inherited protein S deficiency caused by paternal PROS1 mosaicism. Haematologica 107:330-333 (2022)
- 7) 丸山慶子, 小亀浩市: 公開データベースと発現実験を用いたアンチトロンビン, プロテインCおよびプロテインS 遺伝子の病的バリエーションの頻度推定. 日本血栓止血誌, 32:635-637 (2021)

2. 学会発表

- 1) 丸山慶子, 宮田茂樹, 小亀浩市: Fc γ RIIa 固相化ビーズと AlphaLISA 技術を用いた HIT 抗体検出法の開発. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2021. 5. 27-29.
- 2) 山崎泰男, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: Weibel-Palade 小体の形成におけるプロトンポンプ(V-ATPase) a サブユニットの役割. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2021. 5. 27-29.

- 3) 秋山正志, 小亀浩市: ADAMTS13 および VWF のエンドサイトーシスに関わる Siglecs の機能解析. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2021. 5. 27-29.
- 4) Teena Bhakuni, 秋山正志, 小亀浩市: Protein S attenuates high glucose-induced damage in blood-brain barrier endothelial cells. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2021. 5. 27-29.
- 5) 根木玲子, 伊田和史, 丸山慶子, 辻明宏, 宮田敏行, 小亀浩市: 遺伝カウンセリング外来来談者における遺伝性血栓性素因の遺伝子解析および患者背景に関する検討. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2021. 5. 27-29.
- 6) 辻 明宏, 関根章博, 浅野遼太郎, 上田 仁, 青木竜男, 保山美由紀, 根木玲子, 小亀浩市, 宮田敏行, 大郷 剛: アンチトロンビン抵抗性を示すプロトロンビン変異を伴う 3 症例の検討. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2021. 5. 27-29.
- 7) Neki R, Ida K, Maruyama K, Tsuji A, Miyata T, Kokame K: Phenotypic and genetic assessment in thrombotic patients with inherited thrombophilia at Genetic Counseling Division. The 29th ISTH, Online, July 17-21, 2021.
- 8) 小亀浩市: DIC/TMA 関連分子の遺伝子解析・検査. 第 16 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム, Web, 2022. 2. 19.

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

特発性血栓症に関する研究グループ 研究総括

サブグループリーダー：横山 健次 東海大学・医学部・教授

研究分担者：大賀 正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授

松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授

根木 玲子 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・
ゲノム医療支援部 室長

研究協力者：石村 匡崇 九州大学

市山 正子 福岡市立こども病院

尾島 俊之 浜松医科大学

落合 正行 九州大学

小林 隆夫 浜松医療センター

杉浦 和子 名古屋市立大学

鈴木 伸明 名古屋大学

田村 彰吾 名古屋大学

辻 明宏 国立循環器病研究センター

津田 博子 中村学園大学

橋本 典論 東海大学

宮田 敏行 国立循環器病研究センター

家子 正裕 岩手県立中部病院

長屋 聡美 金沢大学

松木 絵里 慶應義塾大学

研究要旨

特発性血栓症に関して、1) 遺伝性血栓性素因である、プロテイン C(PC) 欠乏症・異常症、プロテイン S(PS) 欠乏症・異常症、アンチトロンビン(AT) 欠乏症・異常症と診断された症例を全国的に収集して解析した。2) 全国の医療者向けに、「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の解説(2021 年 8 月 20 日)、「特発性血栓症の臨床」(2021 年 12 月 2 日)の 2 回の Web セミナーを開催した。3) 診療レジストリーを構築して前向きに 20 歳以下の血栓症患者を登録して患者の遺伝子解析を行った。4) 強制発現系を用いて I 型 PS 欠乏症の病態解析を行い、マウスモデルを用いて AT レジスタンスの血栓傾向と抗凝固療法の検討を行なった。

A. 研究目的

1. 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究（横山、森下、村田、橋本）

遺伝性血栓性素因である PC 欠乏症・異常症、PS 欠乏症・異常症、AT 欠乏症・異常症と診断された症例を全国的に収集して、症例数、診療の実態を明らかにする。

2. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A（根木、森下、小林、津田、小嶋、宮田、大賀、落合、杉浦、尾島）

研究班で作成した「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を医療者向けに周知する。

3. 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究（大賀、落合、石村、園田、江上、市山）

小児期血栓症の包括的な診療アルゴリズム作成のため、遺伝性素因の影響を明らかにし、効率的な早期診断法、治療管理法および予防法を確立する。

4. 先天性血栓性素因の分子病態解析（松下、田村、鈴木、小嶋）

同定された特発性血栓症の原因遺伝子変異の分子病態を解明する。

B. 研究方法

1. 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究

日本血液学会教育研修施設の代表指導医 473 人、日本静脈学評議員 183 人に一次調査を発送、遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の症例の診療を行っており二次調査に協力をいただけると回答のあった 54 施設に二次調査を発送した。令和 3 年 12 月 31 日までに得られた回答を解析した。

2. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A

「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」作成して論文発表、さらに医療者向けに web セミナーを行った。

3. 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究

20 歳以下血栓症レジストリでは、1993 年 6 月から 2012 年 3 月までの後ろ向き研究、2012 年以降の前向き研究で患者の登録を行い、遺伝子解析を行った。

4. 先天性血栓性素因の分子病態解析

1) 野生型及びバリエーション型 PS 発現ベクターを作製し、HEK293 細胞に遺伝子導入後、ウェスタンブロット（WB）でその発現を検討した。さらにバリエーション PS 遺伝子導入細胞をプロテアソーム阻害剤 MG-132 で処理し、バリエーション PS の細胞内輸送および分泌を検討した。
2) 下大静脈結紮マウスモデルを用いて、AT レジスタンスの性質を示す R593L マウスの血栓傾向の特徴と抗凝固療法に関する検討を行った。

(倫理面への配慮)

東海大学医学部臨床研究審査委員会、九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会、金沢大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の倫理審査委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

1. 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究

最終的に 24 施設から回答を得た。遺伝子解析を自施設で行なっている施設は 2 施設、他施設に依頼している施設は 7 施設、15 施設では遺伝子解析は行なっていなかった。PC 欠乏症、PS 欠乏症、AT 欠乏症と診断された症例は各々 36 例、52 例、118 例、うち血栓症を発症していた症例は 29(12)例、36(17)例、51(26)例であった。()内は 40 歳までに発症した症例数を示す。現行の診断基準に従って、Definite と診断される症例は各々 11 例、10 例、9 例、Probable と診断される症例は、5 例、4 例、3 例、また指定難病の申請をされている症例は 5 例、4 例、3 例であった。

2. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A

「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」日本産婦人科・新生児血液学会誌. 2021;30(2): 5-54.、「Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary

thrombophilia.」J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021. を和文および英文誌に掲載した。また 2021 年 8 月 20 日に全国の医療者向けに、「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の解説、12 月 2 日に「特発性血栓症の臨床」として Web セミナーを開催、各々 201 名、193 名の参加者があった。

3. 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究

1993 年 6 月から 2012 年 3 月までの後ろ向き研究で 306 人、2012 年以降の前方向き研究で 2020 年 4 月までに 182 人の患者が登録された。うち 182 人が遺伝学的検査を受けており、102 人の遺伝性血栓症患者が登録された。遺伝型は PROC 変異が 55 人、PROS1 が 29 人（うち 1 人が PROC と PROS1 の重複）、および SERPINC1 が 18 人であった。

4. 先天性血栓性素因の分子病態解析

1) 遺伝子解析により PROS1 c. 50T>C (p. Leu17Pro) をヘテロ接合型にて同定した。強制発現では、本バリエーション PS は細胞溶解液および培養上清ともにほぼ検出されないレベルだった。一方、MG-132 によるプロテアソーム阻害により、バリエーション PS は細胞内で明瞭に検出されたものの、細胞外への分泌は依然として認められなかった。

2) プロトロンビン R593L マウスは野生型マウスと比較して、強い血栓傾向を示した。このことからマウスにおいても、AT レジスタンスによる血栓傾向の

性質を持つことが示された。抗凝固療法薬に対する反応性に関しては、R593LマウスはATレジスタンスではあるが、未分画ヘパリンが野生型マウス同様に有効であった。一方で、低分子量ヘパリンであるフォンダパリヌクスの抗血栓効果は野生型に比較して劣っているという結果であった。

D. 考案

1. 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究

今回解析の対象となった患者は、過去の研究結果から推定される症例数と比較して少数例であったが、先天性血栓性素因による特発性血栓症の臨床的特徴とされる、40歳までの血栓症発症、誘因のない血栓症発症を呈する症例が多かった。

自施設、あるいは他施設に依頼して遺伝子解析を行なっている施設は9施設のみであった。現在PC、PS、AT遺伝子の変異解析は保険適用となつてはいるが、実際に解析可能な施設は限られている。確実な診断を行うためには、解析可能な施設を紹介できるような施設間の連携システムを構築することが必要である。

2. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A

セミナーの際にはいくつかの質問があった。主な質問は血栓リスクが高まる時期、診療行為、AT製剤の補充法、新生児期の管理、父親が遺伝性血栓性素因保有者の場合の考え方、であった。

これらの今後手引きを改定する際の参考にすべきであると考えられた。

3. 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究
予後不良患者では両アリル変異が多い傾向が示されたが、片アリル異常の効果が明らかにされた。しかしながらこれらの異常症に対する血栓溶解、特異的補充や抗凝固療法などの治療管理法のエビデンスは存在しない。

4. 先天性血栓性素因の分子病態解析

1) PS p.Leu17Pro はシグナルペプチド内のミスセンスバリエーションであり、本バリエーション PS は翻訳後に細胞内で迅速な分解を受けると考えられた。

2) プロトロンビン R593L はATレジスタンスであり、変異蛋白それ自体はヘパリンに対して抵抗性であるが、個体レベルでは変異プロトロンビン蛋白の発現量が少ないため、野生型マウスと比較して、ヘパリンの量が相対的に過量となり、効果的であったと考えられた。

E. 結論

1. 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究

特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）と診断されている症例は若年発症、誘因のない血栓症発症などの臨床的特徴を有していた。指定難病の申請をされている症例は限られており、特発性血栓症に医療関係者に引

き続き情報提供を行うことが必要である。

2. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A

遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関して、さらに医療者に周知を進めるとともに、妊娠出産に関与するコメディカルのスタッフ、さらには患者向けにも啓発を行う必要がある。

3. 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究

新生児から成人までに発症する血栓症のうち遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症 (early-onset thrombosis / thrombophilia, EOT) ととらえ診療指針 を作成する必要がある。

4. 先天性血栓性素因の分子病態解析

1) PS p.Leu17Pro の細胞内分解は MG-132 反応性であり、その分解メカニズムはユビキチン-プロテアソーム系であることが示された。

2) プロトロンビン R593L マウスに対する抗凝固療法として、未分画ヘパリンによる抗トロンビン作用が個体レベルで有用であることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

1) Egami N, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Sonoda M, Ishimura M, Suenobu S, Nishikubo T, Ishiguro

A, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S. Clinical Impact of Heritable Thrombophilia on Neonatal-Onset Thromboembolism: A Nationwide Study in Japan. J Pediatr. 2021 Nov;238:259-267. e2.

2) Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, Neki R, Kojima T, Ohga S, Ochiai M, Adachi T, Miyata T. Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia. J Obstet Gynaecol Res. 2021 Sep;47(9):3008-3033.

3) Sakamoto A, Ishiguro A, Fukuda A, Sakamoto S, Suenobu SI, Matsumoto T, Nogami K, Ohga S, Kasahara M. Liver transplantation for congenital protein C deficiency with initial poor graft function: a case report with literature review. Int J Hematol. 2021 Jul;114(1):141-145.

4) Yuniartha R, Yamaza T, Sonoda S, Yoshimaru K, Matsuura T, Yamaza H, Oda Y, Ohga S, Taguchi T. Cholangiogenic potential of human deciduous pulp stem cell-converted hepatocyte-like cells. Stem Cell Res Ther. 2021 Jan 13;12(1):57.

5) Aoki H, Ogiwara K, Hasegawa M, Nogami K. Hemostatic rebalance in neonatal intrahepatic cholestasis with citrin deficiency. Pediatr Int. 2021 Apr 13;64(1):e14741.

- 6) Sakamoto A, Ogura M, Hattori A, Tada K, Horikawa R, Nakadate H, Matsumoto K, Nogami K, Ieko M, Ishiguro A. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with bilateral adrenal haemorrhage in a child: early diagnosis and intervention. *Thromb J.* 2021 Mar 17;19(1):19.
- 7) Onishi T, Ishihara T, Nogami K. Coagulation and fibrinolysis balance in disseminated intravascular coagulation. *Pediatr Int.* 2021 Nov;63(11):1311-1318.
- 8) Shimonishi N, Ogiwara K, Oda Y, Kawabe T, Okazaki S, Shima M, Nogami K. A Novel Assessment of Factor VIII Activity by Template Matching Utilizing Weighted Average Parameters from Comprehensive Clot Waveform Analysis. *Thromb Haemost.* 2021 Feb;121(2):164-173.
- 9) Nakajima Y, Yada K, Ogiwara K, Furukawa S, Shimonishi N, Shima M, Nogami K. A microchip flow-chamber assay screens congenital primary hemostasis disorders. *Pediatr Int.* 2021 Feb;63(2):160-167.
- 10) Yamashita Y, Hara N, Obana M, Ikeda S, Furuichi M, Ishiguro S, Iwai T, Kobayashi T, Mo M, Yamada N. Clinical Features of Venous Thromboembolism in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan - A Case Series Study. *Circ J.* 2021 Feb 25;85(3):309-313.
- 11) Yamaguchi K, Yisireyili M, Goto S, Cheng XW, Nakayama T, Matsushita T, Niwa T, Murohara T, Takeshita K. Indoxyl Sulfate Activates NLRP3 Inflammasome to Induce Cardiac Contractile Dysfunction Accompanied by Myocardial Fibrosis and Hypertrophy. *Cardiovasc Toxicol.* 2022 Apr;22(4):365-377. Epub 2022 Jan 28.
- 12) Odaira K, Kawashima F, Tamura S, Suzuki N, Tokoro M, Hayakawa Y, Suzuki A, Kanematsu T, Okamoto S, Takagi A, Katsumi A, Matsushita T, Shima M, Nogami K, Kojima T, Hayakawa F. F9 mRNA splicing aberration due to a deep Intronic structural variation in a patient with moderate hemophilia B. *Thromb Res.* 2022 Mar 15;213:91-96
- 13) Matsushita T, Suzuki N, Nagao A, Nagae C, Yamaguchi-Suita H, Kyogoku Y, Ioka A, Nogami K. AKATSUKI study: a prospective, multicentre, phase IV study evaluating the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction therapy in persons with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors. *BMJ Open.*

- 2022 Mar 14;12(3):e057018.
- 14) Tamura S, Mukaide M, Katsuragi Y, Fujii W, Odaira K, Suzuki N, Tsukiji N, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, Katsumi A, Takagi A, Ikeda K, Ueyama J, Hirayama M, Suzuki-Inoue K, Matsushita T, Kojima T, Hayakawa F. Periosteum-derived podoplanin-expressing stromal cells regulate nascent vascularization during epiphyseal marrow development. *J Biol Chem.* 2022 Mar 15;101833.
 - 15) Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Eichler H, Jiménez-Yuste V, Kavakli K, Matsushita T, Poulsen LH, Wheeler AP, Young G, Zupancic-Salek S, Oldenburg J, Chowdary P. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Adv.* 2022 Mar 15
 - 16) Okada K, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Mukaide M, Fujii W, Katsuragi Y, Suzuki A, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Katsumi A, Matsushita T, Kojima T, Hayakawa F. Protein S-Leu17Pro disrupts the hydrophobicity of its signal peptide causing a proteasome-dependent degradation. *Thromb Res.* 2022 Feb;210:26–32.
 - 17) Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, Takedani H, Matsushita T, Amano K, Matsumoto M, Nishio K, Shima M, Kasahara M, Nogami. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *K. BMJ Open.* 2022 Feb 17;12(2):e056922.
 - 18) Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Kurono H, Arai N, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. Development and validation of a novel qualitative test for plasma fibrinogen utilizing clot waveform analysis. *Sci Rep.* 2022 Jan 21;12(1):434.
 - 19) Inukai Y, Imai N, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Ishigami M, Fujishiro M. The influence of hepatitis C virus eradication on hepatocarcinogenesis in patients with hemophiliaHCC after HCV eradication in hemophilia. *Ann Hepatol.* 2022 Jan-Feb;27(1):100545.
 - 20) Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, Matsushita T, Holme PA. Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery. *Haemophilia.*

- 2021 Jul;27(4):519-530.
- 21) Katsumi A, Abe A, Tamura S, Matsushita T Anemia in older adults as a geriatric syndrome: A review. Geriatr Gerontol Int. 2021 Jul;21(7):549-554.
 - 22) Yamamoto T, Imai N, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Ishigami M, Fujishiro M. Tolerability of Molecular-targeted Agents for Hepatocellular Carcinoma Treatment in Haemophiliacs. Anticancer Res. 2021 May;41(5):2569-2573.
 - 23) Hayakawa Y, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Tokoro M, Kawashima F, Hayakawa F, Takagi A, Katsumi A, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T. Essential role of a carboxyl-terminal α -helix motif in the secretion of coagulation factor XI. J Thromb Haemost. 2021 Apr;19(4):920-930.
 - 24) Suga Y, Akita F, Yamada S, Morishita E, Asakura H. Recombinant human erythropoietin attenuates hepatic dysfunction by suppressing hepatocellular apoptosis in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats. Biomed Rep. 2022 Jan;16(1):5.
 - 25) Yamada S, Arahata M, Morishita E, Asakura H. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Complicated by Enhanced-Fibrinolytic-Type DIC: A Case Report. Ann Vasc Dis. 2021 Sep 25;14(3):252-255.
 - 26) Suga Y, Tashiro K, Staub Y, Komura S, Yamada S, Morishita E, Asakura H. Potential of continuous tPA infusion for multiple-organ failure from lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats. Thromb Res. 206: 84-87.
 - 27) Suga Y, Kubo A, Katsura H, Staub Y, Tashiro K, Yamada S, Morishita E, Asakura H. Detailed exploration of pathophysiology involving inflammatory status and bleeding symptoms between lipopolysaccharide- and tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats. Int J Hematol. 114(2):172-178.
 - 28) Terakami T, Nagaya S, Hayashi K, Furusho H, Fujino N, Kato T, Asakura H, Morishita E. Effect on Plasma Protein S Activity in Patients Receiving the Factor Xa Inhibitors. J Atheroscler Thromb. doi: 10.5551/jat.62951.
 - 29) Suga Y, Takahashi Y, Shimada T, Yamada S, Morishita E, Asakura H. Effect of NOS Inhibitors and

- Anticoagulants on Nitric Oxide Production in a Tissue-factor Induced Rat DIC Model. In Vivo. 2021 Jul-Aug;35(4):1999-2004.
- 30) Fukushima T, Shimomura Y, Nagaya S, Morishita E, Kawakami O. A Case of Treatment With Dabigatran for Cerebral Venous Thrombosis Caused by Hereditary Protein C Deficiency. Cureus. 2021 Jun 6;13(6):e15473.
- 31) Nangaku M, Kadowaki T, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Egi M, Sasaki J, Sakamoto T, Hasegawa Y, Ogura T, Chiba S, Node K, Suzuki R, Yamaguchi Y, Murashima A, Ikeda N, Morishita E, Yuzawa K, Moriuchi H, Hayakawa S, Nishi D, Irisawa A, Miyamoto T, Suzuki H, Sone H, Fujino Y. The Japanese Medical Science Federation COVID-19 Expert Opinion English Version. JMA journal. 2021 Apr 15;4(2):148-162.
- 32) Kanosue K, Nagaya S, Morishita E, Yamanishi M, Imashuku S. Protein C Gene Mutation in an Older Adult Patient with Clostridium perfringens Septicemia-Related Visceral Vein Thrombosis. TH Open. 2021 May 26;5(2):e171-e173.
- 33) Ieko M, Hotta T, Watanabe K, Adachi T, Takeuchi S, Naito S, Yoshida M, Ohmura K, Takahashi N, Morishita E, Tsuda H, Kang D. Comparative evaluation of reagents for measuring protein S activity: possibility of harmonization. Int J Hematol. 113(4): 530-536 (2021.04)
- (和文)
- 1) 横山健次. TTP の治療. 臨床血液 62;1229-1235, 2021
 - 2) 石村匡崇, 大賀正一. 【小児科医に必要な止血・血栓・凝固・線溶の基礎知識】総論 止血・血栓・凝固・線溶の生理 小児科, 6(13):1605-1612. 2021.
 - 3) 宮田敏行、根木玲子. 「内皮細胞プロテイン C 受容体の脂質の提示は凝固と自己免疫を結びつける」日本血栓止血学会誌 ジャーナルクラブ, 32(4): 552-3, 2021.
 - 4) 矢坂正弘、日笠聡、藤井輝久、根木玲子. 「凝固分野」日本血栓止血学会誌 2020 Hot Topics, 32(1); 77-9, 2021.
 - 5) 宮田敏行、根木玲子. 「内皮細胞プロテイン C 受容体の脂質の提示は凝固と自己免疫を結びつける」日本血栓止血学会誌 ジャーナルクラブ, 32(4): 552-3, 2021.
 - 6) 根木玲子. 「妊娠中の治療量抗凝固療法について」日本血栓止血学会誌, 32(5): 594-9, 2021.
 - 7) 高附磨理, 安本篤史, 森下英理子, 他. ChAdOx-1 nCoV-19 ワクチン接種後に血小板減少を伴う血栓症を発症した一例. 臨床神経. 62(6), 2022 (accept)
 - 8) 菅 幸生, スタッフ由紀子, 田代精亨, 山田真也, 森下英理子, 朝倉英策. LPS 誘発 DIC モデルに対する tPA

- 投与による臓器障害の改善. 日本検査血液学会雑誌. 22(2):178-184. 2021.
- 9) 橋本洋一郎, 平野照之, 森下英理子, 板橋亮, 安本篤史, ROUND TABLE DISCUSSION:COVID-19 ワクチンと血栓症 (TTS), Cardio-Coagulation, 9(1):6-14. 2022.
 - 10) 森下英理子. 炎症・免疫機序による血栓止血のトピックス⑤ 特発性血小板減少性紫斑病. 炎症と免疫. 2022. 30(2):66-71. 2022.
 - 11) 森下英理子. 抗血栓療法 (COVID-19 関連血栓症). 腎と透析. 92(1):180-183. 2022.
 - 12) 長屋聡美, 森下英理子. FOCUS 妊娠時の凝固・線溶系因子および分子マーカーの変動. 検査と技術. 50(1):20-23. 2022.
 - 13) 森下英理子.【基礎と臨床の両面から挑む血栓止血学】COVID-19 に伴う血栓症. 医学のあゆみ. 279(11):1090-1095. 2021.
 - 14) 森下英理子. COVID-19 関連凝固異常. 日本検査血液学会雑誌. 22(3):379-388. 2021
 - 15) 板橋 亮, 河野浩之, 坂井信幸, 中川一郎, 平野照之, 伊藤隆史, 射場敏明, 土井洋平, 森下英理子, 安本篤史, 日本脳卒中学会, 日本血栓止血学会, 2 学会合同手引き作成委員会. アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き(第2版). 日本血栓止血学会誌. 32(5):S1-S25. 2021.
 - 16) 森下英理子. COVID-19 関連凝固異常. 臨床血液. 62(8):1236-1246. 2021
 - 17) 日笠 聡, 渥美達也, 石黒 精, 金子誠, 高橋芳右, 野上恵嗣, 藤井輝久, 堀内久徳, 松井太衛, 毛利 博, 森下英理子, 松下 正, 朝比奈俊彦, 天野景裕, 上田恭典, 岡本好司, 小亀浩市, 佐道俊幸, 瀧 正志, 長尾梓, 西尾健治, 西田恭治, 西野正人, 藤村吉博, 松本雅則, 宮川義隆, 八木秀男, 和田英夫, von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会. von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版. 日本血栓止血学会誌. 32(4):413-481. 2021.
 - 18) 森下英理子. COVID-19 に伴う血栓症. 臨牀と研究. 98(7):845-852. 2021.
 - 19) 森下英理子. 炎症・免疫機序による血栓止血のトピックス COVID-19 関連凝固異常. 炎症と免疫. 29(4):360-368. 2021.
 - 20) 堀内久徳, 森下英理子, 浦野哲盟, 横山健次. COVID-19 関連血栓症アンケート調査の最終結果報告. 日本血栓止血学会誌. 32(3):315-329. 2021.
 - 21) 堀内久徳, 森下英理子, 浦野哲盟, 横山健次, 厚生労働省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」班. COVID-19 関連血栓症アンケート調査結果報告. 日本血栓止血学会誌 32(2) 205-205. 2021.
- ## 2. 学会発表
- 1) 横山健次. Involvement of platelets in the development of

- cancer-associated thrombosis - clinical aspects-. 第43回日本血栓止血学会 SPC シンポジウム. 2021. 5.
- 2) 横山健次. COVID-19 関連血栓症一発症機序と治療一. 第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2021. 6.
- 3) 横山健次. ITP の治療. 第83回日本血液学会学術集会. 2021. 9.
- 4) 横山健次. Thrombosis in myelo-proliferative neoplasms. 第16回日本血栓止血学会学術標準化委員会. 2022. 2.
- 5) 横山健次. COVID-19 と血栓・血小板. 第16回日本血栓止血学会学術標準化委員会. 2022. 2.
- 6) 横山健次. 特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）の診断基準と成人の特発性血栓症 Web セミナー. 特発性血栓症の臨床. 2021. 12.
- 7) 白水優光、市山正子、石村匡崇、金城唯宗、康 東天、堀田多恵子、後藤 和人、漢伸彦、倉岡彩子：動脈管瘤に左肺動脈血栓症を合併した遺伝性 protein S 欠乏症（PS-Tokushima）の新生児例. 第31回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会. 2021. 6. 4-5. web. 松本市
- 8) 鈴木敦夫、篠原翔、新井信夫、安藤善孝、松下 正. フィブリノゲンの質的異常を検出可能な新しい自動分析技術 凝固波形解析に基づくフィブリノゲン定性分析法のバリデーション. 第70回日本医学検査学会 2021. 5. 15-6. 14. web
- 9) 鈴木敦夫、鈴木伸明、兼松 毅、岡本修一、田村彰吾、小嶋哲人、松下 正. 第VIII 因子製剤の活性測定における試薬バリエーションを把握するための単施設研究. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. 29.
- 10) 鈴木伸明、鈴木敦夫、田村彰吾、向出将人、岡本修一、兼松 毅、小嶋哲人、松下 正. マウス血管結紮モデルによるアンチトロンビンレジスタンスの血栓形成解析. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. 29.
- 11) 岡田健太郎、田村彰吾、鈴木伸明、大平晃也、早川友梨、向出将人、藤井渉、桂木裕実、兼松 毅、岡本修一、鈴木敦夫、松下 正、小嶋哲人、早川文彦. プロテイン S 欠乏症に同定したシグナルペプチド内変異プロテイン S の分子病態解析. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. 29.
- 12) 向出将人、田村彰吾、鈴木伸明、大平晃也、早川友梨、岡田健太郎、藤井 渉、桂木裕実、鈴木敦夫、兼松 毅、岡本修一、松下 正、小嶋哲人、早川文彦. フィブリノゲン強制発現系の最適化に向けた基礎検討. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. 28-30.
- 13) 大平晃也、早川友梨、田村彰吾、鈴木伸明、所 真昼、河島史華、向出将人、岡田健太郎、桂木裕実、藤井渉、岡本修一、兼松毅、鈴木敦夫、松下 正、小嶋哲人、早川文彦. F8 Int22h-1 が関与する F8 大規模欠失挿入変異による重症血友病 A 症例. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. 28-30.
- 14) 岡本修一、大平晃也、早川友梨、河島

- 史華, 田村彰吾, 鈴木伸明, 兼松 毅, 鈴木敦夫, 早川文彦, 清井 仁, 小嶋哲人, 松下 正. VWF G2752S 変異体の分子病態解析. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. 28-30.
- 15) 兼松 毅, 鈴木伸明, 岡本修一, 尾崎司, 惣宇利正善, 鈴木敦夫, 田村彰吾, 早川文彦, 小嶋哲人, 清井仁, 一瀬白帝, 松下 正. Spontaneous remission of autoimmune factor V deficiency (AIF5D) with high titer inhibitor (英語). 83 回日本血液学会学術集会 2021. 09.
- 16) T. Matsushita, N. Suzuki, A. Nagao, C. Nagae, H. Yamaguchi-Suita, Y. Kyogoku, A. Ioka, K. Nogami, AKATSUKI Study: A Prospective, Multicenter, Phase IV Study to Evaluate the Safety of Emicizumab Under and Immediately After Immune Tolerance Induction (ITI) Therapy in Persons with Congenital Hemophilia A (PwHA) with Factor (F) VIII Inhibitors. ISTH 2021. 2021. 7. 17-21.
- 17) S. Okamoto, S. Tamura, N. Suzuki, K. Odaira, Y. Hayakawa, A. Suzuki, T. Kanematsu, F. Hayakawa, H. Kiyoi, T. Kojima, T. Matsushita. p.G2752S Severely Affects Dimerization of von Willebrand Factor: An Analysis of Type 3 von Willebrand Disease. ISTH 2021. 2021. 7. 17-21.
- 18) M. Kobayashi, K. Nogami, Y.-D. Park, M. Shiraishi, M. Takatoku, T. Matsushita. Evaluating the Effectiveness of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIIFc) in Adolescents and Children with Hemophilia A in the Real World in Japan: Interim Analysis of the Multicenter, Observational Fc Adolescent and Children Treatment Study (FACTs). ISTH 2021. 2021. 7. 17-21.
- 19) Y. Hayakawa, S. Tamura, N. Suzuki, K. Odaira, M. Tokoro, F. Kawashima, F. Hayakawa, A. Takagi, A. Suzuki, S. Okamoto, T. Kanematsu, T. Matsushita, T. Kojima. A Critical Role of Carboxyl-Terminal Alpha-Helix in the Secretion of Coagulation Factor XI. ISTH 2021. 2021. 7. 17-21.
- 20) A. Suzuki, N. Suzuki, T. Kanematsu, S. Okamoto, S. Tamura, T. Kojima, T. Matsushita. Impact of Combination of Factor VIII-Deficient Plasma and Activator in One-Stage Clotting Assay on Potency Testing of Factor VIII Products. ISTH 2021. 2021. 7. 17-21.
- 21) M. Kobayashi, T. Matsushita, K. Nogami, I. Usami, M. Shiraishi, M. Takatoku. Real-World Effectiveness Evaluation of the Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein in Adolescents and Children with Hemophilia A in

- Japan: “Fc Adolescent and Children Treatment” Study (FACTs) Part 1 Interim Analysis. ISTH 2021. 2021.7.17-21.
- 22) M. Shima, A. Nagao, M. Taki, T. Matsushita, K. Oshida, K. Amano, S. Nagami, N. Okada, K. Nogami. Long-Term Safety and Efficacy of Emicizumab for up to >5 Years in a Phase 1/2 Study in Patients with Severe Hemophilia A. ISTH 2021. 2021.7.17-21.
- 23) N. Suzuki, N. Takahashi, A. Suzuk, S. Tamura, S. Suzuki, Y. Hattori, M. Kakihara, M. Ogawa, T. Kanematsu, T. Kojima, T. Kojima, H. Kiyoi, N. Ishiguro, T. Matsushita. The Haemophilia A Patients whose FVIII: C by Chromogenic Substrate Assay were Higher than by One-Stage Substrate Assay Showed Risk of Development of Haemophilic Arthropathy Silently. ISTH 2021. 2021.7.17-21.
- 24) S. Okamoto, T. Matsushita, T. Kanematsu, A. Suzuki, S. Tamura, T. Kojima, N. Suzuki. Low-Factor Consumption and Cost Effectiveness for Surgeries in Hemophilia B Patients with N9-GP. ISTH 2021. 2021.7.17-21.
- 25) S. Okamoto, N. Suzuki, T. Kanematsu, A. Suzuki, K. Odaira, M. Tokoro, Y. Hayakawa, S. Tamura, F. Hayakawa, H. Kiyoi, T. Kojima, T. Matsushita. Investigation of a Significant Factor to Improve an Establishment of Endothelial Colony Forming Cell. ISTH 2021. 2021.7.17-21.
- 26) A. Tsuji, A. Sekin, H. Wad, E. Morishita, Y. Ogihara, K. Nogami, T. Kojima, T. Matsushita, N. Yamada, T. Ogo, R. Neki, K. Kokame, S. Yasuda, T. Miyata. Genetic Study for Idiopathic Venous Thromboembolism in Japanese Using Short-Read and Long Read Sequencers: A Pilot Study of Japanese Group of Idiopathic Thromboembolism. ISTH 2021. 2021.7.17-21.
- 27) Kenet G, Königs C, Dey S, Matsushita T, Holm Millner A, Sonnergren H, Young G, Male C. THE SAFETY AND EFFICACY OF N8-GP IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS (PUPS) WITH SEVERE HAEMOPHILIA A: INTERIM RESULTS FROM THE MAIN AND EXTENSION PHASES OF PATHFINDER6. 11th BIC International Conference (Advances in Haemostasis and Bleeding Disorders) Venice, Italy, 2021.9.17-19.
- 28) Male C, Königs C, Dey S, Matsushita T, Holm Millner A, Sonnergren H, Young G, Kenet G. A POST-HOC ANALYSIS OF TEMPORARILY DECREASED INCREMENTAL RECOVERY (IR) OBSERVED IN A SUBSET OF PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS

- (PUPS) WITH HAEMOPHILIA A TREATED WITH N8-GP. 11th BIC International Conference (Advances in Haemostasis and Bleeding Disorders) Venice, Italy, 2021. 9. 17-19.
- 29) 345 Surgeries and Diagnostic Procedures in Hemophilia Patients on Concizumab Prophylaxis: Results from the Phase 2 Explorer4 and Explorer5 Trials Allison P. Wheeler, Gary Benson, Hermann Eichler, Sidsel Marie T. nder, Katarina Cepo, Victor JimenezYuste, Kaan Kavakli, Lily LL Wong, and T. Matsushita. ASH2021 2021. 12. 12.
- 30) 1009 The E6cacy and Safety of Caplacizumab in Japanese Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP): An Open-Label, Phase 2/3 Study. Y Miyakawa, K Imada, S Ichikawa, H Uchiyama, Y Ueda, A Yonezawa, S Fujitani, H Handa, T. Matsushita, H Asakura, K Nishio, K Suzuki, Y Hashimoto, S Ohshima, S Tahara, T Tanaka, and M Matsumoto. ASH2021 2021. 12. 11.
- 31) DOSE OPTIMISATION AND RISK MITIGATION DURING CONCIZUMAB PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A/B WITH AND WITHOUT INHIBITORS IN PHASE 3 CLINICAL TRIALS. P. Chowdary, H. Eichler, T. Matsushita, T. H. Rose, C. Ruzanski, S. Seremetis. EAHAD 2022 (virtual meeting) 2022. 2. 2-4.
- 32) SURGERIES AND DIAGNOSTIC PROCEDURES IN HAEMOPHILIA PATIENTS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS IN PHASE 2 CLINICAL TRIALS. A. Wheeler, G. Benson, H. Eichler, S. M. Tønder, K. Cepo, V. Jimenez-Yuste, K. Kavakli, L. L. Wong, T. Matsushita. EAHAD 2022 (virtual meeting) 2022. 2. 2-4.
- 33) SECOND INTERIM ANALYSIS OF THE PHASE IV HEM-POWR STUDY EVALUATING THE REAL-WORLD EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DAMOCTOCOG ALFA PEGOL IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A. M. T. Reding, M. T. Alvarez Román, M. Sanabria, G. Castaman, M. Janbain, T. Matsushita, K. Meijer, K. Schmidt, J. Oldenburg. EAHAD 2022 (virtual meeting) 2022. 2. 2-4.
- 34) 根木玲子「遺伝カウンセリング外来来談女性における遺伝性血栓性素因の遺伝子解析の検討」第73回日本産科婦人科学会学術講演会 4月, 2021年, 新潟・WEBハイブリッド開催
- 35) 森下英理子, 小林隆夫, 根木玲子. 「分娩時・分娩後の管理」「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の解説 8月, 2021年, WEB開催
- 36) 森下英理子, 横山健次, 根木玲子, 大賀正一. 「「遺伝性血栓性素因患者の

- 妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の解説～妊娠中・分娩時・分娩後の管理～」特発性血栓症の臨床 12 月, 2021 年, WEB 開催
- 37) 根本玲子, 伊田和史, 丸山慶子, 辻明宏, 宮田敏行, 小亀浩市. 「遺伝カウンセリング外来来談者における遺伝性血栓性素因の遺伝子解析および患者背景に関する検討」第 43 回日本血栓止血学会学術集会, 5 月, 2021 年, WEB 開催
- 38) 辻明宏, 関根章博, 浅野遼太郎, 上田仁, 青木竜男, 保山美由紀, 根本玲子, 小亀浩市, 宮田敏行, 大郷剛「アンチトロンビン抵抗性を示すプロトロンビン変異を伴う 3 症例の検討」第 43 回日本血栓止血学会学術集会, 5 月, 2021 年, WEB 開催
- 39) 小林隆夫. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き. 第 15 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム教育講演. 東京 Web 講演, 2021. 2. 27
- 40) 小林隆夫. 遺伝性血栓性素因妊婦の周産期管理ー全国調査結果を踏まえてー. 先天性アンチトロンビン欠乏症セミナー. 東京 Web 講演, 2021. 3. 12
- 41) 小林隆夫. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理. 第 31 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会共催セミナー, 松本 (Web 開催), 2021. 6. 5
- 42) 小林隆夫. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理について. 第 57 回日本周産期・新生児医学会ランチョンセミナー. 宮崎 Web 講演, 2021. 7. 12
- 43) 小林隆夫. 「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の解説ー妊娠中の管理ー. 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」特発性血栓症研究グループ主催医療従事者向け Web セミナー, 2021. 08. 20
- 44) Morishita E. COVID-19-Associated Coagulopathy. The 19th International Symposium on Atherosclerosis. Oct 25, 2021.
- 45) Morishita E. Updates on using recombinant thrombomodulin for disseminated intravascular coagulation. SSC Session (Plasma coagulation inhibitor). ISTH 2021. 2021. 7. 17-21.
- 46) Horiuchi H, Morishita E, Urano T, Yokoyama K. - The Questionnaire-Survey Joint Team on the COVID-19-Related Thrombosis. COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Results of a Questionnaire-based Survey in 2020. ISTH 2021. 2021. 7. 17-21.
- 47) Noiri J, Matsuzoe H, Takeshige R, Konishi H, Matsumoto A, Nishio R, Ozawa M, Matsumoto D, Takaishi H, Morishita E. A Case of Venous Thromboembolism Caused by Protein C deficiency due to a Novel Genetic Mutation. 第 86 回日本循環器学会学術集会. 2022. 03. 11. 神戸 (WEB)
- 48) 長屋聡美, 木村英晴, 堀内久徳, 浦

- 野哲盟, 森下英理子. COVID-19 関連凝固異常. 第 16 回日本血栓止血学会学術集会標準化委員会シンポジウム. 2022. 02. 19. WEB
- 49) 金重里沙, 本木由香里, 吉田美香, 奥 健志, 森下英理子, 家子正裕. 抗リン脂質抗体測定法のカットオフ値の設定と臨床的有用性の検証. 第 16 回日本血栓止血学会学術集会標準化委員会シンポジウム. 2022. 02. 19. WEB
- 50) 山口孝一, 長屋聡美, 佐藤正一, 川村雅英, 松下周平, 辻口博聖, 中村裕之, 森下英理子. 生活習慣と可溶型 C-type Lectin-like Receptor 値の関連. 第 22 回 TTM フォーラム 学術集会. 2022. 01. 22. WEB
- 51) 権守千寿瑠, 本多隆也, 山岡正慶, 廣津竜也, 野中雄一郎, 柳澤隆昭, 五味 拓, 松島理士, 森下英理子, 秋山政晴. 静脈奇形と抗カルジオリピン抗体により左下前頭回に静脈性梗塞を発症した 15 歳女兒. 第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2021. 11. 25-27. 大阪 (WEB)
- 52) 森下英理子, 長屋聡美, 渡邊 淳, 目黒牧子, 堀家慎一, 朝倉英策. 世界初の父性モザイクに起因した遺伝性プロテイン S 欠乏症. 第 68 回日本臨床検査医学会学術集会. 2021. 11. 11-14. 富山 (ハイブリッド)
- 53) 堀内久徳, 森下英理子, 浦野哲盟, 横山健次. COVID-19 関連血栓症における凝固・線溶系の動態と検証 本邦における COVID-19 関連血栓症の特徴 全国アンケート調査の結果を踏まえて. 第 68 回日本臨床検査医学会学術集会. 2021. 11. 11-14. 富山 (ハイブリッド)
- 54) 堀内久徳, 森下英理子, 浦野哲盟, 横山健次. 全国アンケート調査からみた日本における COVID-19 関連血栓症の実態. 第 62 回日本脈管学会学術総会. 2021. 10. 14-16. 札幌 (WEB)
- 55) 富樫朋貴, Baatartsog Nemekhbayar, 長尾恭光, 早川盛禎, 鴨下信彦, 柏倉裕志, 平本貴史, 森下英理子, 大森 司. Adeno-associated virus vector-mediated gene therapy for congenital protein C deficiency in mice. 第 83 回日本血液学会学術集会. 2021. 09. 23-25. 仙台 (WEB)
- 56) 山口孝一, 長屋聡美, 川村雅英, 松下周平, 森広太郎, 佐藤正一, 辻口博聖, 原 章規, 中村裕之, 森下英理子. 可溶型 C-type Lectin-like receptor-2 (sCLEC-2) の臨床的有用性の検討. 第 22 回日本検査血液学会学術集会. 2021. 09. 11-12. 平塚 (WEB)
- 57) 長屋聡美, 丸山慶子, 渡邊 淳, 目黒牧子, 廣島由紀, 堀家慎一, 小亀浩市, 朝倉英策, 森下英理子. 父性モザイク遺伝性プロテイン S 欠乏症の 1 家系. 第 39 回日本血液学会北陸地方会. 2021. 07. 10. 金沢 (WEB)
- 58) 長尾 梓, 徳川多津子, 押田康一, 松尾陽子, 森下英理子, 小野織江, 野島正寛, 鈴木隆史, 西田恭治. 日本人先天性女性止血異常症における月経量スコアリングシステムの適応

- 妥当性の検討 中間報告. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会. 2021. 05. 28-31. 宮崎(WEB)
- 59) 牧田友香, 丸山慶子, 小亀浩市, 宇塚裕紀, 目黒牧子, 荒磯裕平, 長屋聡美, 森広太郎, 今井湧太, 大森健聖, 山口孝一, 堀家慎一, 森下英理子. プロテイン S 欠乏症患者で新規に同定された PROS1 バリアントの機能解析. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会. 2021. 05. 28-31. 宮崎(WEB)
- 60) 富樫朋貴, 早川盛禎, 鴨下信彦, 柏倉裕志, 平本貴史, 長尾恭光, 森下英理子, 大森 司. プロテイン C 完全欠損症に対するアデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療法の開発. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会. 2021. 05. 28-31. 宮崎(WEB)
- 61) 堀内久徳, 森下英理子, 浦野哲盟, 横山健次, 厚生労働省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」班. COVID-19 関連血栓症アンケート調査結果報告. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会. 2021. 05. 28-31. 宮崎(WEB)
- 62) 大森健聖, 長屋聡美, 目黒牧子, 荒磯裕平, 森広太郎, 今井湧太, 富樫朋貴, 牧田友香, 堀家慎一, 千葉智哉, 三浦晃子, 朝倉英策, 森下英理子. 遺伝性プロテイン C 欠乏症 2 症例に同定した 2 つの遺伝子変異蛋白の機能解析. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会. 2021. 05. 28-31. 宮崎(WEB)
- 63) 山田真也, 森下英理子, 朝倉英策. 大動脈瘤に合併した播種性血管内凝固 10 例の検討. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会. 2021. 05. 28-31. 宮崎(WEB)
- 64) 今井湧太, 長屋聡美, 目黒牧子, 山口孝一, 森広太郎, 富樫朋貴, 大森健聖, 牧田友香, 岩田吉生, 堀家慎一, 朝倉英策, 森下英理子. de novo 変異が疑われた遺伝性アンチトロンビン欠乏症 1 症例に同定した新規遺伝子バリエーション. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会. 2021. 05. 28-31. 宮崎(WEB)
- 65) 森下英理子. COVID-19 関連血栓症ならびにワクチン接種後の血小板減少を伴う血栓症. 第 13 回東北小児血液疾患研究会. 2022. 03. 19. WEB
- 66) 森下英理子. 教育講演 症例から学ぶ血液凝固検査. 第 20 回日本検査血液学会冬季セミナー. 2022. 3. 13.
- 67) 森下英理子. COVID-19 関連血栓症ならびにワクチン接種後の血小板減少を伴う血栓症. 令和 3 年度赤十字血液シンポジウム (近畿ブロック). 2022. 2. 5.
- 68) 森下英理子. 遺伝性血栓性素因. 第 53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会合同シンポジウム 5 日本血栓止血学会. 2021. 10. 24. 京都 (WEB)
- 69) 森下英理子. がん動脈硬化 Update がん関連血栓症の発症機序とバイオマーカー. 第 53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 合同シンポジウム 7 日本腫瘍循環器学会. 2021. 10. 24. 京都 (WEB)
- 70) 森下英理子. しなやかに、たくまし

- く、第4回日本腫瘍循環器学会学術集会シンポジウム3. 2021.10.13.
- 71) 森下英理子. DOAC の最新の話題
～COVID-19 と関連血栓症～. 第26回
近畿血栓症研究会.
2021.10.09. WEB
- 72) 森下英理子. 血栓性素因と門脈血
栓. 第28回日本門脈圧亢進症学会総
会, 2021.09.16. WEB
- 73) 森下英理子. COVID-19 関連凝固異常.
第22回日本検査血液学会学術集会
(教育講演). 2021.09.11-12. 平塚
(WEB)
- 74) 森下英理子. COVID-19 感染症の病理

と血栓止血異常 Introduction. 第43
回日本血栓止血学会学術集会.
2021.5.30

- 75) 森下英理子. 新型コロナウイルス感
染と血栓症. 世界血栓症デー2021
市民公開講座. 2021.11.21. 金沢 (WEB)

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究

研究分担者：横山 健次 東海大学医学部 教授

研究要旨

アンケートを各施設に送付してプロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)、アンチトロンビン(AT)の検査法、基準値、遺伝子解析施行の有無、および各施設で診断された症例の診断時年齢、2019 年 3 月までの血栓症発症の有無、血栓症の部位、治療法、血栓症の再発の有無などの情報を収集、解析する

A. 研究目的

遺伝性血栓性素因である PC 欠乏症・異常症、PS 欠乏症・異常症、AT 欠乏症・異常症と診断された症例を全国的に収集して、症例数、診療の実態を明らかにする。

B. 研究方法

日本血液学会教育研修施設の代表指導医 473 人、日本静脈学評議員 183 人に一次調査を送付、遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の症例の診療を行っており二次調査に協力をいただけると回答のあった 54 施設に二次調査を送付した(表 1、2)。令和 3 年 12 月 31 日までに得られた回答を解析した。

(倫理面への配慮)

東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

最終的に 24 施設から回答を得た(表 3)。

遺伝子解析を自施設で行なっている施設は 2 施設、他施設に依頼している施設は 7 施設、15 施設では遺伝子解析は行なっていなかった。PC 欠乏症、PS 欠乏症、AT 欠乏症と診断された症例は各々 36 例、52 例、118 例、うち血栓症を発症していた症例は 29(12)例、36(17)例、51(26)例であった。()内は 40 歳までに発症した症例数を示す。現行の診断基準に従って、Definite と診断される症例は各々 11 例、10 例、9 例、Probable と診断される症例は、5 例、4 例、3 例、また指定難病の申請をされている症例は 5 例、4 例、3 例であった(表 4)。

血栓症の部位としては下肢静脈血栓症・肺塞栓症が各々 19 例、23 例、40 例と最も多く、次いで脳梗塞・出血が 2 例、10 例、3 例、その他の静脈血栓症が 7 例、1 例、5 例であった。誘因なく発症した血栓症が 19 例、19 例、30 例と全体の約 60%を占めており、妊娠・産褥・女性ホルモン剤使用が誘因

となり発症した症例は4例、8例、10例であった。

D. 考察

過去の研究結果から1年間に発症する特発性血栓症の成人患者数は500人と推定されている。今回解析の対象となった患者は推定される症例数と比較して少数例であったが、先天性血栓性素因による特発性血栓症の臨床的特徴とされる、40歳までの血栓症発症、誘因のない血栓症発症を呈する症例が多かった。現行の特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）の診断基準では、Definiteと診断するためには遺伝学的検査が必要である。しかし今回のアンケート調査では、自施設、あるいは他施設に依頼して遺伝子解析を行なっている施設は9施設のみであった。現在PC、PS、AT遺伝子の変異解析は保険適用となつてはいるが、実際に解析可能な施設は限られている。確実な診断を行うためには、解析可能な施設を紹介できるような施設間の連携システムを構築することが必要である。今後さらに治療の実態についても解析を進める予定である。

E. 結論

特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）と診断されている症例は若年発症、誘因のない血栓症発症などの臨床的特徴を有していた。指定難病の申請をされている症例は限られており、特発性血栓症に医療関係者に引

き続き情報提供を行うことが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 横山健次. TTPの治療. 臨床血液 62;1229-1235, 2021

2. 学会発表

- 1) 横山健次. Involvement of platelets in the development of cancer-associated thrombosis - clinical aspects-. 第43回日本血栓止血学会 SPC シンポジウム. 2021年5月
- 2) 横山健次. COVID-19 関連血栓症一発症機序と治療一. 第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2021年6月
- 3) 横山健次. ITPの治療. 第83回日本血液学会学術集会. 2021年9月
- 4) 横山 健次. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms. 第16回日本血栓止血学会学術標準化委員会. 2022年2月
- 5) 横山健次. COVID-19 と血栓・血小板. 第16回日本血栓止血学会学術標準化委員会. 2022年2月
- 6) 横山健次. 特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）の診断基準と成人の特発性血栓症 Web セミナー 特発性血栓症の臨床. 2021年12月

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

(資料) 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症 二次調査アンケート

表 1 施設アンケート

貴施設名： _____
ご芳名： _____ 科 _____
ご連絡先： _____ @ _____

貴施設でのプロテイン C (P C)、プロテイン S (P S)、アンチトロンビン (A T) 検査に
関して該当するものにチェック、および () に記載してください。

1. PC 活性の測定

- ☐ 自施設で測定 ☐ 検査センターで測定
☐ その他 ()

2. PC 活性の測定方法と基準値

- ☐ 凝固時間法 ☐ 合成基質法
(基準値 ～ %)

3. 確定診断のための PC の遺伝子解析

- ☐ 自施設で解析 ☐ 他施設に依頼 (施設名)
☐ 遺伝子解析は行っていない ☐ その他 ()

4. PS 活性の測定

- ☐ 自施設で測定 ☐ 検査センターで測定
☐ その他 ()

5. PS 活性の測定方法と基準値

- ☐ 凝固時間法 ☐ 合成基質法
(基準値 ～ %)

6. 確定診断のための PS の遺伝子解析

- ☐ 自施設で解析 ☐ 他施設に依頼 (施設名)
☐ 遺伝子解析は行っていない ☐ その他 ()

7. AT 活性の測定

- ☐自施設で測定 ☐検査センターで測定
☐その他（ ）

8. AT 活性の測定方法と基準値

- 合成基質法（抗トロンビン活性） □合成基質法（抗Xa活性）
(基準値 ～ %)

9. 確定診断のための AT の遺伝子解析

- ☐ 自施設で解析 ☐ 他施設に依頼（施設名 _____）
☐ 遺伝子解析は行っていない ☐ その他（ _____ ）

表 2 症例アンケート

貴施設名：

ご芳名： 科

ご連絡先： @

(1 例目のみご記載ください)

症例 No

1. 患者情報

性別 ☐ 男性 ☐ 女性

診断時年齢 () 歳

2. 診断を選んでください。

☐PC 欠乏症 ☐PS 欠乏症 ☐AT 欠乏症

3. 検査値（診断時の値）を記入してください。

PC 活性 () % PS 活性 () % AT 活性 () %

4. 遺伝子解析は行いましたか？

☐解析を行い遺伝子変異あり ☐解析を行い遺伝子変異なし ☐未解析

5. 症状（血栓症、出血など）の有無を選んでください。

☐あり ☐なし

・ありの場合、2019 年 3 月までにみられたすべての症状を以下から選んでください。

☐脳出血・梗塞 ☐静脈血栓塞栓症 ☐動脈血栓症 ☐習慣性流産

6. 以下に該当する項目があればチェックしてください。

☐40 歳以下での血栓症発症

☐発端者と同様の症状（あるいは活性低下）を示す患者が家系内に 1 名以上存在する

以下は動脈・静脈血栓塞栓症を発症した症例のみについてお答えください。

7. 初回血栓症発症時年齢

☐診断時年齢と同じ ☐診断時年齢と異なる（ ）歳

8. 初回血栓症発症部位

☐脳梗塞 ☐心筋梗塞 ☐その他の部位の動脈血栓症（ ）

☐下肢深部静脈血栓症 ☐肺塞栓症 ☐脳静脈洞血栓症

☐上腸間膜静脈血栓症 ☐門脈血栓症

☐その他の部位の静脈血栓症（ ）

9. 初回血栓症発症の誘因はありましたか？

☐誘因なし ☐長時間不動 ☐外傷 ☐手術侵襲 ☐感染症

☐脱水 ☐妊娠 ☐産褥 ☐女性ホルモン剤使用

☐その他（ ）

10. 初回血栓症に対して行った治療をすべて選んでください。

・補充療法

☐新鮮凍結血漿 ☐AT 製剤 ☐活性化 PC 製剤

・抗凝固・抗血小板療法

☐ワルファリン ☐未分画ヘパリン ☐低分子ヘパリン

☐直接 FXa 阻害薬 ☐直接抗トロンビン薬 ☐抗血小板薬

☐その他の抗凝固薬（ ）

・血栓溶解・吸引療法・下大静脈フィルター

☐ウロキナーゼ ☐rtPA ☐その他の血栓溶解薬（ ）

☐血栓吸引療法 ☐一時留置型フィルター ☐永久留置型フィルター

☐回収可能型フィルター

11. 初回血栓症発症後抗凝固療法は継続していますか？

☐継続している ☐3ヶ月以上継続して中止した ☐3ヶ月以内に中止した

☐抗凝固療法は行っていない

以下は血栓症の再発がみられた症例のみについてお答えください。

複数回再発した症例では初回再発時のことをお答えください。

12. 再発時年齢

() 歳

13. 再発した時点で行われていた治療を全て選んでください。

☐特に治療は行われていなかった ☐抗凝固療法 ☐抗血小板療法

☐補充療法 ☐下大静脈フィルター

14. 再発時血栓症発症部位

☐脳梗塞 ☐心筋梗塞 ☐その他の部位の動脈血栓症 ()

☐下肢深部静脈血栓症 ☐肺塞栓症 ☐脳静脈洞血栓症

☐上腸間膜静脈血栓症 ☐門脈血栓症

☐その他の部位の静脈血栓症 ()

15. 本症例は指定難病の申請はなさっておりますか？

☐申請している ☐申請していない

ご協力ありがとうございました。

表3 二次調査に回答いただいた施設

済生会山形済生病院心臓血管外科

福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科

山口県立総合医療センター血液内科

山形大学医学部附属病院血液内科

岐阜大学医学部附属病院血液・感染症内科

倉敷中央病院

日本赤十字和歌山医療センター血液内科

西の京病院血管外科センター
 宇治徳洲会病院血液内科
 旭中央病院血液内科
 白石血管外科クリニック
 九州医療センター血液内科
 広島大学病院血液内科
 榊原記念病院末梢血管外科
 大阪大学医学部附属病院血液・腫瘍内科
 和歌山県立医科大学附属病院血液内科
 長崎大学病院血液内科
 愛媛大学医学部附属病院輸血・細胞治療部
 順天堂大学医学部附属静岡病院血液内科
 長野赤十字病院血液内科
 兵庫医科大学血液内科
 関西医科大学総合医療センター血管外科
 金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学
 東海大学医学部付属八王子病院血液腫瘍内科

(順不同)

表 4 二次調査症例アンケート結果

	PC欠乏症	PS欠乏症	AT欠乏症
症例	36	52	118
遺伝子解析施行例(変異あり)	15(12)	17(12)	16(14)
血栓症発症例	29	36	51
Definite	11	10	9
Probable	5	7	16
指定難病申請例	5	4	3

新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究

研究分担者：大賀 正一 九州大学 大学院医学研究院 成長発達医学 教授
研究協力者：落合 正行 九州大学病院 小児科 講師
石村 匡崇 九州大学病院 総合周産期母子医療センター 助教
園田 素史 九州大学 大学院医学研究院 成長発達医学 大学院
江上 直樹 九州大学 大学院医学研究院 成長発達医学 大学院
市山 正子 福岡市立こども病院 新生児科 医師
堀田 多恵子 九州大学病院 検査部 部門長
内海 健 九州大学 大学院医学研究院保健学部門 検査技術科 教授
康 東天 九州大学 大学院医学研究院 臨床検査医学 教授
石黒 精 国立成育医療研究センター 血液内科 診療部長
西久保 敏也 奈良県立医科大学附属病院 総合周産期医療センター
病院教授
野上 恵嗣 奈良県立医科大学 小児科 准教授
末延 聡一 大分大学 大分子とも急性救急疾患学部門医療
研究事業 教授

研究要旨

研究分担者らは、新生児・小児期に発症する遺伝性血栓症のための包括的な診療アルゴリズムの確立を目指して、「特発性血栓症（小児領域）診療ガイド」の策定を分担する。私たちの施設では、新生児から成人までに発症する血栓症のうち遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症（early-onset thrombosis/thrombophilia, EOT）と捉え、前向きに症例を集積し、遺伝子検査ならびに診療支援を行っている。EOT レジストリより臨床像の多様性が示された。そこで効率的な迅速診断法の確立、ならびに網羅的解析に向けた遺伝子パネルを開発し、個別化医療を実施する。

A. 研究目的

新生児期から成人期に向けて発症する特発性血栓症は稀少であるが、集中治療や周術期医療の進歩、および疾患認知の普及に伴い、報告数は増加している。私たちの施設では、全国から問い合わせを受けた小児期に発症した特発性血栓症に対して、遺伝子検査ならびに診療支援を行ってきた。これまでの実績より、日

本人小児患者は成人患者と同様にプロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) ならびにアンチトロンビン (AT) 欠乏症が主因であること、発症時期は新生児期と Adolescents and Young Adults (AYA) 世代に多いこと、新生児～乳児患者は PC 欠乏症が多く、AYA 世代患者は PS と AT 欠乏症が多いこと、さらに胎児水頭症、頭蓋内出血、電撃性紫斑病など成人患者

とは異なる臨床像を呈することが明らかになった。そこで研究分担者らは、新生児から成人までに発症する血栓症のうち遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症（early-onset thrombosis/thrombophilia, EOT）と捉え、EOT 特有の包括的な診療アルゴリズムの確立を目指すことになった。

B. 研究方法

九州大学病院小児科及び検査部で、全国から問い合わせを受けた血栓性素因の症例を前向きに集積し、遺伝子検査と診療支援を行った。本研究計画は九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会（448-02）の承認を受けている。

C. 研究結果

1) EOT 診療支援

新生児に不整脈原性の脳静脈同血栓症を来した症例を経験した（Matsuoka W et al. Pediatr Neonatol 2014）。発症時は神経学的所見に乏しく、D-dimer 上昇が頭部画像検査の契機となった。未分画ヘパリンを開始、遺伝性血栓症を除外し、追加で抗凝固療法を行わず退院となった。現在まで不整脈の再発や神経学的後遺症は確認されていない。今後疾患概念と画像検査の普及により深部静脈血栓症の新生児例は増加すると見込まれる。

動脈管瘤に左肺動脈血栓症を合併した遺伝性 PS 欠乏症（PS-Tokushima）の新生児例を経験した（白水優光ら、第 31 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集

会 2021）。正期産児のチアノーゼ発作を契機に画像診断に至り、外科的摘除術が行われた。術後は未分画ヘパリンとアスピリンで抗凝固療法を行い退院となった。新生児期の PS 活性は 38%、1 歳時も 47%と低値が続くことから遺伝子検査が行われ、PS-Tokushima と診断された。PS-Tokushima ヘテロの新生児血栓症として初めての報告となる。

胃腸炎後の菌血症を契機に門脈血栓症の診断に至った思春期例を経験した。上腸間膜静脈から肝内門脈に至る広範な血栓を認め一部塞栓症を来していた。発症時の PS 活性低下より遺伝性 PS 欠乏症を疑うも遺伝子変異は認めず、経過観察で活性値は回復した。急性期は未分画ヘパリンを投与したが、退院を目指して小児適応の直接経口抗凝固薬（リバロキサバン）に変更した。ワルファリン/ジレンマを危惧してヘパリン併用で D-dimer を確認しながら成人期の静脈血栓塞栓症の治療量で開始し、維持療法へと移行した。乳幼児期での投与経験は少なく、今後レジストリで症例の集積を行う。

2) EOT レジストリ

1993 年 6 月から 2012 年 3 月までは後方視的に、2012 年 4 月以降は前向きに 20 歳以下の血栓症患者を集積し、総計 102 人の EOT 患者が登録されている。成人患者と同様に遺伝性 PC、PS および AT 欠乏症が占め、とりわけこの 10 年で PC 片アリル変異患者が増加した。レジストリより新生児非遺伝性 PC 欠乏症の PC 活性値の追跡調査、ならびに未診断例に対する網羅的遺伝子解析を行い、更なる病態解析を行う。

3) 新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド

“こどもから家族まで血栓症から守る治療管理のアルゴリズム” 発信を目的に、「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド(仮)」(以下 GL) 発刊を計画している。MINDS マニュアル 2020 に準拠して GL 総括委員会を立ち上げ、国内外の GL を参照に Scope、Clinical Question (CQ)、Background Question (BQ) および Future Question (FQ) 案を作成した。今後 CQ、BQ、FQ 案を基にエビデンス収集を行い、推奨と診療 GL 草案を進めていく。

D. 考察

新生児期から成人期に向けて発症する特発性血栓症の患者は、成人患者と同様な血栓性素因を有することが明らかになった。EOT レジストリ登録数は増加しているが、遺伝子検査を受けていない患者、遺伝子検査で確定診断が得られなかった患者が確認された。レジストリの認知と網羅的診断が課題となる。

E. 結論

EOT レジストリより患者特有の臨床像が示され、遺伝性 PC 欠乏症に対する根治治療(肝移植ほか)や新規医療(直接経口抗凝固薬、プロトロンビン複合体濃縮製剤ほか)の有用性も確認された。個別化医療に向けたエビデンス構築が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Egami N, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Sonoda M, Ishimura M, Suenobu S, Nishikubo T, Ishiguro A, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S. Clinical Impact of Heritable Thrombophilia on Neonatal-Onset Thromboembolism: A Nationwide Study in Japan. J Pediatr. 2021 Nov;238:259-267. e2.
- 2) Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, Neki R, Kojima T, Ohga S, Ochiai M, Adachi T, Miyata T. Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia. J Obstet Gynaecol Res. 2021 Sep;47(9):3008-3033.
- 3) Sakamoto A, Ishiguro A, Fukuda A, Sakamoto S, Suenobu SI, Matsumoto T, Nogami K, Ohga S, Kasahara M. Liver transplantation for congenital protein C deficiency with initial poor graft function: a case report with literature review. Int J Hematol. 2021 Jul;114(1):141-145.
- 4) Yuniartha R, Yamaza T, Sonoda S, Yoshimaru K, Matsuura T, Yamaza H, Oda Y, Ohga S, Taguchi T. Cholangiogenic potential of human deciduous pulp stem cell-converted hepatocyte-like cells. Stem Cell Res Ther. 2021 Jan 13;12(1):57.
- 5) Aoki H, Ogiwara K, Hasegawa M,

- Nogami K. Hemostatic rebalance in neonatal intrahepatic cholestasis with citrin deficiency. *Pediatr Int.* 2021 Apr 13;64(1):e14741.
- 6) Sakamoto A, Ogura M, Hattori A, Tada K, Horikawa R, Nakadate H, Matsumoto K, Nogami K, Ieko M, Ishiguro A. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with bilateral adrenal haemorrhage in a child: early diagnosis and intervention. *Thromb J.* 2021 Mar 17;19(1):19.
- 7) Onishi T, Ishihara T, Nogami K. Coagulation and fibrinolysis balance in disseminated intravascular coagulation. *Pediatr Int.* 2021 Nov;63(11):1311-1318.
- 8) Shimonishi N, Ogiwara K, Oda Y, Kawabe T, Okazaki S, Shima M, Nogami K. A Novel Assessment of Factor VIII Activity by Template Matching Utilizing Weighted Average Parameters from Comprehensive Clot Waveform Analysis. *Thromb Haemost.* 2021 Feb;121(2):164-173.
- 9) Nakajima Y, Yada K, Ogiwara K, Furukawa S, Shimonishi N, Shima M, Nogami K. A microchip flow-chamber assay screens congenital primary hemostasis disorders. *Pediatr Int.* 2021 Feb;63(2):160-167.
- 10) Yamashita Y, Hara N, Obana M, Ikeda S, Furuichi M, Ishiguro S, Iwai T, Kobayashi T, Mo M, Yamada N. Clinical Features of Venous Thromboembolism in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan - A Case Series Study. *Circ J.* 2021 Feb 25;85(3):309-313.
- 11) 石村匡崇, 大賀正一. 【小児科医に必要な止血・血栓・凝固・線溶の基礎知識】総論 止血・血栓・凝固・線溶の生理 小児科. 62(13): 1605-1612(2021.12)
- ## 2. 学会発表
- 1) 白水優光、市山正子、石村匡崇、金城唯宗、康 東天、堀田多恵子、後藤 和人、漢 伸彦、倉岡彩子：動脈管瘤に左肺動脈血栓症を合併した遺伝性 protein S 欠乏症 (PS-Tokushima) の新生児例. 第 31 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 2021.6.4-5 (web) / 松本市
- ## H. 知的財産権の出現・登録状況
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

先天性血栓性素因の分子病態解析

研究分担者：松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授

研究要旨

1) 2020 年度は特発性血栓症のうち特異な mutation である Leu17Pro の分子遺伝学的、細胞生物学的解析を行った【症例】32 歳女性。妊娠 36 週で右下肢深部静脈血栓発症。プロテイン S 活性 16%、プロテイン S トータル抗原量 49%であり、I 型プロテイン S 欠乏症と診断されたその分子病態について細胞強制発現系を用いた解析を進めたところ、本変異 PS の細胞内分解は MG-132 反応性であり、その分解メカニズムはユビキチン-プロテアソーム系であることが示された。

2) また本会議において継続的に検討している AT resistance のノックインマウスを作成し、その向血栓性を明らかにした。

A. 研究目的

- 1) 先天性プロテイン S 欠乏症は、プロテイン S 遺伝子 (PROS1) の異常によりプロテイン S の量的ないしは質的異常をきたす血栓性疾患である。今回、プロテイン S 欠乏症患者に同定した PS シグナルペプチド内の既報ミスセンス変異について、強制発現系にてその分子病態解析を行った。
- 2) AT resistance は国内でわずかししか発生していないが家系内浸透度の高いプロトロンビンの mutation である。AT 抵抗性のプロトロンビンを持つノックインマウスを作成し、実験的血栓症における病態を解析する。

B. 研究方法

- 1) 【症例】32 歳女性。妊娠 36 週で右下肢深部静脈血栓発症。プロテイン S 活性 16%、プロテイン S トータル抗原量 49%であり、I 型プロテイン S 欠乏症と診断された。

【方法】患者末梢血白血球から抽出したゲノム DNA を用い、ダイレクトシーケンシング法で PROS1 の全エクソン及びイントロンとの境界付近の塩基配列を解析した。野生型及び変異型 PS 発現ベクターを作製し、HEK293 細胞に遺伝子導入後、ウェスタンブロット (WB) でその発現を検討した。さらに変異プロテイン S 遺伝子導入細胞をプロテアソーム阻害剤 MG-132 で処理し、変異プロテイン S の細胞内輸送および分泌を検討した。

2) ノックインマウスの作成は既報により行った。下大静脈結紮マウスモデルを用いて、AT レジスタンスの性質を示す R593L マウスの血栓傾向の特徴と抗凝固療法に関する検討を行った。

C. 研究結果

- 1) 遺伝子解析により PROS1 c.50T>C (p.Leu17Pro) をヘテロ接合型にて同定した。強制発現では、プロテイン S Leu17Pro は細胞溶解液および培養上清

ともにほぼ検出されないレベルだった。一方、MG-132によるプロテアソーム阻害により、プロテイン S Leu17Pro は細胞内で明瞭に検出されたものの、細胞外への分泌は依然として認められなかった。

2) プロトロンビン R593L マウスは野生型マウスと比較して、強い血栓傾向を示した。このことからマウスにおいても、AT レジスタンスによる血栓傾向の性質を持つことが示された。

抗凝固療法薬に対する反応性に関しては、R593L マウスは AT レジスタンスではあるが、未分画ヘパリンが野生型マウス同様に有効であった。一方で、低分子量ヘパリンであるフォンダパリヌクスの抗血栓効果は野生型に比較して劣っているという結果であった。

D. 考察

1) プロテイン S Leu17Pro はシグナルペプチド内のミスセンス変異であり、本変異プロテイン S は翻訳後に細胞内で迅速な分解を受けると考えられた。本変異 PS の細胞内分解は MG-132 反応性であり、その分解メカニズムはユビキチン-プロテアソーム系であることが示された。

2) プロトロンビン R593L は AT レジスタンスであり、変異蛋白それ自体はヘパリンに対して抵抗性であるが、個体レベルでは変異プロトロンビン蛋白の発現量が少ないため、野生型マウスと比較して、ヘパリンの量が相対的に過量となり、効果的であったと考えられた。

E. 結論

1) PS p. Leu17Pro の細胞内分解は MG-132 反応性であり、その分解メカニズムはユビキチン-プロテアソーム系であることが示された。

2) プロトロンビン R593L マウスに対する抗凝固療法として、未分画ヘパリンによる抗トロンビン作用が個体レベルで有用であることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamaguchi K, Yisireyili M, Goto S, Cheng XW, Nakayama T, Matsushita T, Niwa T, Murohara T, Takeshita K. Indoxyl Sulfate Activates NLRP3 Inflammasome to Induce Cardiac Contractile Dysfunction Accompanied by Myocardial Fibrosis and Hypertrophy. .Cardiovasc Toxicol. 2022 Apr;22(4):365-377. Epub 2022 Jan 28.

2) Odaira K, Kawashima F, Tamura S, Suzuki N, Tokoro M, Hayakawa Y, Suzuki A, Kanematsu T, Okamoto S, Takagi A, Katsumi A, Matsushita T, Shima M, Nogami K, Kojima T, Hayakawa F. F9 mRNA splicing aberration due to a deep Intronic structural variation in a patient with moderate hemophilia B. Thromb Res. 2022 Mar 15;213:91-96

3) Matsushita T, Suzuki N, Nagao A, Nagae C, Yamaguchi-Suita H, Kyogoku Y, Ioka A, Nogami K. AKATSUKI study: a prospective,

- multicentre, phase IV study evaluating the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction therapy in persons with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors. .BMJ Open. 2022 Mar 14;12(3):e057018.
- 4) Tamura S, Mukaide M, Katsuragi Y, Fujii W, Odaira K, Suzuki N, Tsukiji N, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, Katsumi A, Takagi A, Ikeda K, Ueyama J, Hirayama M, Suzuki-Inoue K, Matsushita T, Kojima T, Hayakawa F. Periosteum-derived podoplanin-expressing stromal cells regulate nascent vascularization during epiphyseal marrow development. J Biol Chem. 2022 Mar 15;101833.
 - 5) Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Eichler H, Jiménez-Yuste V, Kavakli K, Matsushita T, Poulsen LH, Wheeler AP, Young G, Zupancic-Salek S, Oldenburg J, Chowdary P. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. .Blood Adv. 2022 Mar 15
 - 6) Okada K, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Mukaide M, Fujii W, Katsuragi Y, Suzuki A, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Katsumi A, Matsushita T, Kojima T, Hayakawa F. Protein S-Leu17Pro disrupts the hydrophobicity of its signal peptide causing a proteasome-dependent degradation. Thromb Res. 2022 Feb;210:26-32.
 - 7) Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, Takedani H, Matsushita T, Amano K, Matsumoto M, Nishio K, Shima M, Kasahara M, Nogami ssessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. K.BMJ Open. 2022 Feb 17;12(2):e056922.
 - 8) Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Kurono H, Arai N, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. Development and validation of a novel qualitative test for plasma fibrinogen utilizing clot waveform analysis. Sci Rep. 2022 Jan 21;12(1):434.
 - 9) Inukai Y, Imai N, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Ishigami M, Fujishiro M. The influence of hepatitis C virus eradication on hepatocarcinogenesis in patients with hemophiliaHCC after HCV eradication in hemophilia. Ann

- Hepatol. 2022 Jan-Feb;27(1):100545.
- 10) Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, Matsushita T, Holme PA Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery. Haemophilia. 2021 Jul;27(4):519-530.
 - 11) Katsumi A, Abe A, Tamura S, Matsushita T. Anemia in older adults as a geriatric syndrome: A review. Geriatr Gerontol Int. 2021 Jul;21(7):549-554.
 - 12) Yamamoto T, Imai N, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Ishigami M, Fujishiro M. Tolerability of Molecular-targeted Agents for Hepatocellular Carcinoma Treatment in Haemophiliacs. Anticancer Res. 2021 May;41(5):2569-2573.
 - 13) Hayakawa Y, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Tokoro M, Kawashima F, Hayakawa F, Takagi A, Katsumi A, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T. Essential role of a carboxyl-terminal α -helix motif in the secretion of coagulation factor XI. J Thromb Haemost. 2021 Apr;19(4):920-930.
- 1) フィブリノゲンの質的異常を検出可能な新しい自動分析技術 凝固波形解析に基づくフィブリノゲン定性分析法のバリデーション. 鈴木敦夫, 篠原翔, 新井信夫, 安藤善孝, 松下正. 第 70 回日本医学検査学会 2021. 5. 15-6. 14 web
 - 2) 第 VIII 因子製剤の活性測定における試薬バリエーションを把握するための単施設研究. 鈴木敦夫, 鈴木伸明, 兼松毅, 岡本修一, 田村彰吾, 小嶋哲人, 松下正. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. 29
 - 3) マウス血管結紮モデルによるアンチトロンビンレジスタンスの血栓形成解析. 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 田村彰吾, 向出将人, 岡本修一, 兼松毅, 小嶋哲人, 松下正. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. 29
 - 4) プロテイン S 欠乏症に同定したシグナルペプチド内変異プロテイン S の分子病態解析. 岡田健太郎, 田村彰吾, 鈴木伸明, 大平晃也, 早川友梨, 向出将人, 藤井渉, 桂木裕実, 兼松毅, 岡本修一, 鈴木敦夫, 松下正, 小嶋哲人, 早川文彦. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. 29
 - 5) フィブリノゲン強制発現系の最適化に向けた基礎検討. 向出将人, 田村彰吾, 鈴木伸明, 大平晃也, 早川友梨, 岡田健太郎, 藤井渉, 桂木裕実, 鈴木敦夫, 兼松毅, 岡本修一, 松下正, 小嶋哲人, 早川文彦. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. 28-30
 - 6) F8 Int22h-1 が関与する F8 大規模欠失挿入変異による重症血友病 A 症例.

2. 学会発表

- 大平晃也, 早川友梨, 田村彰吾, 鈴木伸明, 所真昼, 河島史華, 向出将人, 岡田健太郎, 桂木裕実, 藤井渉, 岡本修一, 兼松毅, 鈴木敦夫, 松下正, 小嶋哲人, 早川文彦. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会 2021.5.28-30
- 7)VWF G2752S 変異体の分子病態解析. 岡本修一, 大平晃也, 早川友梨, 河島史華, 田村彰吾, 鈴木伸明, 兼松毅, 鈴木敦夫, 早川文彦, 清井仁, 小嶋哲人, 松下正. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会 2021.5.28-30
- 8)Spontaneous remission of autoimmune factor V deficiency (AIF5D) with high titer inhibitor (英語). 兼松毅, 鈴木伸明, 岡本修一, 尾崎司, 惣宇利正善, 鈴木敦夫, 田村彰吾, 早川文彦, 小嶋哲人, 清井仁, 一瀬白帝, 松下正. 83 回日本血液学会学術集会 2021.09
- 9)AKATSUKI Study: A Prospective, Multicenter, Phase IV Study to Evaluate the Safety of Emicizumab Under and Immediately After Immune Tolerance Induction (ITI) Therapy in Persons with Congenital Hemophilia A (PwHA) with Factor (F) VIII Inhibitors T. Matsushita, N. Suzuki, A. Nagao, C. Nagae, H. Yamaguchi-Suita, Y. Kyogoku, A. Ioka, K. Nogami, ISTH 2021 2021/7/17-21
- 10)p.G2752S Severely Affects Dimerization of von Willebrand Factor: An Analysis of Type 3 von Willebrand Disease. S. Okamoto, S. Tamura, N. Suzuki, K. Odaira, Y. Hayakawa, A. Suzuki, T. Kanematsu, F. Hayakawa, H. Kiyoi, T. Kojima, T. Matsushita. ISTH 2021. 2021/7/17-21
- 11)Evaluating the Effectiveness of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in Adolescents and Children with Hemophilia A in the Real World in Japan: Interim Analysis of the Multicenter, Observational Fc Adolescent and Children Treatment Study (FACTs). M. Kobayashi, K. Nogami, Y.-D. Park, M. Shiraishi, M. Takatoku, T. Matsushita. ISTH 2021 2021.7.17-21.
- 12)A Critical Role of Carboxyl-Terminal Alpha-Helix in the Secretion of Coagulation Factor XI. Y. Hayakawa, S. Tamura, N. Suzuki, K. Odaira, M. Tokoro, F. Kawashima, F. Hayakawa, A. Takagi, A. Suzuki, S. Okamoto, T. Kanematsu, T. Matsushita, T. Kojima. ISTH 2021. 2021.7.17-21.
- 13)Impact of Combination of Factor VIII-Deficient Plasma and Activator in One-Stage Clotting Assay on Potency Testing of Factor VIII Products. A. Suzuki, N. Suzuki, T. Kanematsu, S. Okamoto, S. Tamura, T. Kojima, T. Matsushita. ISTH 2021. 2021.7.17-21.
- 14)Real-World Effectiveness

- Evaluation of the Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein in Adolescents and Children with Hemophilia A in Japan: “Fc Adolescent and Children Treatment” Study (FACTs) Part 1 Interim Analysis M. Kobayashi, T. Matsushita, K. Nogam, I. Usam, M. Shiraishi, M. Takatoku. ISTH 2021. 2021. 7. 17–21.
- 15) Long-Term Safety and Efficacy of Emicizumab for up to >5 Years in a Phase 1/2 Study in Patients with Severe Hemophilia A. M. Shima, A. Nagao, M. Taki, T. Matsushita, K. Oshida, K. Amano, S. Nagami, N. Okada, K. Nogami. ISTH 2021. 2021. 7. 17–21.
- 16) The Haemophilia A Patients whose FVIII: C by Chromogenic Substrate Assay were Higher than by One-Stage Substrate Assay Showed Risk of Development of Haemophilic Arthropathy Silently. N. Suzuki, N. Takahashi, A. Suzuki, S. Tamura, S. Suzuki, Y. Hattori, M. Kakihara, M. Ogawa, T. Kanematsu, T. Kojima, T. Kojima, H. Kiyoi, N. Ishiguro, T. Matsushita. ISTH 2021. 2021. 7. 17–21.
- 17) Low-Factor Consumption and Cost Effectiveness for Surgeries in Hemophilia B Patients with N9-GP. S. Okamoto, T. Matsushita, T. Kanematsu, A. Suzuki, S. Tamura, T. Kojima, N. Suzuki. ISTH 2021. 2021. 7. 17–21.
- 18) Investigation of a Significant Factor to Improve an Establishment of Endothelial Colony Forming Cell. S. Okamoto, N. Suzuki, T. Kanematsu, A. Suzuki, K. Odaira, M. Tokoro, Y. Hayakawa, S. Tamura, F. Hayakawa, H. Kiyoi, T. Kojima, T. Matsushita. ISTH 2021. 2021. 7. 17–21.
- 19) Genetic Study for Idiopathic Venous Thromboembolism in Japanese Using Short-Read and Long Read Sequencers: A Pilot Study of Japanese Group of Idiopathic Thromboembolism. A. Tsuji, A. Sekin, H. Wad, E. Morishita, Y. Ogihara, K. Nogami, T. Kojima, T. Matsushita, N. Yamada, T. Ogo, R. Neki, K. Kokame, S. Yasuda, T. Miyata ISTH 2021. 2021. 7. 17–21.
- 20) THE SAFETY AND EFFICACY OF N8-GP IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS (PUPS) WITH SEVERE HAEMOPHILIA A: INTERIM RESULTS FROM THE MAIN AND EXTENSION PHASES OF PATHFINDER6. Kenet G, Königs C, Dey S, Matsushita T, Holm Millner A, Sonnergren H, Young G, Male C. 11th BIC International Conference (Advances in Haemostasis and Bleeding Disorders) Venice, Italy, 2021. 9. 17–19.
- 21) A POST-HOC ANALYSIS OF TEMPORARILY DECREASED INCREMENTAL

- RECOVERY (IR) OBSERVED IN A SUBSET OF PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS (PUPS) WITH HAEMOPHILIA A TREATED WITH N8-GP. Male C, Königs C, Dey S, Matsushita T, Holm Millner A, Sonnergren H, Young G. 7, Kenet G. 11th BIC International Conference (Advances in Haemostasis and Bleeding Disorders) Venice, Italy, 2021. 9. 17-19.
- 22) 345 Surgeries and Diagnostic Procedures in Hemophilia Patients on Concizumab Prophylaxis: Results from the Phase 2 Explorer4 and Explorer5 Trials Allison P. Wheeler, Gary Benson, Hermann Eichler, Sidsel Marie T. nder, Katarina Cepo, Victor JimenezYuste, Kaan Kavakli, Lily LL Wong, and T Matsushita. ASH2021. 2021. 12. 12.
- 23) 1009 The Efficacy and Safety of Caplacizumab in Japanese Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP): An Open-Label, Phase 2/3 Study. Y Miyakawa, K Imada, S Ichikawa, H Uchiyama, Y Ueda, A Yonezawa, S Fujitani, H Handa, T Matsushita, H Asakura, K Nishio, K Suzuki, Y Hashimoto, S Ohshima, S Tahara, T Tanaka, and M Matsumoto. ASH2021. 2021. 12. 11.
- 24) DOSE OPTIMISATION AND RISK MITIGATION DURING CONCIZUMAB PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A/B WITH AND WITHOUT INHIBITORS IN PHASE 3 CLINICAL TRIALS. P. Chowdary, H. Eichler, T. Matsushita, T. H. Rose, C. Ruzanski, S. Seremetis. EAHAD 2022 (virtual meeting) 2022. 2. 2-4.
- 25) SURGERIES AND DIAGNOSTIC PROCEDURES IN HAEMOPHILIA PATIENTS ON CONCIZUMAB PROPHYLAXIS IN PHASE 2 CLINICAL TRIALS. A. Wheeler, G. Benson, H. Eichler, S. M. Tønder, K. Cepo, V. Jimenez-Yuste, K. Kavakli, L. L. Wong, T. Matsushita. EAHAD 2022 (virtual meeting) 2022. 2. 2-4.
- 26) SECOND INTERIM ANALYSIS OF THE PHASE IV HEM-POWR STUDY EVALUATING THE REAL-WORLD EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DAMOCTOCOG ALFA PEGOL IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A. M. T. Reding, M. T. Alvarez Román, M. Sanabria, G. Castaman, M. Janbain, T. Matsushita, K. Meijer, K. Schmidt, J. Oldenburg. EAHAD 2022 (virtual meeting) 2022. 2. 2-4.
- H. 知的財産権の出現・登録状況
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の策定および普及・啓発活動と今後の改訂に向けて

研究分担者：根木玲子 国立循環器病研究センター・ゲノム医療支援部
遺伝相談室・室長、産婦人科部

研究要旨

「遺伝性血栓性素因」とは、生まれつき血栓が生じやすい体質的要因をいう。わが国において頻度が高い遺伝性血栓性素因としては、血液凝固制御因子であるアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) の先天性な欠乏症が知られており、若年性に重篤な血栓症を発症することもある。特発性血栓症研究グループでは、国内外の文献や診療ガイドラインなどを参考にし、安全な妊娠分娩と新生児の管理に必要な情報を医療従事者に提供することを目的に、クリニカルクエスチョン (clinical question, CQ) に回答する形で「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を作成。日本産婦人科・新生児血液学会誌 30(2)号、p5-54, 2021 年に掲載した。それに引き続き、本年度はその英語版として「Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia.」を「J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021.」に掲載した。

さらに普及・啓発活動として全国の医療者向けに、2021 年 8 月 20 日「『遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A』の解説」、12 月 2 日には「特発性血栓症の臨床」というテーマで Web セミナーを開催した。それぞれ 201 名、193 名の参加者があった。また、セミナーの際にいくつか質問があった。これらは今後の診療の手引きを改定する際の参考になると考えられた。

A. 研究目的

近年、我が国でも増加している静脈血栓塞栓症 (VTE) のエビデンス収集とともに、その発症要因である遺伝性血栓性素因の診療ガイドラインの作成を通して、VTE の予知・予防の対策確立を目的としている。

本年度は、昨年度に研究班で出版した「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の日本語版に加えて、英語版が掲載された (J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033,

2021.)。今年度はこれらの「診療の手引き」の普及・啓発のため、まずは医療者向けに周知することを目的とした。

B. 研究方法

「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の日本語版に続いて、英語版の論文を発表した。さらに医療者向けに web セミナーを 2 回実施、最後に質疑応答の時間を設けた。

本診療の手引きは、特発性血栓症研究グループが中心となって国内外の文献

や診療ガイドラインなどを参考にし、安全な妊娠分娩と新生児の管理に必要な情報を医療従事者に提供することを目的に、クリニカルクエスチョン (clinical question, CQ) に回答する形で作成した。

血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関しては、現在でも十分なエビデンスに乏しいため、今回は「診療の手引き」として初版を発刊した。

CQ は以下の内容で構成されている。

- CQ1 遺伝性血栓性素因とは？
- CQ2 アンチトロンビン (AT) 欠乏症とは？
- CQ3 プロテイン C (PC) 欠乏症とは？
- CQ4 プロテイン S (PS) 欠乏症とは？
- CQ5 妊娠前の遺伝性血栓性素因スクリーニングの必要性は？
- CQ6 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？
- CQ7 遺伝性血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？
- CQ8 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩時の管理は？
- CQ9 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩後の管理は？
- CQ10 遺伝性血栓性素因保有妊婦から出生した新生児の管理は？
- CQ11 遺伝性血栓性素因保有女性に対する不育治療の注意点は？

各 CQ を分担して作成。それらをまとめて全体の用語の統一、遺伝学的用語のチェック、また表現に齟齬が無いように確認作業を密に連携しながら実施し作成した。

Answer の推奨レベル

- A: (実施すること等が) 強く勧められる
- B: (実施すること等が) 勧められる
- C: (実施すること等が) 考慮される
(考慮の対象となるが、必ずしも実施が勧められているわけではない)

これらについて、特発性血栓症研究グループ内の各担当者より web セミナーで解説した。その後、質疑応答で参加者からの質問に対応した。

(倫理面への配慮)

該当せず。

C. 研究結果

「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を日本産婦人科・新生児血液学会誌. 2021;30(2): 5-54. に、「Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia.」を J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021. に、それぞれ掲載した。

また 2021 年 8 月 20 日に全国の医療者向けに、「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の解説、12 月 2 日に「特発性血栓症の臨床」として Web セミナーを開催、各々 201 名、193 名の参加者があった。

今回の Web セミナーで主に解説した部分は CQ5 から CQ10 である。以下にその項目を記載する。

- CCQ5 妊娠前の遺伝性血栓性素因スクリーニングの必要性は？

Answer

スクリーニングとしての遺伝性血栓性素因の検査は推奨しない。(A)

CQ6 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？

Answer

1. 治療量の未分画ヘパリンによる抗凝固療法を推奨する。(A)
2. 保存療法として、下肢の圧迫治療(弾性ストッキング着用など)を提案するが、初期治療において抗凝固療法が行えた場合は、安静より早期歩行を推奨する。(B)
3. ワルファリンによる抗凝固療法は、原則として推奨しない。(A)
4. 合成 Xa 阻害剤であるフォンダパリヌクス皮下注射を提案する。(B)
5. 直接経口抗凝固薬(DOAC)は、原則として推奨しない。(A)
6. 肺血栓塞栓症の場合、重篤な症例では組織プラスミノゲンアクチベータによる血栓溶解療法を提案する。(B)
7. 静脈血栓塞栓症(VTE)に対するカテーテル治療(カテーテル血栓溶解療法・血栓吸引療法など)を検討する。(C)
8. 一時留置型もしくは回収可能型下大静脈フィルターを留置し、後にこれを可能な限り抜去することを検討する。(C)
9. 重篤な症例では、外科的血栓摘出術を検討する。(C)
10. VTE 治療後でも VTE リスクが持続する場合は、在宅ヘパリン自己注射による予防を分娩前まで続行することを推奨する。(A)
11. 深部静脈血栓症が軽快した後でも、

妊娠中は弾性ストッキング着用、十分な水分補給、下肢運動を行うことを勧める。

(B)

12. 下肢超音波検査、血液凝固線溶系検査(Dダイマーなど)、血小板数、肝機能検査などは定期的に施行し、評価することを推奨する。(A)

CQ7「遺伝性血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？」については、実臨床に即してさらに細かく 4 つの場面を想定し CQ と Answer とした。

CQ7-1 現妊娠で静脈血栓塞栓症(VTE)が発症した場合は？

Answer

治療量の未分画ヘパリン(以下、ヘパリン)を用いた抗凝固療法を開始することを推奨する。(A)

CQ7-2 VTE の既往があり妊娠前から抗凝固療法施行中の場合は？

Answer

妊娠極初期(妊娠6週より前)にワルファリンまたは直接経口抗凝固薬から治療量のヘパリンに変更することを推奨する。(B)

CQ7-3 VTE の既往があるが妊娠前に抗凝固療法を実施していない場合は？

Answer

妊娠中は予防量のヘパリン投与を提案する。AT 欠乏症はヘパリンに加えて AT 製剤の補充を提案する。(B)

CQ7-4 VTE の既往がない場合の妊娠中

の管理は？

Answer

妊娠中の抗凝固療法は、遺伝性血栓性素因ごとに考慮する。PS 欠乏症と PC 欠乏症では、妊娠中は慎重に経過観察とするが、AT 欠乏症では抗凝固療法を行うことを考慮する。(C)

CQ8 「遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩時の管理は？」についても、実臨床に即してさらに細かく 4 つの場面を想定し CQ と Answer とした。

CQ8-1 妊娠中に治療量の未分画ヘパリン（以下、ヘパリン）を用いた抗凝固療法を実施している場合は？

Answer

妊娠 36 週以降には皮下注射から持続点滴静注に切り替え計画分娩とし、計画分娩あるいは帝王切開術開始の 6 時間前に点滴を中止する。(B)

CQ8-2 妊娠中に予防量のヘパリンを用いた抗凝固療法を実施している場合は？

Answer

1. 予防量のヘパリンは個々に患者へのリスク・ベネフィットを考慮しながら、原則として妊娠 36 週以降に皮下注射から持続点滴静注に切り替える。母児共にリスクの少ない症例での経膈分娩の場合は陣痛発来時に、計画分娩や帝王切開の場合は開始の 6 時間前に点滴を中止する。(C)
2. 予防量のヘパリンの場合は、妊娠 36 週以降に皮下注射から持続点滴静注に

切り替えずに、陣痛発来時に、皮下注射投与を中断することも許容される。(C)

CQ8-3 妊娠中に抗凝固療法を実施していない場合の分娩時の対応は？

Answer

遺伝性血栓性素因ごとに考慮する。なお、AT 欠乏症はタイプ別によらず、分娩前後に AT 製剤を補充することを提案する。(B)

CQ8-4 遺伝性血栓性素因妊婦の分娩様式は？

Answer

産科的適応に準じて母児にとって安全な分娩様式を決定するが、器械分娩、特に吸引分娩はなるべく避けることを検討する。(C)

CQ9 遺伝性血栓性素因保有妊婦の分娩後の管理は？

Answer

1. 遺伝性血栓性素因を有する妊婦に対しては、静脈血栓塞栓症 (VTE) の既往もしくは妊娠中に抗凝固療法を行っていた場合は、分娩後の抗凝固療法を行うことを推奨する。(A)
2. 上記以外の場合は、分娩後の抗凝固療法を行うことを提案する。(B)

CQ10 遺伝性血栓性素因保有妊婦から出生した新生児の管理は？

CQ10-1 母親が遺伝性血栓性素因保有妊婦であることが分娩前から明らかな場合

Answer

1. 児が血栓症を発症したときに速やかに対応できるように、母親の遺伝子型を確認しておくことを提案する。(B)
2. 出生前の予防法は存在しないため、出生 72 時間は注意深く観察することを提案する。(B)
3. 児が血栓症を発症すれば、その病型に応じた急性期治療を行うことを推奨する。(A)

CQ10-2 母親が遺伝性血栓性素因保有妊婦かどうか不明で、新生児に血栓症が発症した場合

Answer

出生後に児が血栓症を発症すれば、病型に応じて急性期の治療を行うことを推奨する。(A)

以上の内容で Web セミナーを開催した際に、今後の改定版に向けて参考となる示唆に富む質問を受けた。内容は、血栓リスクが高まる時期（あるいは診療行為）に関するもの、アンチトロンビン製剤の補充に関するもの、新生児期に関するもの、父親が遺伝性血栓性素因保有者の場合の考え方、といったものに大別された。これらは今後の診療の手引きの改定に役立つ内容と思われたので、班会議において情報を共有した。

以下に具体的な質問内容を記載する。

1. 血栓リスクが高まる時期（あるいは診療行為）に関するもの
 - 1) 遺伝性血栓性素因のある患者での避妊法として子宮内黄体ホルモン放出

システムは使用できるか？

- 2) 分娩方法について、帝王切開と経膈分娩では、血栓症の発症のリスクに変わりはないか？

2. アンチトロンビン (AT) 製剤の補充に関するもの

- 1) プロテイン C 欠乏症の DVT 妊婦で治療量ヘパリン療法を行ったが、AT が低下し治療に苦慮した。この場合、AT 製剤の補充は不要か？

- 2) 欧米人のデータより AT 活性値 70%以上と提案されたが、日本人ではより低い数値でも許容できるのではと思うが、どうか？

3. 父親が遺伝性血栓性素因保有者の場合について

- 1) CQ10-1 について：父親が血栓性素因をもつ場合は、低リスク妊娠として一次分娩施設で妊婦検診を受けていることもあると思う。生まれてくる児にとっては、母親が素因をもつ場合と父親が素因をもつ場合のリスクは同程度なのか？児にとって同程度のリスクがあるとするならば、母が素因をもつ場合と同じように 3 つの answer の対応をとれない場合は高次施設に転院が必要なのか？

4. 新生児期に関するもの

- 1) 36 週に既往帝王切開前期破水で帝王切開した児に脳出血を認め新生児搬送された症例を経験した。母体の血栓素因を評価すべきか？
- 2) 抗凝固療法を行った妊婦から出生した新生児で気を付ける点は特にな

か？

5. その他

1) 第 12 因子欠乏症は遺伝性血栓素因を検索する場合、検査の対象とした方がよいか？

2) ヘパリンの投与量の調整が一般産婦人科医には難しい。演者の施設で実施している方法を提示したり、具体的な注意点を伝えたりすれば、各施設で同じような過ちを繰り返したりしなくて済むと思う。

以上の様に、様々な質問や意見が視聴者から寄せられた。実際の診療の現場で管理に苦慮している実情を伺うことができた。

D. 考察

今回、2 回の Web セミナーを通して得られた質問内容から、以下に今後の課題について列挙した。

- 1) AT 欠乏症以外の場合、ヘパリン類による抗凝固療法中の AT 製剤の補充についてはどうあるべきか。
 - 2) 抗凝固療法中に維持すべき AT 活性値についてどうあるべきか。
 - 3) 父親が遺伝性血栓性素因保有者の場合の対応はどうあるべきか。
 - 4) 妊娠中の具体的な抗凝固療法はどうあるべきか。
- などである。

以上の課題を今後の改訂版に反映していきたい。なお、妊娠中の具体的な抗凝固療法について、研究分担者は「妊娠中の治療量抗凝固療法について」と題して、日本血栓止血学会誌「32(5): 594-

9, 2021.」に掲載した。

E. 結論

遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関して、改訂すべき新たな問題点が浮き彫りとなった。また今後、さらに医療従事者への周知を進めるとともに、妊娠出産に関与するコメディカルスタッフ、さらには患者向けにも啓発を行っていく必要がある。

今後研究がさらに発展し新しい知見が得られれば、それらも含めて改訂版に反映させることを検討したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, Neki R, Kojima T, Ohga S, Ochiai M, Adachi T, Miyata T: Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia. J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021.
- 2) 宮田敏行、根木玲子「内皮細胞プロテイン C 受容体の脂質の提示は凝固と自己免疫を結びつける」日本血栓止血学会誌 ジャーナルクラブ, 32(4): 552-3, 2021.
- 3) 矢坂正弘、日笠聡、藤井輝久、根木玲子「凝固分野」日本血栓止血学会誌 2020 Hot Topics, 32(1); 77-9, 2021.
- 4) 宮田敏行、根木玲子「内皮細胞プロテイン C 受容体の脂質の提示は凝固と自己免疫を結びつける」日本血栓止血学会誌 ジャーナルクラブ,

32(4): 552-3, 2021.

- 5) 根木玲子「妊娠中の治療量抗凝固療法について」日本血栓止血学会誌, 32(5): 594-9, 2021.

2. 学会発表

- 1) 根木玲子「遺伝カウンセリング外来来談女性における遺伝性血栓性素因の遺伝子解析の検討」第73回日本産科婦人科学会学術講演会 4月, 2021年, 新潟・WEBハイブリッド開催
- 2) 森下英理子, 小林隆夫, 根木玲子「分娩時・分娩後の管理」「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引きQ&A」の解説 8月, 2021年, WEB開催
- 3) 森下英理子, 横山健次, 根木玲子, 大賀正一「「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引きQ&A」の解説～妊娠中・分娩時・分娩後の管理～」特発性血栓症の臨床 12月, 2021年, WEB開催
- 4) 根木玲子, 伊田和史, 丸山慶子, 辻明宏, 宮田敏行, 小亀浩市「遺伝カウンセリング外来来談者における遺

伝性血栓性素因の遺伝子解析および患者背景に関する検討」第43回日本血栓止血学会学術集会, 5月, 2021年, WEB開催

- 5) 辻明宏, 関根章博, 浅野遼太郎, 上田仁, 青木竜男, 保山美由紀, 根木玲子, 小亀浩市, 宮田敏行, 大郷剛「アンチトロンビン抵抗性を示すプロトロンビン変異を伴う3症例の検討」第43回日本血栓止血学会学術集会, 5月, 2021年, WEB開催

H. 知的財産権の出現・登録状況

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	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
立俵良崇, 加藤規利, 丸山彰一	II. 各論 TMA	岡田浩一	最新ガイドラ インに基づく 腎・透析 診療	総合医学 社	日本	2021	235-242
森下英理 子	V 止血・血栓疾患 2) 先天性凝固因 子・凝固阻止因子 欠乏症/異常症	鈴木隆浩, 竹中克斗, 池添隆之	専門医のため の血液病学	医学書院	日本	2022	276-278
森下英理 子	播種性血管内凝 固症候群 (DIC)	福井次矢, 高木誠, 小 室一成	今日の治療指 針 2022	医学書院	日本	2022	718-721
長屋聡美, 森下英理 子	DIC モデル. モデ ル動物の作製と 利用	堀内久徳	循環器疾患 2021	エル・ア イ・シー	日本	2021	516-522

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
Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kuwana M.	Development of an Automated Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Measuring Thrombopoietin in Human Plasma. Diagnostics	Diagnostics (Basel)	26	313	2022
Akuta K, Fukushima K, Nakata K, Hayashi S, Toda J, Shingai Y, Tsutsumi K, Machida T, Hino A, Kusakabe S, Doi Y, Fujita J, Kato H, Maeda T, Yokota T, Tomiyama Y, Hosen N, Kashiwagi H.	Autoimmune-mediated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: significance of detecting reticulated platelets and glycoprotein-specific platelet autoantibodies.	Int J Hematol	115	322-328	2022

Ozaki Y, Wakui M, Fujimori Y, Oka S, Nakamura S, Kondo Y, Nakagawa T, Katagiri H, <u>Murata M</u>	In vitro unexpected effects of polyphosphates observed through activated partial thromboplastin time-based clot waveform analysis.	Int J Lab Hematol	43(4)	234-237	2021
Wakui M, Fujimori Y, Nakamura S, Oka S, Ozaki Y, Kondo Y, Nakagawa T, Katagiri H, <u>Murata M</u>	Characterisation of antithrombin-dependent anticoagulants through clot waveform analysis to potentially distinguish them from antithrombin-independent inhibitors targeting activated coagulation factors.	J Clin Pathol	74(4)	251-256	2021
村田満	シリーズ スペシャリストの視点-血栓止血 (村田満) 第1回 AZ 製新型コロナウイルス副反応の血栓症に推奨の検査・治療	m3.com		https://www.m3.com/clinical/news/988848	2021
Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, <u>Matsumoto M.</u>	Characteristics behaviors of coagulation and fibrinolysis markers in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.	J Intensive Care Med.	36	436-442	2021
Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, <u>Matsumoto M</u> , Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas M, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP, Scully M.	Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report.	Blood.	137(14)	1855-1861	2021
Tarasco E, Lukas Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova IV, Knöbl P, <u>Matsumoto M</u> , von Krogh AS, Aebi-Huber I, Cermakova Z, Górská-Kosicka M, Jalowiec KA, Largiadèr CR, Prohaszka Z, Sinkovits G, Windyga J, Lämmle B, Kremer Hovinga JA.	Annual Incidence and Severity of Acute Episodes in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.	Blood.	137(25)	3563-3575	2021

Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, Isonishi A, Kokame K, <u>Matsumoto M.</u>	Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort.	Br J Haematol.	194(2)	444-452	2021
Kayashima M, Sakai K, Harada K, Kanetake J, Kubo M, Hamada E, Hayakawa M, Hatakeyama K, <u>Matsumoto M.</u>	Strong association between insufficient plasma exchange and fatal outcomes in Japanese patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura.	Int J Hematol	114(4)	415-423	2021
Yoshida K, Sakaki A, Matsuyama Y, Mushino T, <u>Matsumoto M</u> , Sonoki T, Tamura S.	Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following BNT162b2 mRNA Coronavirus Disease Vaccination in a Japanese Patient.	Int Med	61(3)	407-412	2022
Hamada E, Sakai K, Yamada S, Kubo M, Hayakawa M, <u>Matsumoto M.</u>	No aggravation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura by mRNA-based vaccines against COVID-19: a Japanese registry survey.	Ann Hematol			2022
Uchino K, Sakai K, Shinohara S, Matsuhisa A, Iida Y, Nakano Y, Matsumura S, Kanasugi J, Takasugi S, Nakamura A, Horio T, Murakami S, Mizuno S, Yamamoto H, Hanamura I, <u>Matsumoto M</u> , Takami A.	Successful preventive treatment with cyclosporine in a patient with relapsed/refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature.	Int J Hematol			2022
酒井和哉, <u>松本雅則</u>	【指定難病に見る出血・凝固の異常-病態研究と診療】血栓性血小板減少性紫斑病(指定難病 64)	Thrombosis Medicine	11(1)	12-18	2021
<u>松本雅則</u>	Hemolytic Anemia :Molecular Pathogenesis and New Treatment 血栓性血小板減少性紫斑病の病因と有望な新規治療薬	臨床血液	62(5)	480-485	2021

酒井和哉, <u>松本雅則</u>	【HLA 関連疾患】HLA と血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)	臨床免疫・アレルギー科	75(5)	558-564	2021
酒井和哉, <u>松本雅則</u> , <u>桑名正隆</u> , <u>田中秀則</u> , <u>細道一善</u> .	日本人における免疫原性血栓性血小板減少性紫斑病の疾患感受性 HLA の網羅的解析	奈良県医師会医学年報	34(1)	64-70	2021
梶田樹矢, 小川孔幸, 松本 彬, 内藤千晶, 三原正大, 石川哲也, 小林宣彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 清水立矢, 酒井和哉, 早川正樹, <u>松本雅則</u> , 半田 寛.	多発性脳梗塞を合併した難治性血栓性血小板減少性紫斑病	臨床血液	63(1)	55-61	2022
久保政之, <u>松本雅則</u>	【救急医もちゃんと知っておきたい 出血性疾患・血小板数低下疾患】血小板数低下を伴う血栓性疾患・病態 血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群/非典型溶血性尿毒症症候群	救急医学	46(2)	151-160	2022
加藤規利, 立俵良崇, <u>丸山彰一</u>	腎臓医が診る指定難病 遺伝性腎疾患 飛天系溶血性尿毒症症候群(aHUS)/血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)	腎と透析	91(1)	94-102	2021
Barbour T, Yoshitaka Miyakawa Y, et al.	Long-Term Efficacy and Safety of the Long Acting C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) in Adults	Kidney International Reports	6	1603-1613	2021
<u>宮川義隆</u>	COVID-19 関連凝固異常症、血栓性血小板減少性紫斑病、Xa 因子阻害薬に対する特異的中和薬	日本内科学会誌	110	2477-2484	2021
Osada M, Maruyama K, <u>Kokame K</u> , Denda R, Yamazaki K, Kunieda H, Hirao M, Madoiwa S, Okumura N, <u>Murata M</u> , Ikeda Y, Watanabe K, Tsukada Y, Kikuchi T	A novel homozygous variant of the thrombomodulin gene causes a hereditary bleeding disorder	Blood Adv	5(19)	3830-3838	2021
Watanabe A, Hataida H, Inoue N, Kamon K, Baba K, Sasaki K, Kimura R, Sasaki H, Eura Y, Ni WF, Shibasaki Y, Waguri S, <u>Kokame K</u> , Shiba Y	Arf GTPase-activating proteins SMAP1 and AGFG2 regulate the size of Weibel-Palade bodies and exocytosis of von Willebrand factor	Biol Open	10(9)	bio058789	2021

Eura Y, <u>Kokame K</u>	Commonly used anti-von Willebrand factor antibody for multimer analysis cross-reacts with fibronectin, which is difficult to distinguish from von Willebrand factor	Res Pract Thromb Haemost	5(6)	e12598	2021
Yamazaki Y, Eura Y, <u>Kokame K</u>	V-ATPase V0a1 promotes Weibel-Palade body biogenesis through the regulation of membrane fission	Elife	10	e71526	2021
Nagaya S, Maruyama K, Watanabe A, Meguro-Horike M, Imai Y, Hiroshima Y, Horike SI, <u>Kokame K</u> , Morishita E	First report of inherited protein S deficiency caused by paternal PROS1 mosaicism	Haematologica	107(1)	330-333	2022
丸山慶子, <u>小亀浩市</u>	公開データベースと発現実験を用いたアンチトロンビン、プロテインCおよびプロテインS遺伝子の病的バリエーションの頻度推定	日本血栓止血誌	32(5)	635-637	2021
<u>横山健次</u>	ITP の治療	臨床血液	62	1229-1235	2021
<u>大賀正一</u>	新生児・小児領域のゲノム医療	日本内科学会雑誌	98	102-103	2021
小林隆夫、 <u>森下英理子</u> 、津田博子、 <u>根木玲子</u> 、小嶋哲人、 <u>大賀正二</u> 、落合正行、安達知子、宮田敏行	遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A	日本産婦人科・新生児血液学会誌	30	5-54	2021
Yamaguchi K, Yisireyili M, Goto S, Cheng XW, Nakayama T, <u>Matsushita T</u> , Niwa T, Murohara T, Takeshita K.	Indoxyl Sulfate Activates NLRP3 Inflammasome to Induce Cardiac Contractile Dysfunction Accompanied by Myocardial Fibrosis and Hypertrophy	Cardiovascular Toxicology	Epub 2022 Jan	-	2022
<u>Matsushita T</u> , Suzuki N, Nagao A, Nagae C, Yamaguchi-Suita H, Kyogoku Y, Ioka A, Nogami K	AKATSUKI study: a prospective, multicentre, phase IV study evaluating the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction therapy in persons with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors.	BMJ Open.	12(3)	e057018	2022

Odaira K, Kawashima F, Tamura S, Suzuki N, Tokoro M, Hayakawa Y, Suzuki A, Kanematsu T, Okamoto S, Takagi A, Katsumi A, <u>Matsushita T</u> , Shima M, Nogami K, Kojima T, Hayakawa F.	F9 mRNA splicing aberration due to a deep Intronic structural variation in a patient with moderate hemophilia B	Thromb Res.	Mar 15;213	91-96	2022
Tamura S, Mukaide M, Katsuragi Y, Fujii W, Odaira K, Suzuki N, Tsukiji N, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, Katsumi A, Takagi A, Ikeda K, Ueyama J, Hirayama M, Suzuki-Inoue K, <u>Matsushita T</u> , Kojima T, Hayakawa F.	Periosteum-derived podoplanin-expressing stromal cells regulate nascent vascularization during epiphyseal marrow development.	J Biol Chem.	2022 Mar 15	101833	2022
Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Eichler H, Jiménez-Yuste V, Kavakli K, <u>Matsushita T</u> , Poulsen LH, Wheeler AP, Young G, Zupancic-Salek S, Oldenburg J, Chowdary P	Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors.	Blood Adv	2022 Mar 15	Online ahead of print	2022
Okada K, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Mukaide M, Fujii W, Katsuragi Y, Suzuki A, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Katsumi A, <u>Matsushita T</u> , Kojima T, Hayakawa F	Protein S-Leu17Pro disrupts the hydrophobicity of its signal peptide causing a proteasome-dependent degradation.	Thromb Res	210	26-32	2022
Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, Takedani H, <u>Matsushita T</u> , Amano K, <u>Matsumoto M</u> , Nishio K, Shima M, Kasahara M, Nogami	Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial.	K. BMJ Open	12(2)	e056922	2022

Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Kurono H, Arai N, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, <u>Matsushita T.</u>	Development and validation of a novel qualitative test for plasma fibrinogen utilizing clot waveform analysis.	Sci Rep	12(1)	434	2022
Inukai Y, Imai N, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, <u>Matsushita T,</u> Ishigami M, Fujishiro M.	The influence of hepatitis C virus eradication on hepatocarcinogenesis in patients with hemophiliaHCC after HCV eradication in hemophilia.	Ann Hepatol	27(1)	100545	2022
Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, <u>Matsushita T,</u> Holme PA	Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery.	Haemophil ia.	27(4)	519-530	2021
Katsumi A, Abe A, Tamura S, <u>Matsushita T</u>	Anemia in older adults as a geriatric syndrome: A review.	Geriatr Gerontol Int	21(7)	549-554	2021
Yamamoto T, Imai N, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, <u>Matsushita T,</u> Ishigami M, Fujishiro M.	Tolerability of Molecular-targeted Agents for Hepatocellular Carcinoma Treatment in Haemophiliacs.	Anticancer Res.	41(5)	2569-2573	2021
Hayakawa Y, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Tokoro M, Kawashima F, Hayakawa F, Takagi A, Katsumi A, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, <u>Matsushita T,</u> Kojima T.	Essential role of a carboxyl-terminal α -helix motif in the secretion of coagulation factor XI.	J Thromb Haemost.	19(4)	920-930	2021
Kobayashi T, <u>Morishita E,</u> Tsuda H, <u>Neki R,</u> Kojima T, <u>Ohga S,</u> Ochiai M, Adachi T, Miyata T.	Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia.	J Obstet Gynaecol Res	47	3008-3033	2021
<u>根木玲子</u>	妊娠中の治療量抗凝固療法について	日本血栓止血学会誌	32(5)	594-599	2021

Suga Y, Akita F, Yamada S, <u>Morishita E</u> , Asakura H.	Recombinant human erythropoietin attenuates hepatic dysfunction by suppressing hepatocellular apoptosis in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats.	Biomed Rep	16(1)	5	2022
Yamada S, Arahata M, <u>Morishita E</u> , Asakura H.	Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Complicated by Enhanced-Fibrinolytic-Type DIC: A Case Report.	Ann Vasc Dis	14(3)	252-255	2021
Suga Y, Tashiro K, Staub Y, Komura S, Yamada S, <u>Morishita E</u> , Asakura H	Potential of continuous tPA infusion for multiple-organ failure from lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats	Thromb res	206	84-87	2021
Suga Y, Kubo A, Katsura H, Staub Y, Tashiro K, Yamada S, <u>Morishita E</u> , Asakura H	Detailed exploration of pathophysiology involving inflammatory status and bleeding symptoms between lipopolysaccharide- and tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats.	Int J Hematol	114(2)	172-178	2021
Terakami T, Nagaya S, Hayashi K, Furusho H, Fujino N, Kato T, Asakura H, <u>Morishita E</u> .	Effect on Plasma Protein S Activity in Patients Receiving the Factor Xa Inhibitors.	J Atheroscler Thromb	2021 Jul 30	doi: 10.5551/jat.62951.	2021
Suga Y, Takahashi Y, Shimada T, Yamada S, <u>Morishita E</u> , Asakura H	Effect of NOS Inhibitors and Anticoagulants on Nitric Oxide Production in a Tissue-factor Induced Rat DIC Model.	In Vivo	35(4)	1999-2004	2021
Fukushima T, Shimomura Y, Nagaya S, <u>Morishita E</u> , Kawakami O	A Case of Treatment With Dabigatran for Cerebral Venous Thrombosis Caused by Hereditary Protein C Deficiency.	Cureus	13(6)	e15473	2021

Nangaku M, Kadowaki T, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Egi M, Sasaki J, Sakamoto T, Hasegawa Y, Ogura T, Chiba S, Node K, Suzuki R, Yamaguchi Y, Murashima A, Ikeda N, <u>Morishita E</u> , Yuzawa K, Moriuchi H, Hayakawa S, Nishi D, Irisawa A, Miyamoto T, Suzuki H, Sone H, Fujino Y	The Japanese Medical Science Federation COVID-19 Expert Opinion English Version.	JMA Journal	4(2)	148-162	2021
Kanosue K, Nagaya S, <u>Morishita E</u> , Yamanishi M, Imashuku S	Protein C Gene Mutation in an Older Adult Patient with Clostridium perfringens Septicemia-Related Visceral Vein Thrombosis.	TH Open	5(2)	e171-e173	2021
Ieko M, Hotta T, Watanabe K, Adachi T, Takeuchi S, Naito S, Yoshida M, Ohmura K, Takahashi N, <u>Morishita E</u> , Tsuda H, Kang D	Comparative evaluation of reagents for measuring protein S activity: possibility of harmonization.	Int J Hematol	113(4)	530-536	2021
高附磨理, 安本篤史, <u>森下英理子</u> , 他	ChAdOx-1 nCoV-19ワクチン接種後に血小板減少を伴う血栓症を発症した一例	臨床神経	62(6)	accept	2022
菅 幸生, スタッフ由紀子, 田代精亨, 山田真也, <u>森下英理子</u> , 朝倉英策	LPS誘発DICモデルに対するtPA投与による臓器障害の改善	日本検査血液学会雑誌	22(2)	178-184	2021
橋本洋一郎, 平野照之, <u>森下英理子</u> , 板橋亮, 安本篤史	ROUND TABLE DISCUSSION: COVID-19 ワクチンと血栓症 (TTS)	Cardio-Coagulation	9(1)	6-14	2022
<u>森下英理子</u>	炎症・免疫機序による血栓止血のトピックス⑤ 特発性血小板減少性紫斑病	炎症と免疫	30(2)	66-71	2022
<u>森下英理子</u>	抗血栓療法 (COVID-19関連血栓症)	腎と透析	92(1)	180-183	2022
長屋聡美, <u>森下英理子</u>	FOCUS 妊娠時の凝固・線溶系因子および分子マーカーの変動	検査と技術	50(1)	20-23	2022
<u>森下英理子</u>	【基礎と臨床の両面から挑む血栓止血学】COVID-19に伴う血栓症	医学のあゆみ	279(11)	1090-1095	2021
<u>森下英理子</u>	COVID-19関連凝固異常	日本検査血液学会雑誌	22(3)	379-388	2021

板橋 亮, 河野浩之, 坂井信幸, 中川一郎, 平野照之, 伊藤隆史, 射場敏明, 土井洋平, 森下英理子, 安本篤史, 日本脳卒中学会, 日本血栓止血学会, 2学会合同手引き作成委員会	アストラゼネカ社COVID-19ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き(第2版)	日本血栓止血学会誌	32(5)	S1-S25	2021
森下英理子	COVID-19関連凝固異常	臨床血液	62(8)	1236-1246	2021
日笠 聡, 渥美達也, 石黒 精, 金子 誠, 高橋芳右, 野上恵嗣, 藤井輝久, 堀内久徳, 松井太衛, 毛利 博, 森下英理子, 松下 正, 朝比奈俊彦, 天野景裕, 上田恭典, 岡本好司, 小亀浩市, 佐道俊幸, 瀧 正志, 長尾 梓, 西尾健治, 西田恭治, 西野正人, 藤村吉博, 松本雅則, 宮川義隆, 八木秀男, 和田 英 夫, von Willebrand病の診療ガイドライン作成委員会	von Willebrand病の診療ガイドライン 2021年版	日本血栓止血学会誌	32(4)	413-481	2021
森下英理子	COVID-19に伴う血栓症	臨床と研究	98(7)	845-852	2021
森下英理子	炎症・免疫機序による血栓止血のトピックス COVID-19関連凝固異常	炎症と免疫	29(4)	360-368	2021
堀内久徳, 森下英理子, 浦野哲盟, 横山健次	COVID-19関連血栓症アンケート調査の最終結果報告	日本血栓止血学会誌	32(3)	315-329	2021
堀内久徳, 森下英理子, 浦野哲盟, 横山健次	厚生労働省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」班. COVID-19関連血栓症アンケート調査結果報告	日本血栓止血学会誌	32(2)	205-205	2021

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学
所属研究機関長 職 名 学 長
氏 名 和田 隆志

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健研究域保健学系・教授
(氏名・フリガナ) 森下 英理子 ・ モリシタ エリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	金沢大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学
所属研究機関長 職 名 医学部附属病院長
氏 名 竹原 徹郎

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・准教授
(氏名・フリガナ) 柏木 浩和・カシワギ ヒロカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	大阪大学医学部附属病院	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶応義塾大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 村田 満・ムラタ ミツル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 弦間 昭彦

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 桑名 正隆 ・ クワナ マサタカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 大友 邦

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 基礎医学研究センター・教授

(氏名・フリガナ) 島田 直樹・シマダ ナオキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国際医療福祉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 細井 裕司

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 松本 雅則・マツモト マサノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	奈良県立医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 18 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏 名 門松 健治

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 丸山 彰一 ・ マルヤマ ショウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	名古屋大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 別所 正美

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 総合診療内科・教授

(氏名・フリガナ) 宮川義隆・ミヤカワヨシタカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	埼玉医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大津 欣也

次の職員の令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 研究所分子病態部・部長
(氏名・フリガナ) 小亀 浩市・コカメ コウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	国立循環器病研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 東海大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 山田 清志

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 横山 健次 (ヨコヤマ ケンジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	東海大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学
所属研究機関長 職 名 総長
氏 名 石橋 達朗

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 大賀 正一・オオガ ショウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	九州大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 23 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学医学部附属病院長

氏 名 小寺 泰弘

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学医学部附属病院 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 松下正 ・ マツシタタダシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 大津 欣也

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院ゲノム医療支援部遺伝相談室・室長
(氏名・フリガナ) 根木 玲子・ネキ レイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	国立循環器病研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。