

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2-4年度 総合研究報告書

研究代表者 森下 英理子

令和5年（2023）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：富山 佳昭 大阪大学 血液・腫瘍内科学（令和2年度）  
柏木 浩和 大阪大学 医学部附属病院（令和3-4年度）  
班員：村田 満 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター  
桑名 正隆 日本医科大学 リウマチ膠原病内科  
島田 直樹 国際医療福祉大学 基礎医学研究センター  
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（令和3-4年度）

1. ITP 研究グループ 研究総括	-----	9
--------------------	-------	---

大阪大学 柏木浩和

2. ITP 治療参照ガイド改訂と診断基準の作成	-----	22
--------------------------	-------	----

大阪大学 柏木浩和

3. 臨床調査個人票集計による ITP の全国疫学調査 ITP 診断における骨髓検査の位置付けに関する検討	-----	33
--	-------	----

国際医療福祉大学 村田 満  
国際医療福祉大学 島田直樹

4. 成人免疫性血小板減少症（ITP）の診断基準の策定と 二次性 ITP における検証	-----	36
--	-------	----

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  
----- 40

国際医療福祉大学 島田直樹  
国際医療福祉大学 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 奈良県立医科大学医学部  
班員：丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科  
宮川 義隆 埼玉医科大学血液内科  
小亀 浩市 国立循環器病研究センター研究所分子病態部  
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  
小川 孔幸 群馬大学  
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

6. TTP/aHUS 研究グループ 研究総括 ----- 55

奈良県立医科大学 松本雅則

7. 日本人免疫原性血栓性血小板減少性紫斑病における疾患感受性  
HLA の同定およびアレル拘束性 T 細胞エピトープの解析  
----- 75

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 ----- 95

名古屋大学 丸山彰一

9. TTP の疫学調査と Minds 式ガイドラインの作成 -----	99
--------------------------------------	----

埼玉医科大学 宮川義隆

10. 先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析 -----	100
--------------------------------------	-----

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 東海大学医学部附属八王子病院  
班員：大賀 正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学  
松下 正 名古屋大学医学部附属病院  
根木 玲子 国立循環器病研究センター・ゲノム医療支援部  
研究協力者：石村 匡崇 九州大学  
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 北海道大学  
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 -----	110
-----------------------------	-----

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 特発性血栓症レジストリー構築に関する研究 -----	124
--	-----

東海大学 横山健次

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 -----	128
---	-----

九州大学 大賀正一

14. 先天性血栓性素因の分子病態解析 ----- 137

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定に向けて --- 140

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 ----- 145

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2-4年度総合研究報告書

「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

本研究班が取り扱う難病は、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。）の4疾患である。R2年～R4年までの3年間、これらの4つの対象疾患について、診断基準、治療指針の確立、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、などを目標として取り組んだ。

ITPの研究は、①疫学調査として2018年～2019年のITPの臨床調査個人票および医療意見書を用いて、最近の動向を解析、②「成人ITP治療の参照ガイド2019年版」を作成し治療の標準化を行い、③2007年の診断基準を改定し「ITP診断基準2023年」を作成しその有用性を検証した。TTP/aHUSの研究は、①TTPレジストリの継続、②TTP前向きコホートを立ち上げ、脳、心臓、腎臓の臓器障害を3年にわたり調査する研究を開始、③Clinical question (CQ)に基づいた、かつ新薬カプラズマブを追加した「TTP診療ガイドライン2023年」の作成、④これまでのガイドラインの改訂版として「aHU診療ガイド2023年」を作成、⑤一般向けの疾患解説として、TTP、aHUS、TMA、STEC-HUSの4本の動画を作成、⑥先天性TTP患者会とともに公開講演会をWebで実施した。特発性血栓症の研究は、①遺伝性血栓性素因妊婦・小児・成人の全国調査を実施、②特発性血栓症レジストリの構築、③「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」の英文化、患者・医療者へweb講演会やセミナー開催、④早発型遺伝性血栓症 (early-onset thrombosis/ thrombophilia, EOT) レジストリの構築、⑤「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」の作成、などを主に行った。

研究分担者：

富山佳昭・大阪大学血液・腫瘍内科学

教授 (令和2)

柏木浩和・大阪大学医学部附属病院

輸血部 准教授

村田 満・慶應義塾大学臨床検査部

教授 (令和2) / 国際医療福祉大

学臨床医学研修センター

教授 (令和3-4) 桑名正隆・日本

医科大学大学院医学

研究科 教授

島田直樹・国際医療福祉大学基礎医学

研究センター 教授

松本雅則・奈良県立医科大学 血液内科

教授

丸山彰一・名古屋大学大学院医学系研究  
科腎臓内科 教授

宮川義隆・埼玉医科大学総合診療内科  
教授(令和2) / ・埼玉医科大学  
血液内科 教授(令和3-4)

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

横山健次・東海大学医学部付属八王子  
病院 教授

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

## A. 研究目的

血液凝固異常症に関する本研究班は、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aHUSは病態が類似しているのを合わせて一つのサブグループとし）に分かれて 課題に取り組むとともに

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、などを目標としている。

## B. 研究方法

本研究(令和2年度-令和4年度)は、過去に確立された研究調査体制を踏襲しつつ、より多くの成果発信、具体的には診療ガイドラインの作成や臨床的有用性の高いデータベースの構築などに注力した。診断基準の確立(改訂)、治療ガイドラインの作成(改訂)、疫学調査、にすべてのサブグループが取り組んだ。本研究班は、サブグループに分かれ課題に取り組んではいるが、4疾患の病態学や疾患の専門性などの特徴から、専門領域が比較的近い専門家間での情報交換を行い、コロナ禍においても、グループ間の相互議論や全体の班会議における議論をオンラインにて多数行った。

## C. 研究結果

### ITP（特発性血小板減少性紫斑病）

#### 研究グループ

ITP（特発性血小板減少性紫斑病）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、以下の項目についてグループ研究および個別研究を行った。



1) **疫学調査**：令和2年度に初めて指定難病患者データベースを用いた解析を行うこと可能となり、2018年～2019年のITPの臨床調査個人票および医療意見書を用いて、患者数（受給者数）、新規発症者数、年齢および治療の実施状況についての最近の動向を明らかにした。

2) **治療の標準化（ITP治療の参照ガイドの普及および改定）**：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。講演会などにて本参照ガイドの普及に努めるとともに、今後の改定に向けての海外の最新のガイドラインとの比較や新規治療薬の治験進行動向について主に国際学会における発表を中心に情報収集を行った。

3) **ITP診断基準の改定と検証**：2007年の診断基準案を基盤に、網状血小板比率（あるいは幼若血小板比率）および血漿トロンボポエチン(TPO)濃度を組み入れた新たな「ITP診断基準2023年」を提唱し、その有用性に関する検討を行った。また血漿TPO濃度測定に関し、企業と共に全自動検査システムで短時間に大量の検体測定が可能な化学発光試薬に作成を行い、その有用性を示した。またITP診断において骨髓検査を必要とする条件および二次性ITPにおける診断基準の有用性に関する個別研究を行った。

**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**

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、予後の改善を図ることを目的とし、以下の項目についてグループ研究および個別研究を行った。

1) **TMA registryにおけるTTP症例の集積**：奈良県立医科大学輸血部でADAMTS13活性とインヒビター検査を行い、TMA症例の集積を継続し、この3年間でTMA症例 85例、TTP症例 65例を集積した。

2) **TTP前向きコホート**：11施設で後天性TTP症例を前向きに検討し、脳、心臓、腎臓の臓器障害を3年にわたり調査する研究を開始した。Webでの症例登録が可能なシステムを構築し、倫理委員会許可が得られた施設から開始している。

3) **先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析**：現在までに68例遺伝子解析を実施し、64例（94.1%）において責任遺伝子変異を同定している。遺伝子異常が明らかになっていない症例においても、さらなる解析を継続している。

4) **Clinical question(CQ)に基づいたTTP診療ガイドラインの作成**：リツキシマブに関するCQに関する文献検索を行い、令和4年11月に保険収載されたカブラシズマブを追加したTTP診療ガイド2023案を作成し、日本血液学会の査読を終了し、ガイドラインを完成させた。

5) **aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積**：名古屋大学腎臓内科でaHUS

疑い症例において、ヒツジ溶血性試験などを実施し、症例を集積した。現在までに177例の疾患相談を受け232検体のヒツジ溶血試験などを施行し、27例のaHUSを診断した。

6) aHUS診療ガイド2023年の作成：aHUS診療ガイドの改定を行い、「aHUS診療ガイド2023年版」を作成し、パブリックオピニオンが終了した。

7) 患者・一般向けの取り組み：一般向けの疾患解説として、TTP, aHUS, TMA, STEC-HUSの4本の動画を作成して、研究班ホームページ上に公開している。

(<https://ketsuekigyoko.org/movie/>) また、患者会と共同して令和4年7月17日に先天性TTP患者会とともに公開講演会をWebで実施し、活発な討議を行った。

### 特発性血栓症 研究グループ

特発性血栓症の誘因となる先天性血栓性素因の病態解析と診断法の開発、小児期から成人期発症患者全てを対象とする包括的診療ガイドラインの作成により、先天性血栓性素因による特発性血栓症の予防、重症型遺伝性血栓性素因患者の予後改善を図ることを目的とし、以下の項目についてグループ研究および個別研究を行った。

1) 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究：遺伝性血栓性素因であるプロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、アンチトロンビン欠乏症と診断された症例を全国的に収集、解析した。

2) 特発性血栓症レジストリ構築：厚生

労働省の診断基準に従って「特発性血栓症」と診断された患者を前向きに登録するレジストリを作成した。

3) 先天性血栓性素因の分子病態解析：特発性血栓症患者の遺伝子解析を行った。また、マウス静脈血栓症モデルを用いてアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン (ATR-FII) ノックインマウスの効果的な抗血栓療法について検討した。

4) 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」を作成して論文、学会、セミナー等を通して周知を図った。

5) 妊娠中の抗凝固療法の管理の検討：血栓症合併妊婦に対する未分画ヘパリン(UFH)による治療量抗凝固療法のプロトコールを独自に作成し、ヘパリンの正確なモニタリング方法である抗Xa 活性 (ヘパリン血中濃度) を測定して、プロトコールの検証をした。

6) 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」の策定を行った。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) 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い、EOTレジストリより臨床像の多様性が示

された。

7) 「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」の作成：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を発信するために、「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」発刊を計画した。希少疾患であるためエビデンスレベルの策定が困難であること、新規医薬品の開発段階であることより、エキスパートオピニオンとしての診療ガイドの完成を目指している。

8) 調査研究の報告と啓蒙活動：「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」、「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究」の結果を論文報告し、啓蒙活動を行った。

#### D. 結論と今後の展望について

##### ITP:

疫学および治療状況に関する最近の動向を明らかにすることができた。また新たな参照ガイドを通して、治療の標準化を進めることができ、さらに新たな診断基準を提唱しその有用性を示した。今後は、疫学調査に関し臨床個人票データの収集と解析を引き続き行うことで、ITP診療の実態に関して極めて貴重な情報を提供することが可能になる。さらに二次性ITPの病態・解析も行っていく。また、令和4年作成「成人ITP診断基準」の普及・啓発、有用性に関する検証、新薬の承認に合わせ治療参照ガイドの改正版作成を目指し、適切な治療の選択、および患者により負荷の少ない検査を提供することを目指

す。

##### TTP/aHUS:

患者集積、ガイドライン作成、患者および一般に対する活動も当初計画以上の成果が得られた。本研究班の大きな責務である、診療ガイドラインの作成についても、TTP、aHUSの2疾患において、計画通りに完成することができ、臨床現場で有用な情報となると考えられる。今後は、ガイドラインの周知を図り、より良いガイドラインとなるように、情報収集活動を行う計画である。令和4年に保険収載された新規治療薬を加えた「TTP診療ガイド2023」、「aHUS診療ガイド改正版」の学会誌への掲載・普及・啓発活動、TTP・aHUSの国内レジストリの継続、さらなる診断方法の確立と新規治療法の開発、新たなエビデンスや新規薬剤の適正使用を推進する適切なガイドラインの改正を目指す。また、TTPの患者会との連携した取り組みの継続や、疾患解説動画の続編作成等のさらなる活動により、TTP、aHUS患者の予後の改善を図りたいと考える。

##### 特発性血栓症:

遺伝性血栓性素因妊婦・小児・成人の全国調査を実施し、結果を基に妊婦の診療の手引きを作成完了し、小児は作成中である。

今後は、特発性血栓症レジストリの運用を開始し、遺伝性血栓性素因の症例数、血栓発症頻度、血栓発症の危険因子などを明らかとし、貴重な情報を

提供可能にしたいと考える。また、新生児・小児血栓症を早期に診断し、適切な急性期治療と長期治療管理の方針を確立するために、全国の解析ネットワークを拡充し、血栓傾向を正確に評価するための凝固機能測定法の確立、パネル診断の解析効率の向上、また根治療法、特異的因子補充療法および新規凝固療法の有効性を解析し、包括的診療アルゴリズムの確立を目指す。診断法の開発、診断基準の改正ならびに包括的診療ガイドの作成により、本疾患の診断をより適切に行うことが可能となり、効果的な VTE の発症予防策として患者 QOL の改善が期待できると考える。

以上のとおり、各疾患ともに、研究

期間の3年間で、疫学調査、遺伝子解析等を含む病態解明、診断基準や診療参照ガイド作成、疾患啓蒙等において成果を充分にあげることができた。今後も、診断法・治療法の標準化をさらに推進し、診療ガイドラインの策定、改定を続けると共に疾患啓蒙活動の継続と各患者会との連携が必要であると考える。

**F. 健康危険情報** 該当なし

**H. 知的財産権の出現・登録状況**

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 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：富山佳昭 大阪大学 血液・腫瘍内科学 教授(令和2年度)  
柏木浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部 准教授  
(令和3-4年度)

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(令和3-4年度)

### 研究要旨

ITPに関して、以下の項目についてグループ研究および個別研究を行った。1) 疫学調査：令和2年度に初めて指定難病患者データベースを用いた解析を行うこと可能となり、2018年～2019年のITPの臨床調査個人票および医療意見書を用いて、患者数（受給者数）、新規発症者数、年齢および治療の実施状況についての最近の動向を明らかにした。2) 治療の標準化（ITP治療の参照ガイドの普及および改定）：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。講演会などにて本参照ガイドの普及に努めるとともに、今後の改定に向けての海外の最新のガイドラインとの比較や新規治療薬の治験進行動向について主に国際学会における発表を中心に情報収集を行った。3) ITP診断基準の改定と検証：2007年の診断基準案を基盤に、網状血小板比率（あるいは幼若血小板比率）および血漿トロンボポエチン(TPO)濃度を組み入れた新たなITP診断基準を提唱し、その有用性に関する検討を行った。また血漿TPO濃度測定に関し、企業と共に全自動検査システムで短時間に大量の検体測定が可能な化学発光試薬に作成を行い、その有用性を示した。またITP診断において骨髓検査を必要とする条件および二次性ITPにおける診断基準の有用性に関する個別研究を行った。

#### 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定）、3)ITP診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討（特に病態に則した新たな診断基準の作成）を大きな柱として検討してきた。

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、近年における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その改定に向けての情報収集をすすめた。

診断に関しては、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。さらに血漿TPO測定および網状（幼若）血小板比率を組み入れた新たな診断基準の作成を行い、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医療意見書の電子データおよびそれ以前のデータを用いて、性別年齢別新規診断患者数、発症年齢別新規患者数、成人における2015年以降の各種治療の実施状況および発症からの年数ごとの各種治療実施状況を集計した。

2. 治療の標準化に関しては、2019年に発表されたアメリカ血液学会（ASH）ITPガイドライン（Blood Adv. 2019;3:3829-3866）および国際コンセンサス委員会（ICR）ITPガイドライン（Blood Adv. 2019;3:3780-3817）と本研究班で作成した成人ITP治療参照ガイド2019年版の比較検討を行った。またITPに対する新規治療薬として臨床治験が進んでいるFostamatinib、Rilzabrutinib、SutimlimabおよびFcRn阻害薬の最新の臨床治験結果の検討を行った。

### 3. ITP診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討

ITPの補助診断法として血中トロンボポエチン（TPO）濃度測定キットの開発を企業と共に行い、汎用性が高く、迅速かつ大量の検体を同時測定できる化学発光試薬（CLEIA;

Chemiluminescent Enzyme Immunoassay）へのアップグレードを試みた。さらにITP、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の多数の臨床検体を用いてTPO測定系の性能評価を行った。

4. 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

した。またその有用性について、以下のデータを用いてその感度、特異度を検証した。

- ① 2002～2004年に血小板減少にてITPが疑われ、RP% およびTPO濃度が測定された多施設前向き試験 112例
- ② 大阪大学にて血小板数10万以下でRP%およびTPO濃度測定したMDS症例 32例
- ③ 大阪大学にて血小板数10万以下でIPF%およびTPO濃度を測定したMDS症例 13例

#### (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、オプト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）

##### 1. データの入力状況

2018年～2019年のITPの臨床調査個人票の入力件数、入力率（2022年4月6日現在）を観察した。2018年、2019年の入力件数（入力率）はそれぞれ14,928件（89.3%）、13,527件（81.8%）であった。

##### 2. 男女別の年齢・発症年齢の分布

2018年～2019年のITPの新規申請患者の臨床調査個人票および医療意見書のデータを使用して、男女別に年齢および発症年齢の分布を検討した。年齢および発症年齢ともに、男性が80歳以上

をピークとする一峰性、女性が30歳代および80歳以上をピークとする二峰性を示し、2017年以前と大きな違いはなかった

#### 3. 新規申請患者の治療の実施状況

臨床調査個人票は医療受給申請の際に提出されることから、いずれの年も80%以上が治療ありであった。2015年から2019年にかけてファーストライン治療である副腎皮質ステロイド、緊急時治療である血小板輸血の割合が増加しており、特に申請年に発症した症例での割合が高かった。また、セカンドライン治療であるエルトロンボグ、リツキシマブも増加傾向にあった。一方、ピロリ除菌療法、免疫グロブリン大量療法は減少傾向にあった。

#### 4. 更新申請患者の治療の実施状況

ファーストライン治療である副腎皮質ステロイドは発症0～1年で83.6%とピークであったが、いずれの年数でも50%以上で実施していた。緊急時治療である血小板輸血および免疫グロブリン大量療法も発症0～1年でピークであった。また、セカンドライン治療のうちリツキシマブは発症0～1年でピークであったがエルトロンボグは発症2～3年でピークであった。一方、セカンドライン治療でも脾摘治療は発症からの年数が経過するほど増加していた。さらに、サードライン治療であるダナゾール治療も発症からの年数が経過するほど増加していた。

#### 2. ITP治療の参照ガイドの普及活動と今後の改定（柏木、高蓋、羽藤、桑



## 名、村田、富山)

研究班では、司法においても用いられる可能性のある拘束性の強いメッセージではなく、拘束性を若干弱めた形で治療の参照ガイド、「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改定版」を作成し日本血液学会学会誌である臨床血液2019年8月号で公開した(オープンアクセス化)。本改定版はITPに関する総論と治療各論のパートからなり、治療の各論においては、2012年の参照ガイドをベースに、最初に各治療について概論(有効性、安全性)を記載し、一般的な投与法を具体的に記載し、最後に個別のQuestionに関して、Answerを記載し、解説を加えた。

本参照ガイドは、各種サイトからフリーでダウンロード可能となっているが、更に一般医に啓発をはかるため、日本内科学会生涯教育講演会における講演や、日本内科学会誌を含む各種雑誌において参照ガイドを紹介した。また一般市民を対象に「特発性血小板減少性紫斑病(ITP)をめぐる最近の話題～研究班の成果を解りやすく解説」と題した市民公開講座を2021. 3. 7に開催した(Web開催)。

さらに、日本のITP治療の現状を海外に発信するために本参照ガイドの英訳を行い、日本血液学会の英文誌である“International Journal of Hematology” 2020年3月号で世界に公開した。

今後の改定に向けては、以下の点を検討する必要があることが明らかとなった。

## a) ファーストライン治療

ファーストライン治療として行われる副腎皮質ステロイド療法に関しては、一時的な有効性が高いが減量とともに血小板数が低下するケースが多く、長期大量投与となりやすいことが問題点である。TPO受容体作動薬やリツキシマブのような新しい治療が可能となってきたおり、副腎皮質ステロイドの長期大量投与は避け、早期のセカンドライン治療への移行を考えるべきである。ASHガイドライン、ICRガイドラインともにステロイドは6～8週間以上の投与を避けるべきであるとしている。一方、本邦の2019年版ガイドでは、プレドニゾロン10mgまでの長期投与を許容している。

## b) セカンドライン治療

セカンドライン治療としては、TPO受容体作動薬、リツキシマブ、脾摘を同等に推奨している。このことはASHガイドライン、ICRガイドラインにおいても基本的には違いはない。TPO受容体作動薬、リツキシマブ、脾摘はいずれも長所、短所があるため、患者の状況(年齢、合併症、活動量、好みなど)により個々に治療法を選択することになる。

## c) サードライン治療

サードライン治療として多くの薬剤を推奨しているが、いずれも小規模の報告に基づいており、エビデンスレベルは低い。新たな治療薬として(主に治験中あるいは国内未承認)、新規薬剤として多くの薬剤の治験が海外を中心に進行中であるが、Syk阻害薬である

Postamatinibの本邦における治験において有効性および安全性が確認され、近日中に保険収載されることから、本薬剤の位置づけを検討する必要がある。

### 3. ITP診断基準の改定とその検証（班員全員）

ITPの診断の基本は除外診断であるが、本研究班では、ITPの診断における網状血小板比率（RP%あるいはIPF%）と血中トロンボポエチン（TPO）濃度の有用性を明らかにしてきた。本研究班では企業と共同では2種類の抗TPO抗体を組み合わせたサンドイッチELISA

（enzyme-linked immunosorbent assay）としてTPO測定系を構築し、さらに、臨床検査試薬として展開するために汎用性が高く、迅速かつ大量の検体を同時測定できる化学発光試薬

（CLEIA; Chemiluminescent Enzyme Immunoassay）へのアップグレードを行った。本キット（TPO-CLEIA）のITPと低形成性血小板減少の鑑別および従来の検査キット（R&Dシステムズ社ELISAキット）との良好な相関が得られることが確認された（Nishikawa Y, et al. Diagnostics (Basel). 2022 Jan 26;12(2):313）。

そこで血漿トロンボポエチン（TPO）濃度および幼若血小板比率を組み込んだ新たなITP診断基準として以下のものを提唱した。

#### ITP診断基準

1. 以下のすべての項目を満たす\*1

① 血小板減少を認める（10 万/ $\mu$ l未満）

② 貧血を認めない（出血性あるいは鉄欠乏性貧血は可とする）

③ 白血球数は正常である（ただし軽度の白血球増減を示すことがある）

④ 末梢血塗抹標本で3系統すべてに明らかな形態異常を認めない

2. 血漿TPO濃度は正常～軽度上昇にとどまる（<カットオフ値）\*2

3. 幼若血小板比率（RP%またはIPF%）が増加する（>ULN）

4. 血小板減少をきたしうる各種疾患、二次性ITPを否定できる\*3

- 1-4の要件をすべてみたす場合、“ITP”と診断する。
- 2または3のいずれかが基準を満たさない場合は、“ITP疑い”とする。ただし、血小板膜蛋白（GP）特異的抗血小板抗体陽性もしくはGP特異的抗血小板抗体産生B細胞の増加、あるいは臨床経過から“ITP”と診断してよい

（補足事項）

\*1. 骨髄検査は必須ではないが、末梢血にて次の所見を認める場合は骨髄検査にて他疾患を除外する必要がある：白血球数<3,000または $\geq$ 10,000/ $\mu$ L、MCV $\geq$ 110、好中球<30%またはリンパ球 $\geq$ 50%、幼若白血球の出現

\*2. カットオフ値はR&Dシステムズ社ELISAキットの場合、300pg/ml、MBL社キット（TPO-CLEIA）の場合、70pg/mlとする。

\*3. 薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転

移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症を含む感染症、サルコイドーシス、血管腫などがある。また血小板減少を認める先天性疾患として、Bernard-Soulier症候群、Wiskott-Aldrich症候群、MYH9異常症、Kasabach-Merritt症候群、Upshaw-Schulman症候群などがある。

本診断基準の有用性について、最初に2002～2004年に血小板減少にてITPが疑われ、RP% およびTPO濃度が測定された多施設前向き試験 112例について検討した。その結果、「ITP」および「ITP疑い」をITPであるとした場合の、診断感度は94.3% (83/88)、特異度は75.0% (18/24)であった。特異度の低さは骨髓異形成症候群の鑑別の困難さにあったことから、血小板低値を示し、RP%を測定したMDS症例32例を後方視的に検討したところ、ITP疑いと判定されたMDS症例は18例あったが、18例中16例においては末梢血において血小板減少以外に幼若白血球の出現、白血球異常、大球性貧血の所見を認め、骨髓検査が必要と判定された。これらの異常を認めなかった2例はともにLow-risk MDSであった。またIPF%とTPOを測定したMDS症例13例においては7例がITPまたはITP疑いと判定されたが、全例末梢血に血小板減少以外の異常を認め、骨髓検査が必要であると判定された。

#### 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定）、3)ITP診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討（特に病態に則した新たな診断基準の作成）を大きな柱として検討している。

疫学調査に関しては、指定難病疾患では、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。その中で、セカンドライン治療としてエルトロンボグ、リツキシマブが増加傾向にあることが示された。またステロイドが発症後長期にわたる患者においても高率に使用されている実態が明らかになり、世界的にステロイドの短期使用が推奨される中、今後の課題であることが示された。

治療法の標準化と啓発に関しては、世界的にTPO受容体作動薬およびリツキシマブがステロイド不応/不耐例に広く使われるようになり、2019年の治療参照ガイド改定版はこの流れを受け、現在のITP治療の流れを明確に示した。また、各種活動を通じて血液内科医だけでなく、一般医および一般市民に対する普及・啓発活動を推進した。しかし、最新の世界的なガイドラインとの比較においてステロイドの使い方には相違があり、新規薬剤の開発が進んでいることもあり今後改定を進めていく必要がある。また新たな治療薬として

Postamatinibが近日中に使用可能となることから本薬剤の位置づけについても検討していく必要がある。

診断に関しては、2007年に本研究班から診断基準案が提唱されたが、その項目の一つとして示した血漿TPO濃度測定について企業と共同で迅速かつ大量の検体を同時測定できるTPO-CLEIAキットの作成に成功した。血漿TPO濃度測定と現在多数の施設で測定可能となってきた幼若血小板比率を組み込んだ新たな診断基準は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との鑑別は、末梢血を丁寧に観察することで、少なくともhigh-risk MDSは鑑別可能であると考えられ、本診断基準により侵襲的な骨髄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。また本診断基準は二次性ITPの鑑別においても有用である可能性が示されたが、骨髄検査推奨条件を含め、本診断基準の有用性に関しては多数例による更なる検討を続ける必要がある。

## E. 結論

ITPの疫学および治療状況に関する最近の動向を明らかにすることができた。また新たな参照ガイドを通して、治療の標準化を進めることができた。さらに新たな診断基準を提唱しその有用性を示した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1. 論文発表

- 1) 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 Jul;20(7):1589-1598.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Hato T, Shimada N, Kurata Y, Kuwana M, Fujimura K, Kashiwagi H, Takafuta T, Murata M, Tomiyama Y: Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Adv.* 4(8):1648-1655, 2020.
  - 5) Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, Murata M, Tomiyama Y; Committee for the Revision of “Reference Guide for Management of adult ITP” Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour and Welfare Science Research Grants. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol.* 2020 111:329-351, 2020
  - 6) Nishiura N, Kashiwagi H, Akuta K, Hayashi S, Kato H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Reevaluation of platelet function in chronic immune thrombocytopenia: impacts of platelet size, platelet-associated anti- $\alpha$  IIb $\beta$ 3 antibodies and thrombopoietin receptor agonists. *Br J Haematol.* 189(4):760-771, 2020.
  - 7) Akuta K, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Nishiura N, Banno F, Kokame K, Kato H, Kanakura Y, Miyata T, Tomiyama Y. Knock-in mice bearing constitutively active  $\alpha$  IIb(R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction. *J Thromb Haemost.* 18:497-509, 2020
  - 8) Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, Nagafuji K, Usuki K, Uoshima N, Fujisaki T, Kosugi H, Matsumura I, Sasaki K, Kizaki M, Sawa M, Hidaka M, Kobayashi N, Ichikawa S, Yonemura Y, Enokitani K, Matsuda A, Ozawa K, Mitani K, Lee JW, Nakao S. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/III, multicentre, open-label study. *Br J Haematol.* 192(1):190-199, 2020.
  - 9) Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, Ghanima W, Arnold DM, Tomiyama Y, Santoro C, Michel M, Laborde S, Lovrencic B, Hou M, Bailey T, Taylor-Stokes G, Haenig J, Bussel JB. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey(I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol.* *Am J Hematol.* 96(2)199-207, 2021
  - 10) Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D,

- Ghanima W, Arnold DM, Tomiyama Y, Santoro C, Michel M, Laborde S, Lovrencic B, Hou M, Bailey T, Taylor-Stokes G, Haenig J, Bussel JB. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): patient and physician perceptions of diagnosis, signs and symptoms, and treatment. *Am J Hematol.* 96(2):188-198, 2021
- 11) Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, Nagafuji K, Usuki K, Uoshima N, Fujisaki T, Kosugi H, Matsumura I, Sasaki K, Kizaki M, Sawa M, Hidaka M, Kobayashi N, Ichikawa S, Yonemura Y, Enokitani K, Matsuda A, Ozawa K, Mitani K, Lee JW, Nakao S. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/III, multicentre, open-label study. *Br J Haematol.* 192(1):190-199, 2020.
- 12) Vishnu P, Duncan J, Connell N, Cooper N, Lim W, Rodeghiero F, Tomiyama Y, Grace RF, Bakchoul T, Arnold DM; Platelet Immunology Scientific and Standardization Committee. International Survey on Helicobacter Pylori Testing in Patients with Immune Thrombocytopenia: Communication of the Platelet Immunology Scientific and Standardization Committee. *J Thromb Haemost.* 19(1):287-296, 2020.
- 13) Sakai K, Kuwana M, Tanaka H, Hosomichi K, Hasegawa J, Uyama H, Nishio K, Omae T, Hishizawa M, Matsui M, Iwato K, Okamoto A, Okuhiro K, Yamashita Y, Itoh M, Kumekawa H, Kurimoto M, Kawano N, Matsukawa T, Sano H, Oshiro K, Hayashi K, Ueda Y, Mushino T, Ogawa Y, Yajima Y, Murata M, and Matsumoto M. HLA loci predisposing to immune TTP in Japanese: potential role of the shared ADAMTS13 peptide bound to different HLA-DR. *Blood* 135:2413-2419, 2020.
- 14) 加藤恒、柏木浩和. 免疫性（特発性）血小板減少症治療の動向と開発状況. *血液内科*84(3): 417-423, 2022
- 15) 柏木浩和. 免疫性血小板減少症. *救急医学*46: 189-194, 2022
- 16) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病. *内科*129; 645-648, 2022
- 17) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病. In 「専門医のための血液病学」鈴木隆浩、竹中克斗、池添隆之編. p. 302-304, 医学書院2022年3月
- 18) 柏木浩和. COVID-19ワクチンとITP. In 「Land-Mark in Thrombosis and Haemostasis」 p. 111-114, メディカルレビュー社2022年6月
- 19) 加藤恒、柏木浩和. 血小板の異常. In 「血液疾患のすべて」日本医

- 師会雑誌第151巻特別号 (1) p. 84-85, 2022年6月
- 20) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病. In「血液疾患最新の治療2023-2025」松村到、張替秀郎、神田善伸編. p207-209南江堂 2022年10月
- 21) 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
- 22) 柏木浩和 血小板減少症 medicina 58(13); 2158-2162, 2021
- 23) 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発行. pp425-429.
- 24) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 日常診療に活かす, 診療ガイドラインUP-TO-DATE 2020-2021 (門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹), メディカルレビュー社, 大阪, 2020, pp496-50
- 25) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 生命の科学 71:460-461, 2020
- 26) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 血液内科 81:400-403, 2020
- 27) 富山佳昭. 特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病(ITP)治療の最前線. 日本内科学会誌109: 2393-2399, 2020
- 28) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の病態と治療. 日本内科学会誌109:1347-1354, 2020
- 29) 柏木浩和. 成人ITP治療のガイド. 日本臨牀 61巻 第9号 (2020年9月発行) 別刷 pp319-324

## 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) **25th Congress of European Hematology Association** (2020. 6. 11-21, virtual congress)

Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Provan D. Higher Symptom Burden in Patients with Immune Thrombocytopenia Experiencing Fatigue: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISH). (発表日 6. 12) (ポスター発表)

3) **25th Congress of European Hematology Association** (2020. 6. 11-21, virtual congress)

Cooper N, Ghanima W, Kruse A, Kruse

C, Tomiyama Y, Provan D, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Bussel JB. A Patient's Perspective on Impact of Immune

Thrombocytopenia on Emotional Wellbeing: ITP World Impact Survey (I-WISH). (発表日6.12) (ポスター発表)

4) **The American Society of Hematology 62nd Annual Meeting**

(2020.12.5-8, SanDiego)

Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Provan D. Higher Symptom Burden in Patients with Immune

Thrombocytopenia Experiencing Fatigue: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISH). (発表日12.7) (ポスター発表)

5) **The American Society of Hematology 62nd Annual Meeting**

(2020.12.5-8, SanDiego) Ghanima W,

Bussel JB, Provan D, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Cooper N. Patients' Reported Perceptions on Satisfaction with Immune

Thrombocytopenia Treatments: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISH). (発表日12.5) (ポスター発表)

6) **The American Society of**

**Hematology 62nd Annual Meeting**

(2020.12.5-8, SanDiego) Cooper N, Ghanima W, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Provan D, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Bussel JB. A Patient's Perspective on Impact of Immune

Thrombocytopenia on Emotional Wellbeing: ITP World Impact Survey (I-WISH). (発表日12.6) (ポスター発表)

7) **日本血栓止血学会第17回SSCシンポジウム** (保田知生会長. 東京、2023年2月18日) 柏木浩和. 新たな成人ITP診断基準. (口演)

8) **第84回日本血液学会学術集会** (赤司浩一会長. 福岡. 2022年10月16日) 柏木浩和. 新たな成人 ITP 診断基準案とその検証. (口演)

9) **第84回日本血液学会学術集会** (赤司浩一会長. 福岡、2022年10月15日) Nakata K, Akuta K, Koike M, Kato H, Tomiyama Y, Kashiwagi H. Non-activating  $\beta 3$ (R734C) mutation develops macrothrombocytopenia in human and mouse (口演)

10) **第84回日本血液学会学術集会** (赤司浩一会長. 福岡、2022年10月15日) Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka M, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage by ADAMTS13 causes acquired von Willebrand syndrome in essential thrombocytopenia. (ポスター発表)



- 一)
- 11) **第44回日本血栓止血学会学術集会**  
 (堀内久徳会長、仙台、2022年6月23日) 柏木浩和. ITPの治療と最近のトピックス. (ランチョンセミナー)
- 12) **第44回日本血栓止血学会学術集会**  
 (堀内久徳会長、仙台、2022年6月24日) 小池翠、加藤恒、中田継一、保仙直毅、柏木浩和. 硝子体出血の止血管理が困難であったGlanzmann血小板無力症の一例. (口演)
- 13) **第44回日本血栓止血学会学術集会**  
 (堀内久徳会長、仙台、2022年6月25日) 芥田敬吾、福島健太郎、中田継一、林悟、堤一仁、日野彬央、戸田淳、草壁信輔、上田智朗、藤田二郎、加藤恒、横田貴史、富山佳昭、保仙直毅、柏木浩和. 同種造血幹細胞移植後ITPの診断における網状血小板比率、抗血小板自己抗体測定の意義. (口演)
- 14) **第81回日本公衆衛生学会総会**, (甲府、2022年10月8日) 島田直樹. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の性・年齢別頻度分布の推計.
- 15) **第87回日本健康学会総会** (東京 2022年11月3日) 島田直樹, 村田満, 羽藤高明. 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 — 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) の性・年齢別頻度分布の推計 —
- 16) **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オンデマンド配信)  
 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
- 17) **第43回日本血栓止血学会学術集会**  
 (2021. 5. 28-31、virtual congress、浅田祐士郎) 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. (発表日5. 29) (口頭発表)
- 18) **第43回日本血栓止血学会学術集会**  
 (2021. 5. 28-31、virtual congress、浅田祐士郎) 柏木浩和. 教育講演「ITPの病態、診断と治療」. 2021. 5. 28-31 (オンデマンド配信)
- 19) **第85回日本健康学会総会**, 2020年12月5日 (東京) 島田直樹, 太田晶子. 臨床調査個人票を用いた難病疫学研究の現状と課題.
- 20) **第68回日本輸血・細胞治療学会総会** (2020. 5. 29, 紙上開催, 紀野修一) 富山佳昭. ガイドラインの「科学的根拠」に関する考察. (紙上発表, シンポジウム・ワークショップ パネル (指名))
- 21) **第68回日本輸血・細胞治療学会総会** (2020. 5. 29, 紙上開催, 紀野修一) 柏木浩和, 富山佳昭. ITPと血小板輸血. (紙上発表, シンポジウム・ワークショップ パネル (指名))
- 22) **第68回日本輸血・細胞治療学会総会** (2020. 5. 29, 紙上開催, 紀野修一) 細川美香, 柏木浩和, 中山小太郎純友, 櫻木美基子, 中尾まゆみ, 森川珠世, 清川知子, 青地 寛, 永峰啓丞, 柴山浩彦, 富山佳昭. Daratumumabの輸血干渉に対する新たな解消法、大阪法 (0.01M DTT処理)、の精度管理及び臨床検体を用いての検討. (紙上発表, 一

般)

23) **第42回日本血栓止血学会学術集会**

(2020. 7. 1-31, 紙上開催・オンデマンド, 富山佳昭) 芥田敬吾, 柏木浩和, 西浦伸子, 加藤恒, 保仙直毅, 金倉譲, 富山佳昭. 新規のインテグリン  $\alpha$  IIb  $\beta$  3非活性化変異  $\beta$  3(R734C)を認めた一家系. (口頭発表 (一般))

24) **第12回日本血液疾患免疫療法学会学術集会** (2020. 9. 12, 千里ライフサイエンスセンター, 大阪, 岡 芳弘) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) : 病態から治療まで. (発表日 9. 12) (シンポジウム・ワークショップ パネル (指名))

25) **2020年度日本内科学会生涯教育講演会** (2020. 11. 8. 札幌市民ホール, 札幌, 豊嶋崇徳) Cセクション 富山佳昭. 血小板減少症の診断と治療, (公開講演・セミナー・チュートリアル・講

習・講義等, 教育講演 (招請))

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 (オンデマンド配信)
- 2) **厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班主催：市民公開講座**—特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) をめぐる最近の話題～研究班の成果を解りやすく解説. 2021. 3. 7 (Web)

H. **知的財産権の出現・登録状況**

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## ITP 治療参照ガイド改訂と診断基準の作成

研究分担者： 柏木浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部(令和 3-4 年度)

研究分担者： 富山佳昭 大阪大学医学部附属病院 輸血部(令和 2 年度)

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(令和 3-4 年度)

### 研究要旨

抗血小板自己抗体により血小板減少をきたす ITP においては、ITP の正しい診断のもとに適切な治療により出血イベントを予防することが重要である。しかし、現在に至るまで ITP 診断の特異的診断検査はなく除外診断が中心であり、2007 年に診断特異性を高めることを目的に発表された「成人成人 ITP 診断基準 (案)」も一部検査法の普及が進んでいない。これら ITP 診断における課題をふまえ、一般臨床での測定が可能になりつつある血漿トロンボポエチン濃度、網状血小板比率の測定を中心とする新たな ITP 診断基準を作成した。ITP 治療では、当研究班の「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」が広く一般に普及、活用されているが、副腎皮質ステロイドの使用法などの課題も残されている。また、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、これらを含む将来の治療ガイド改定に向けた検討を行った。

#### A. 研究目的

ITP は、血小板膜糖蛋白に対する抗血小板自己抗体により血小板減少をきたす疾患である。血小板減少により起こる重大な出血イベントを抑制するため、正確な診断に基づいた適切な治療が非常に重要である。

現在 ITP の診断は、除外診断を基本とする 1990 年診断基準、ITP 診断特異性を高めた 2007 年「成人 ITP 診断基準(案)」の二つを使用して行われている。血小板減少をきたす疾患は多数あり、ITP を積極的・特異的に診断できる検査法が求められているが、現在まで除外診断が中心のままである。2007 年「成人 ITP 診断基準 (案)」では、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診断特異性を向上させる検査として挙げられているが、現在これら検査の一般施設における普及は進んでおらず、本診断基準(案)が十分に活用されているとは言えない状況にある。しかし、近年検査機器の進歩により新たな自動血球測定器で幼若血小板比率の測定が可能となり、血漿トロンボポエチン濃度キットの開発も進み、一般臨床での利用に近づいている。そこで、これらを活用した新たな診断基準により、ITP 臨床の場における診断の改善に結び付けることを目標とする。

また ITP 治療においては、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、主に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使用推奨を行い、一般臨床の場での活用が広がっている。しかし、ファーストライン治療における副腎皮質ステロイド剤の減療法、投与期間、またプレドニゾン内服投与とメチルプレドニゾン大量療法の優劣、選択に関するエビデンスは乏しいままである。また、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 症例に対する治療も大きな課題として残っている。現在、ITP 既存治療薬とは異なる作用機序を持つ新規 ITP 治療薬開発も活発に行われおり、将来の ITP 治療の参照ガイドアップデートに向けた検討も必要である。

## B. 研究方法

ITP 診断基準の作成に向けて、既存の検査項目について課題を検討し、一般臨床での活用を目指した診断フローチャート案を作成した。作成したフローチャートについて、血小板減少症例で測定した血漿トロンボポエチン濃度、網状血小板比率に関する既存データを用いた診断感度、特異度の検証を行うとともに、骨髄検査の必要性など補助的な診断項目についての検討を行った。

ITP 治療薬に関しては、新規治療薬の臨床試験に関する最新の情報の収集、エビデンスの収集を行い、今後の ITP 治療の参照ガイド改定に向けた検討を行っ

た。

## C. 研究結果

### ITP 診断基準改定に向けた検討

2007 年発表の「成人 ITP 診断基準(案)」では、これまでの除外診断を中心とする診断基準からの改善を目指し、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を提唱している。これら検査は、診断特異性向上に有用であるが、現在まで一般施設での測定が困難で普及が進んでいないという課題があった。しかし、近年血漿トロンボポエチン濃度測定測定キットの開発が進み、近い将来の測定一般化が実現しつつあり、網状血小板比率も同様に一部の自動血球測定装置での測定が可能となった。そこで、これら血漿トロンボポエチン濃度、網状血小板比率を鑑別診断の中心に置いた診断基準案、フローチャートを作成した(図 1)。

血小板減少症の鑑別診断では、骨髄産生低下をきたす再生不良性貧血では血漿トロンボポエチン濃度が上昇することにより鑑別は容易である。一方で ITP の場合、典型例では血漿トロンボポエチン濃度は上昇せず、産生・破壊亢進による幼若血小板比率が上昇する。しかし、幼若血小板比率が上昇しない症例、血漿トロンボポエチン濃度が上昇する症例の報告もあり、これらは「ITP 疑い」として扱うこととした。血小板減少が主体となる低形成骨髄異形成性症候群の鑑別が問題となるが、骨髄異形成症候群の鑑別は骨髄検査の追加、末梢血白血球分

画の確認など補助的な検査の追加で行うこととした。作成した改定診断基準は、2022 年日本血液学会学術集会において発表し、日本血液学会誌「臨床血液」への論文投稿を行っている。

## ITP 治療の参照ガイド改定に向けた検討

当研究班より「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」を発表し、出血症状を主体とした血小板数を組み合わせた治療判断、セカンドライン治療の選択など広く一般臨床に受け入れられている。しかし、以下に上げる改善すべき課題が残されている。

ファーストライン治療におけるステロイド剤の投与方法・期間、セカンドライン治療間の薬剤選択、サードライン治療として示されている薬剤のエビデンス不足など課題が残されている。

### 1) ファーストライン治療

副腎皮質ステロイド剤の長期多量投与を避けるため「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」では、アメリカ血液学会の推奨同様に早期の減量が推奨されている。しかし、本邦では具体的な減療法、投与期間などに関するエビデンスは乏しく、長期間投与が行われている場合が多い。またプレドニゾン内服投与とメチルプレドニゾン大量療法の優劣、選択に関するエビデンスが必要とされている。

### 2) セカンドライン治療

TPO 受容体作動薬、リツキシマブ、脾摘を使用可能としているが、各症例に適

した治療を選択するためのエビデンスが不足している。また、不応/不耐用時の次治療選択に関するエビデンスも集積が必要である。また TPO 受容体作動薬として、今後アバトロンボパグの使用も可能となり、エルトロンボパグ・ロミプロスチムを含めた TPO 受容体作動薬間での選択も重要な課題となってくる。

### 3) サードライン治療

サードライン治療のエビデンスは十分ではないが、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。

また既存治療薬と異なる機序により血小板数の改善を得る新規 ITP 治療薬の開発も多数進行中であり、治療の参照ガイド改訂に向けた情報収集を行った。

## Fostamatinib

Syk 阻害によりマクロファージ Fc $\gamma$  受容体シグナル、B リンパ球 BCR シグナルを抑制し、マクロファージによる血小板貪食と B リンパ球による自己抗体産生が抑制される。2018 年より米国では ITP 治療薬としてすでに使用されており、本邦でも臨床試験 (FIT-1、FIT-2) で示された有効性により 2023 年使用可能見込みである。使用開始後の実臨床における継続的な情報収集により、将来の治療ガイド改定における Fostamatinib の位置づけについての検討が必要である。

## Sutimlimab

古典補体経路 C1s 阻害剤 Sutimlimab は、2019 年アメリカ血液学会における第 1 相試験結果が示すように平均血小板

数の速やかな改善が得られる新規治療薬である。本邦ではすでに寒冷凝集素症に対して使用されている。ITPに関する臨床試験の進捗、寒冷凝集素症に対する実臨床における使用時の有害事象など含めた情報の蓄積により将来の ITP 治療に向けた準備が必要である。

#### Rilzabrutinib

BTK 阻害剤 Rilzabrutinib は、B リンパ球、マクロファージへの作用で抗血小板自己抗体産生、Fc 受容体依存性貪食を抑制する ITP 治療薬である。2021 年国際血栓止血学会での第 I/II 相試験の報告以降、継続的に臨床試験の進捗が報告されている（New Engl J Med 2022;386:1421-）。2022 年アメリカ血液学会では、難治性 ITP 症例に Rilzabrutinib を使用した場合の効果予測について報告され、ITP 発症後の期間、TPO-RA とリツキシマブ治療歴の有無が効果と関連することが報告されている。すでに他の血液疾患において BTK 阻害剤は広く使用されており、ITP 治療薬としての使用が期待できる。

#### FcRn 阻害薬

FcRn の阻害により 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、血小板増加効果が期待される FcRn 阻害剤 efgartigimod は、重症筋無力症に対する治療薬としてすでに本邦で使用可能となっている。難治性 ITP 症例における効果は 2022 年アメリカ血液学会プレナリーセッションで第 3 相 ADVANCE IV 試験の結果が報告され、有効性ととも高い安全性が示されている。

#### D. 考察

本研究班より「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」が発表されたことでも示されているように、ITP 治療に関する進歩が得られているのに対し、ITP 診断は改善が十分に得られていない。

ITP の診断は他の疾患の除外が中心であり、ITP を積極的に診断する特異的検査はない。2007 年発表の ITP 診断基準案では、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を含めることによる ITP 診断の特異性改善を試みている。しかし、これら検査は現在まで一般施設での測定が普及しておらず、臨床の現場では他疾患の除外が中心となったままである。最近使用可能となりつつある、自動血球計測器での幼若血小板比率測定と血漿トロンボポエチン濃度測定を活用した血小板減少症の診断フローチャートは、再生不良性貧血との鑑別が容易となり、ITP 診断の改善に大きく貢献すると考える。しかし、骨髄異形成症候群など血小板減少をきたすその他疾患の除外は難しい場合もあり、ITP 特異的診断を可能とする検査法開発が望まれる。

ITP 治療では、副腎皮質ステロイドの使用法、セカンドライン治療抵抗性症例への対応など、まだ改善を要する点がある。さらに 2023 年 Syk 阻害剤 Fostamatinib の使用が本邦で可能となり、他にも BTK 阻害剤、FcRn 阻害剤、古典補体経路 C1s 阻害など既存治療とは

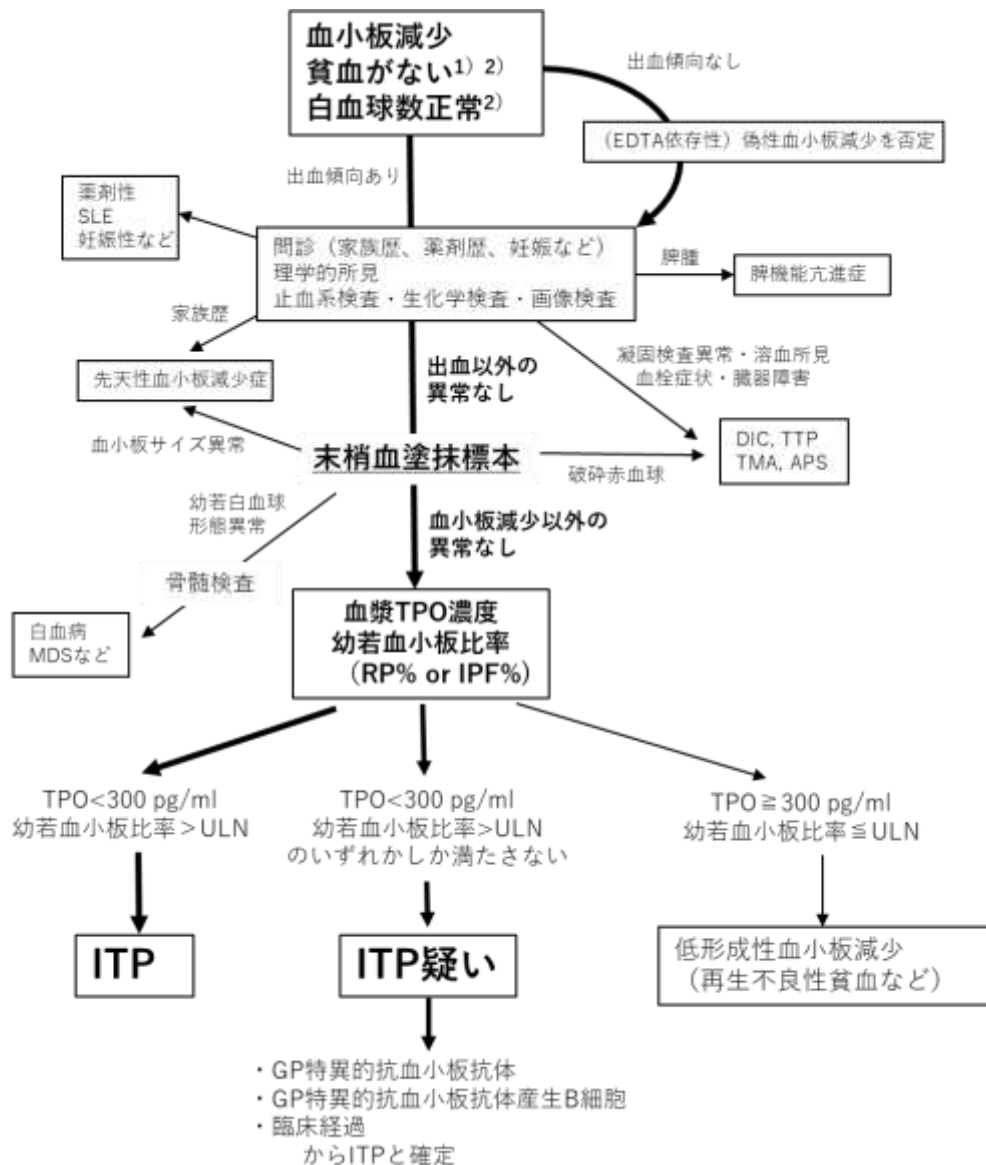
作用機序が全く異なる新規治療薬開発が進んでいる。これらにより ITP 治療の大きな改善が期待され、将来の治療の参照ガイド改訂に向け継続的な情報収集、評価が必要である。

つある幼若血小板測定、血漿トロンボポエチン濃度測定を用いた新たな ITP 診断基準を作成した。広く一般で活用可能な診断基準であり、ITP 診断改善に大きく貢献するものである。ITP 新規治療薬の開発も活発に行われており、今後の ITP 診療の進歩が期待される。

### E. 結論

実臨床における使用が可能になりつ

図 1. ITP 診断フローチャート



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 30) Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amano I, Tomiyaama 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 Jul;20(7):1589-1598.
- 31) Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, Kashiwagi H, Tomiyaama Y, Kuwana M. Development of an Automated Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Measuring Thrombopoietin in Human Plasma. Diagnostics (Basel). 2022 Jan 26;12(2):313.
- 32) 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, Tomiyaama 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.
- 33) Hato T, Shimada N, Kurata Y, Kuwana M, Fujimura K, Kashiwagi H, Takafuta T, Murata M, Tomiyaama Y: Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. Blood Adv. 4(8):1648-1655, 2020.
- 34) Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, Murata M, Tomiyaama Y; Committee for the Revision of “Reference Guide for Management of adult ITP” Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour and Welfare Science Research Grants. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. Int J Hematol. 2020 111:329-351, 2020
- 35) Nishiura N, Kashiwagi H, Akuta K, Hayashi S, Kato H, Kanakura Y, Tomiyaama Y. Reevaluation of platelet function in chronic immune thrombocytopenia: impacts of platelet size, platelet-associated anti- $\alpha$  IIb  $\beta$  3 antibodies and thrombopoietin



- receptor agonists. *Br J Haematol.* 189(4):760-771, 2020.
- 36) Akuta K, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Nishiura N, Banno F, Kokame K, Kato H, Kanakura Y, Miyata T, Tomiyama Y. Knock-in mice bearing constitutively active  $\alpha$  IIb(R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction. *J Thromb Haemost.* 18:497-509, 2020
- 37) Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, Nagafuji K, Usuki K, Uoshima N, Fujisaki T, Kosugi H, Matsumura I, Sasaki K, Kizaki M, Sawa M, Hidaka M, Kobayashi N, Ichikawa S, Yonemura Y, Enokitani K, Matsuda A, Ozawa K, Mitani K, Lee JW, Nakao S. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/III, multicentre, open-label study. *Br J Haematol.* 192(1):190-199, 2020.
- 38) Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, Ghanima W, Arnold DM, Tomiyama Y, Santoro C, Michel M, Laborde S, Lovrencic B, Hou M, Bailey T, Taylor-Stokes G, Haenig J, Bussel JB. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol.* 96(2):199-207, 2021
- 39) Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, Ghanima W, Arnold DM, Tomiyama Y, Santoro C, Michel M, Laborde S, Lovrencic B, Hou M, Bailey T, Taylor-Stokes G, Haenig J, Bussel JB. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): patient and physician perceptions of diagnosis, signs and symptoms, and treatment. *Am J Hematol.* 96(2):188-198, 2021
- 40) Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, Nagafuji K, Usuki K, Uoshima N, Fujisaki T, Kosugi H, Matsumura I, Sasaki K, Kizaki M, Sawa M, Hidaka M, Kobayashi N, Ichikawa S, Yonemura Y, Enokitani K, Matsuda A, Ozawa K, Mitani K, Lee JW, Nakao S. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/III, multicentre, open-label study. *Br J Haematol.* 192(1):190-199, 2020.
- 41) Vishnu P, Duncan J, Connell N, Cooper N, Lim W, Rodeghiero F, Tomiyama Y, Grace RF, Bakchoul T, Arnold DM; Platelet Immunology Scientific and

- Standardization Committee.  
International Survey on  
Helicobacter Pylori Testing in  
Patients with Immune  
Thrombocytopenia: Communication  
of the Platelet Immunology  
Scientific and Standardization  
Committee. *J Thromb Haemost.*  
19(1):287-296, 2020.
- 42) 加藤恒、柏木浩和. 免疫性  
(特発性) 血小板減少症治療の動  
向と開発状況. *血液内科* 84(3):  
417-423, 2022
- 43) 柏木浩和. 免疫性血小板減少  
症. *救急医学* 46: 189-194, 2022
- 44) 柏木浩和. 特発性血小板減少  
性紫斑病. *内科* 129; 645-648,  
2022
- 45) 柏木浩和. 特発性血小板減少  
性紫斑病. In「専門医のための血  
液病学」鈴木隆浩、竹中克斗、池  
添隆之編. p. 302-304, 医学書院  
2022年3月
- 46) 柏木浩和. COVID-19 ワクチン  
とITP. In「Land-Mark in  
Thrombosis and Haemostasis」p.  
111-114, メディカルレビュー社  
2022年6月
- 47) 加藤恒、柏木浩和. 血小板の  
異常. In「血液疾患のすべて」日  
本医師会雑誌第151巻特別号(1)  
p. 84-85, 2022年6月
- 48) 柏木浩和. 特発性血小板減少  
性紫斑病. In「血液疾患最新の治  
療2023-2025」松村到、張替秀郎、  
神田善伸編. p207-209 南江堂 2022  
年10月
- 49) 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
- 50) 柏木浩和 血小板減少症  
*medicina* 58(13); 2158-2162,  
2021
- 51) 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  
発行. pp425-429.
- 52) 富山佳昭. 特発性血小板減少性  
紫斑病 日常診療に活かす, 診療ガイ  
ドラインUP-TO-DATE 2020-2021 (門  
脇 孝, 小室一成, 宮地良樹), メデ  
ィカルレビュー社, 大阪, 2020,  
pp496-50
- 53) 富山佳昭. 特発性血小板減少  
性紫斑病. *生命の科学* 71:460-  
461, 2020
- 54) 富山佳昭. 特発性血小板減少  
性紫斑病. *血液内科* 81:400-403,  
2020
- 55) 富山佳昭. 特発性(免疫性)  
血小板減少性紫斑病(ITP)治療の  
最前線. *日本内科学会誌* 109:  
2393-2399, 2020
- 56) 柏木浩和. 特発性血小板減少  
性紫斑病(ITP)の病態と治療. *日本  
内科学会誌* 109:1347-1354, 2020
- 57) 柏木浩和. 成人ITP治療のガ  
イド. *日本臨牀* 61巻 第9号  
(2020年9月発行) 別刷 pp319-324

## 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) **25th Congress of European Hematology Association** (2020.6.11-21, virtual congress)

Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Provan D. Higher Symptom Burden in Patients with Immune

Thrombocytopenia Experiencing Fatigue: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISH). (発表日 6.12) (ポスター発表)

3) **25th Congress of European Hematology Association** (2020.6.11-21, virtual congress)

Cooper N, Ghanima W, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Provan D, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Bussel JB. A Patient's Perspective on Impact of Immune

Thrombocytopenia on Emotional Wellbeing: ITP World Impact Survey (I-WISH). (発表日 6.12) (ポスター発表)

4) **The American Society of Hematology 62nd Annual Meeting** (2020.12.5-8, SanDiego)

Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Provan D. Higher Symptom Burden in Patients with Immune

Thrombocytopenia Experiencing Fatigue: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISH). (発表日 12.7) (ポスター発表)

5) **The American Society of Hematology 62nd Annual Meeting**

(2020.12.5-8, SanDiego) Ghanima W, Bussel JB, Provan D, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Cooper N. Patients' Reported Perceptions on Satisfaction with Immune

Thrombocytopenia Treatments: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISH). (発表日 12.5) (ポスター発表)

6) **The American Society of Hematology 62nd Annual Meeting**

(2020.12.5-8, SanDiego) Cooper N, Ghanima W, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Provan D, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M,

Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Bussel JB. A Patient's Perspective on Impact of Immune

Thrombocytopenia on Emotional Wellbeing: ITP World Impact Survey (I-WISH). (発表日 12.6) (ポスター発表)

7) **日本血栓止血学会第17回SSCシンポジウム** (保田知生会長. 東京、2023年2月18日) 柏木浩和. 新たな成人ITP診断基準. (口演)

8) **第84回日本血液学会学術集会** (赤司浩一会長. 福岡. 2022年10月16日) 柏木浩和. 新たな成人ITP診断基準案とその検証. (口演)

9) **第84回日本血液学会学術集会** (赤司浩一会長. 福岡、2022年10月15日) Nakata K, Akuta K, Koike M, Kato H, Tomiyama Y, Kashiwagi H. Non-activating  $\beta 3$ (R734C) mutation develops macrothrombocytopenia in human and mouse (口演)

10) **第84回日本血液学会学術集会** (赤司浩一会長. 福岡、2022年10月15日) Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka M, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage by ADAMTS13 causes acquired von Willebrand syndrome in essential thrombocytopenia. (ポスター)

11) **第44回日本血栓止血学会学術集会** (堀内久徳会長、仙台、2022年6月23日) 柏木浩和. ITPの治療と最近のトピックス. (ランチョンセミナー)

12) **第44回日本血栓止血学会学術集会** (堀内久徳会長、仙台、2022年6月24日) 小池翠、加藤恒、中田継一、保仙直毅、柏木浩和. 硝子体出血の止血管理が困難であったGlanzmann血小板無力症の一例. (口演)

13) **第44回日本血栓止血学会学術集会** (堀内久徳会長、仙台、2022年6月25日) 芥田敬吾、福島健太郎、中田継一、林悟、堤一仁、日野彬央、戸田淳、草壁信輔、上田智朗、藤田二郎、加藤恒、横田貴史、富山佳昭、保仙直毅、柏木浩和. 同種造血幹細胞移植後ITPの診断における網状血小板比率、抗血小板自己抗体測定の意義. (口演)

14) **第81回日本公衆衛生学会総会**, (甲府、2022年10月8日) 島田直樹. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の性・年齢別頻度分布の推計.

15) **第87回日本健康学会総会** (東京2022年11月3日) 島田直樹, 村田満, 羽藤高明. 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 - 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) の性・年齢別頻度分布の推計 -

16) **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 オンデマンド配信) 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

17) **第43回日本血栓止血学会学術集会** (2021.5.28-31、virtual congress、浅田祐士郎) 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. (発表日 5.29) (口頭発表)

18) **第 43 回日本血栓止血学会学術集会**

(2021. 5. 28-31、virtual congress、浅田祐士郎) 柏木浩和. 教育講演「ITP の病態、診断と治療」. 2021. 5. 28-31 (オンデマンド配信)

19) **第 85 回日本健康学会総会**, 2020 年 12 月 5 日 (東京) 島田直樹, 太田晶子. 臨床調査個人票を用いた難病疫学研究の現状と課題.

20) **第 68 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2020. 5. 29, 紙上開催, 紀野修一) 富山佳昭. ガイドラインの「科学的根拠」に関する考察. (紙上発表, シンポジウム・ワークショップ パネル (指名))

21) **第 68 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2020. 5. 29, 紙上開催, 紀野修一) 柏木浩和, 富山佳昭. ITP と血小板輸血. (紙上発表, シンポジウム・ワークショップ パネル (指名))

22) **第 68 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2020. 5. 29, 紙上開催, 紀野修一) 細川美香, 柏木浩和, 中山小太郎純友, 櫻木美基子, 中尾まゆみ, 森川珠世, 清川知子, 青地 寛, 永峰啓丞, 柴山浩彦, 富山佳昭. Daratumumab の輸血干渉に対する新たな解消法、大阪法 (0.01M DTT 処理)、の精度管理及び臨床検体を用いての検討. (紙上発表, 一般)

23) **第 42 回日本血栓止血学会学術集会** (2020. 7. 1-31, 紙上開催・オンデマンド, 富山佳昭) 芥田敬吾, 柏木浩和,

西浦伸子, 加藤恒, 保仙直毅, 金倉譲, 富山佳昭. 新規のインテグリン

$\alpha$  IIb  $\beta$  3 非活性化変異  $\beta$  3 (R734C) を認めた一家系. (口頭発表 (一般))

24) **第 12 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会** (2020. 9. 12, 千里ライフサイエンスセンター, 大阪, 岡 芳弘) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) : 病態から治療まで. (発表日 9. 12) (シンポジウム・ワークショップ パネル (指名))

25) **2020 年度日本内科学会生涯教育講演会** (2020. 11. 8. 札幌市民ホール, 札幌, 豊嶋崇徳) C セクション 富山佳昭. 血小板減少症の診断と治療, (公開講演・セミナー・チュートリアル・講習・講義等, 教育講演 (招請))

### 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 (オンデマンド配信)

2) **厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班主催：市民公開講座**—特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) をめぐる最近の話題～研究班の成果を解りやすく解説. 2021. 3. 7 (Web)

### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

**臨床調査個人票集計によるITPの全国疫学調査**  
**ITP診断における骨髄検査の位置付けに関する検討**

研究分担者：村田 満 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授  
島田直樹 国際医療福祉大学基礎医学研究センター 教授  
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  
佐藤泰憲 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

**研究要旨**

新たな指定難病患者データベースを用いて、我が国の特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の最新の疫学像として、患者数（受給者数）、新規受給者の男女比、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、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにした。新たな指定難病患者データベースの入力率は約60%で従前の旧データベースと大きな違いはなく、全国規模の疫学像を把握できる有用なデータベースと考えられた。また、このデータベースを利用する上での注意点について検討した（2020年度）。

ITP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ことが重要である。我が国では骨髄穿刺が頻繁に行われており、また、診断基準においても一定の条件下では骨髄検査が求められている。しかしながら骨髄穿刺を推奨する条件については、現状、科学的根拠は乏しいと言わざるを得ない。研究班では、単施設における多数の骨髄検査を後方視的に解析し、検査依頼時にITPが疑われたものの骨髄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高値などが高頻度に認められることを報告した。そして最終年度である2022年度において、研究班としてITP診断基準の改定に向けて取り組む中、統計学的根拠に基づいた骨髄穿刺推奨条件を検討した。具体的には現行の診断基準で骨髄検査を求める基準として記載されている白血球数、MCV、好中球%、リンパ球%、について後方視的に検証した。統計学的解析により、骨髄穿刺を推奨するこれらの値のカットオフ値を再検討したところ、骨髄検査を推奨する新条件は、現行診断基準における条件と比較的近いものの、異なる結果となった。さらに新条件で骨髄穿刺を省略した場合のメリット、デメリットについて検討した（2021, 2022年度）。

**A. 研究目的**

2020年度では、2015年1月の難病法施行の制度変更に伴い、国が構築した新たな指定難病患者データベースを利用して、特発性血小板減少性紫斑病

（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した。

また、2021年度、2022年度には、診断基準の検討として、現在 ITP の診断に骨髄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髄検査が求められているが、ITP 診断における骨髄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、欧米では骨髄検査を省略することも多い。そこで研究班として ITP 診断基準の改定に向けて取り組む中、統計学的根拠に基づいた骨髄穿刺推奨条件を検討した。

## B. 研究方法

疫学調査資料として、2015年～2017年の ITP の臨床調査個人票（2020年10月1日現在入力済みデータ）を用いた。臨床調査個人票データの利用は、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より厚生労働省にデータ提供の依頼申し出を行い、承認を得た。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した。各年の受給者数（患者数）を確認した上で、年次ごとに新規受給者の年齢・発症年齢、発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況について分析した。

また、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

われた全ての骨髄検査を後方視的に解析した。骨髄検査依頼時に、臨床診断として ITP が記載されている症例および血小板減少等のため ITP の可能性ある症例、合計 266 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）診断における骨髄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

## C. 研究結果

新たな指定難病患者データベースを用いて、我が国の ITP の最新の疫学像として、患者数（受給者数）、新規受給者の男女比、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、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにした。

骨髄検査の意義の検討においては、骨髄検査依頼時に ITP 疑いと記載とされたものは 152 件、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 114 件、合計 266 件を対象とした。骨髄検査により診断が ITP 以外に変更された症例は 266 例中、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群を合わせて骨髄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。骨髄検査後にITPの診断が確定した症例の95%が分布する検査値をカットオフ値とすると、それらを外れる値は、白血球数 $\leq 3,000$  または  $>11,000/\mu\text{L}$ 、MCV $\geq 102$ 、好中球 $\leq 30\%$ 、リンパ球 $\geq 55\%$ となり、現状の骨髄検査推奨値と近いものの若干異なる値となった。これら4基準のうち「1つ以上に該当する場合には骨髄穿刺を推奨する」とした場合、骨髄検査実施の非ITP診断に対する効果は、感度36.8%、特異度84.1%、陽性的中率31.1%、陰性的中率87.2%となった。

#### D. 考案

新たな指定難病患者データベースの入力率は約60%で従前の旧データベースと大きな違いはなく、全国規模の疫学像を把握できる有用なデータベースと考えられた。また、このデータベースを利用する上での注意点について検討した。

骨髄検査に関する検討については、本検討結果に基づく骨髄検査を推奨する新たな条件は、現行診断基準におけ

る条件と若干異なるものとなった。新しい骨髄検査推奨基準に則ればITP患者の8割以上で骨髄検査が省略できる一方、骨髄検査を省略した場合は10%以上の確率でITP以外の疾患を見逃す可能性があり、さらなる検討が必要である。

#### E. 結論

2017年以降の指定難病患者データベースでは、個人票の書式変更およびOCR入力への導入など大きな変更がなされている。今後も2017年以降のデータベースによる検討を継続することが重要と考える。

骨髄検査の検討については、今回の結果を踏まえ、性別や年齢別の条件設定や、スコアリングの可能性の検討、そして他のマーカーを用いた検討が必要と考えられる。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし



## 成人免疫性血小板減少症（ITP）の診断基準の策定と二次性 ITP における検証

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

### 研究要旨

特発性血小板減少性紫斑病の診断には、いまだ血小板減少をきたす他疾患の除外に主眼を置いた基準が用いられている。平成 16 年度に本研究班が免疫性血小板減少症（ITP）に感度または特異度の高い臨床検査を組み合わせた診断基準案を提唱したが、含まれる項目の多くが保険診療下で測定できないために普及しなかった。そのため、全自動検査システムで短時間に大量の検体測定が可能な化学発光試薬として血漿トロンボポエチン（TPO）の測定系を構築し、ITP と再生不良性貧血を明確に区別できることを示した。その上で、サブグループとして再現性・汎用性の高い TPO と網状血小板比率（RP%）を含む幼若血小板比率を用いた新たな成人 ITP の診断基準案を作成した。さらに、血小板減少を伴った全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象として、本基準案の診断フローチャートは二次性 ITP においても病態鑑別に役立つ可能性が示した。

#### A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病の診断には今なお 1990 年に厚生省研究班により作成された診断基準が用いられている。この基準では、出血症状と血小板減少症があり骨髓検査で巨核球の減少や他系統に異型性がなく、血小板減少をきたしうる他疾患の除外が診断根拠となる。本研究班では平成 16 年度に多施設前向き研究を実施し、特発性血小板減少性紫斑病に感度、特異度の高い血小板関連抗 GPIIb/IIIa 抗体、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞、網状血小板比率（RP%）、トロンボポエチン

（TPO）を組み合わせ特発性血小板減少性紫斑病を診断する診断基準案を作成した。本基準では侵襲性の低い血液検査のみで迅速に結果が得られ、感度 93%、特異度 75%と良好な結果を示したが、項目に含まれる検査は標準化されていない上に保険診療で測定できない

ため一般診療で普及していない。そこで、TPO 測定法を体外診断薬として製造承認を得ることを目指し、全自動検査システムで短時間に大量の検体測定が可能な化学発光試薬として測定系の構築を目指してきた。その上で検査項目の中で再現性・汎用性の高い臨床検査法が開発された血漿 TPO および RP% を含む幼若血小板比率を用いた新たな成人免疫性血小板減少症（ITP）の診断基準案の策定を目指している。また、新しい診断基準案の普及にあたって、二次性 ITP の代表的疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）において新たな診断基準案の血小板減少症の病態鑑別における有用性も検討した。

#### B. 研究方法

##### 1) 対象

TPO 測定系の構築には ITP 患者血漿 312 例、再生不良性貧血患者血漿 9 例

体、骨髓異形成症候群血漿 38 例健常人血漿 100 検体を用いた。患者検体は本研究班で平成 18-24 年に実施した診断基準策定研究で収集したものをを使用した。健常人ボランティア検体は国外ベンダーより購入した。

また、本研究班で 2009 年度から 2012 年度に実施した研究のために収集、保存した血小板減少（10 万/ $\mu\text{L}$  以下）を伴う SLE 患者連続 41 例の臨床情報も診断基準案の有用性の検討に用いた。これら症例では、担当医が 6 ヶ月後に臨床経過を踏まえて後ろ向きに臨床診断を行った。

## 2) TPO 測定

化学発光試薬（CLEIA）測定系の構築のため、昨年度に作成したマウス抗ヒト TPO モノクローナル抗体クローン TN1 結合磁性粒子、horshradish peroxidase（HRP）標識抗ヒト TPO モノクローナル抗体一本鎖 IgG-Fab' を用いた。また、校正用基準物質として、新たに作成したリコンビナントヒト TPO（rTPO）を用いた。抗 TPO モノクローナル抗体結合磁性粒子（110  $\mu\text{L}$ ）、HRP 標識抗 TPO モノクローナル抗体 Fab'（100  $\mu\text{L}$ ）と検体（血清または血漿 40  $\mu\text{L}$ ）を液相で 37°C、10 分反応後に磁石により免疫複合体を固定することで未反応物を除去、洗浄した。発光基質（100  $\mu\text{L}$ ）を添加して 37°C、2.7 分反応後に蛍光カウントを測定した。すべての過程を全自動診療検査システム STACIA®（LSI メディエンス）で行い、19 分で結果が得られた。蛍光カウントは rTPO キャリブレーション

（0、17.5、70、280、700 pg/mL）を用いて標準化した。健常人および ITP 検体の平均値+2SD または 3SD 値を算出し、暫定的なカットオフ値とした。なお、同時に市販キット（R&D 社）でも TPO 測定を行い、結果を比較した。なお、これまでの検討から R&D 社キットから本測定系への変換係数は 4.286 と設定した。

## 3) 評価項目

データベースにはベースラインで収集された以下の情報が含まれていた：偽性血小板減少症検査、末梢血検査（血算、塗抹）、生化学検査（間接ビリルビン、フェリチン、ハプトグロビンなど）、凝固機能検査（APTT、PT、D-dimer、FDP）、抗リン脂質抗体（IgG 抗カルジオリピン体、ループス抗凝固因子）、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞（ELISPOT 法）、RP%（フローサイトメトリー）、血漿 TPO 濃度（R&D システムキット）、抗 TPO 受容体抗体、ADAMTS13 活性、ADAMTS13 インヒビター。

### （倫理面に対する配慮）

本研究ではヒト検体を使用することから学内倫理委員会で承認済みである（慶應義塾大学）。今回の検体使用に当たってはオプトアウトを行った。

## C. 研究結果

ITP 患者 312 例での TPO 濃度は 11.7  $\pm$  27.0 pg/mL、再生不良性貧血患者 9 検体では 207.7  $\pm$  87.7 pg/mL、健常人血漿 100 検体では 12.8  $\pm$  9.0 pg/mL であった。ITP および健常人検体の平均

値+2SDから算出したカットオフ値は、それぞれ65.7 pg/mL、30.9 pg/mL、平均値+3SDから算出したカットオフ値は、それぞれ92.6 pg/mL、40.0 pg/mLであった。そこで、暫定的なカットオフをITP検体の平均値+2SDから算出した65.7 pg/mL(≒70 pg/mL)に設定したところ、カットオフを越えた検体はITPで12例(3.8%)、再生不良性貧血では9例全例(100%)、健常人では0例であった。骨髓異形成症候群患者ではTPO濃度は患者毎に大きく異なり、70 pg/mLを境に高値群20例と低値群18例に分けられた。そこで、70 pg/mLをカットオフに設定してカットオフを越えた割合を検討したところ、ITPで5/307(1.6%)、再生不良性貧血で9/9(100%)、骨髓異形成症候群(MDS)で20/38(52.6%)、健常人で0/100(0%)であり、ITPと低形成性血小板減少症の鑑別が可能であることが確認された。

血小板減少を伴うSLE患者41例の6ヶ月後の臨床診断は、偽性血小板減少症2例、MDS1例、血栓性微小血管障害症(TMA)2例、播種性血管内凝固症(DIC)3例、ITP24例、無巨核球性血小板減少症(AMT)2例、血球貪食症候群2例、薬剤性血小板減少症5例であった。

ITP診断基準案の各項目を満たす割合を調べると、「血小板減少を認める(10万/ $\mu$ L以下)」は41/41(100%)、「貧血を認めない(出血性あるいは鉄欠乏性貧血は可とする)」は15/41(37%)、「白血球数は正常である(ただし軽度

の白血球増減を示すことがある)」は25/41(61%)、「末梢血塗抹標本で3系統すべてに明らかな形態異常を認めない」は41/41(100%)、「血漿TPO濃度は軽度上昇にとどまる(<300pg/ml)」は33/41(80%)、「幼若血小板比率(RP%またはIPF%)が増加する」は16/41(39%)であった。「血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる」を除いたITP診断基準案を満たした割合は4/41(10%)であったが、全例の臨床診断はITPであった。

ITP診断基準には診断フローチャートが含まれており、診療における他疾患の鑑別、除外のフローが示されている。今回対象とした41例のうち15例は偽性血小板減少症、MDS、TMA、DIC、血球貪食症候群などで、フローチャートでは最初に除外される。そこで、他疾患の除外後に残された26例(ITP24例、AMT2例)で血漿TPOとRP%での結果で層別化すると、TPO<300 pg/mlかつRP%上昇の「ITP」は9例、TPO<300 pg/mlまたはRP%上昇のいずれしか満たさない「ITP疑い」は15例、TPO<300 pg/ml、RP%上昇いずれも満たさない

「低形成性血小板減少」は2例であった。「ITP疑い」とされた15例中13例でELISPOT法による抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞が上昇していた。一方、「低形成性血小板減少」に分類された2例はいずれも抗TPO受容体抗体陽性、骨髓巨核球がほぼ消失したAMTであった。以上より、血小板減少をきたす他疾患が除外された例に限れば、ITPとAMTの鑑別が可能なが示された。

#### D. 考察

今回、CLEIA法を用いた汎用性の高い、かつ大量の検体を迅速に処理できるTPO測定系を確立した。測定範囲は1.6-700 pg/mLと広範囲で健常人から再生不良性貧血患者検体まで幅広くカバーできた。また、既存のR&D社キットの結果とおおむね相関することから、従来の研究成果との比較も可能である。多数例の検討によりITPと再生不良性貧血を区別する暫定的なカットオフを設定することができた。すでにキット最終仕様が確立できたことから、今後はITP、再生不良性貧血など血小板減少症患者を対象とした臨床性能試験の実施に向けた準備が完了した。

SLE患者では40%以上に多彩な機序で血小板減少を伴うことが知られている。ITPの頻度が高いが、それ以外にAMT、TMA、血球貪食症候群、免疫複合体による非特異的血小板破壊、抗リン脂質抗体症候群、DIC、門脈圧亢進症などによる血小板減少症がみられる。そのため、診療における血小板減少症の鑑別はきわめて重要である。

ITPの診断基準案で取り込む対象は指定難病の特発性血小板減少性紫斑病、あるいは原発性ITPを想定しており、二次性ITPは除外される。実際に診断基準案には「血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる」という項目が含まれ、SLE患者であれば除外される。今回の検討では、対象がSLEであっても血漿TPOとRP%の測定によりITP、AMTの鑑別が可能

なことが明らかにされた。成人ITP診断基準案は指定難病のITPの診断目的に作成されているが、SLEを含めた二次性ITPの病態評価にも役立つ可能性がある。

#### E. 結論

TPO測定CLEIAキットを構築した。また、SLEに伴う血小板減少症の鑑別にITP診断フローチャートが有用であった。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

論文発表

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; 12(2): 313. doi: 10.3390/diagnostics12020313. PMID: 35204403

学会発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 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 教授

村田 満 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授

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

2015 年～2019 年の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の臨床調査個人票および医療意見書の電子データを使用して記述疫学調査を実施した。2015 年～2017 年では臨床調査個人票を使用して患者数 (受給者数)、新規受給者の男女比、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、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにした。2018 年～2019 年では小児慢性特定疾病も考慮した男女別の年齢分布を明らかにした。また臨床調査個人票を使用して新規・更新別に治療の実施状況についても分析した。

#### 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<sup>1)~9)</sup>。

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。

一方、ITP は児童福祉法による小児慢性特定疾病にも指定されている。従って、ほとんどの 20 歳未満の患者は指定難病には含まれておらず、年齢分布を分析する上での課題となっていた。小児慢性特定疾病の医療費助成の申請では医療意見を提出することとなっており、これ

も電子入力されており、データの利用が可能である。

そこで本研究では、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。

なお、本研究で得られた結果は、厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なるものである。

## B. 研究方法

（令和 2 年度）

資料として、2015 年～2017 年の ITP の臨床調査個人票（2020 年 10 月 1 日現在入力済みデータ）を用いた。臨床調査個人票データの利用は、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より厚生労働省にデータ提供の依頼申し出を行い、承認を得た。

従来、臨床調査個人票は必ずしもすべてが電子入力されているのではなく、そのデータ入力率を確認することが必要である。そのための分母として、受給者の全数を厚生労働統計である衛生行政報告例<sup>13)~14)</sup>から得た。入力率は、「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」として求めた。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した。各年の受給者数（患者数）を確認した上で、年次ごと

に新規受給者の年齢・発症年齢、発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況について分析した。

（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きデータが提供された。提供データには、氏名・住所など個人が特定されるものは含まれていない。本研究は、愛媛大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て実施した（2019 年 8 月 26 日、No. 1409005）。

（令和 3 年度～令和 4 年度）

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。

また今年度は、同じ期間の小児慢性特定疾病の ITP の医療意見書も利用した。臨床調査個人票と医療意見書の集計結果を合わせることで、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。

従来、臨床調査個人票は必ずしもすべてが電子入力されているのではなく、そのデータ入力率を確認することが必要である。そのための分母として、受給者の全数を厚生労働統計である衛生行政報告例<sup>13)~14)</sup>から得た。入力率は、「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」として求めた。各年のデータ入力率を確認した上で、分析を実施した。新規受給者の男女別の年齢・発症年齢の分布を確認した。また、

新規・更新別に治療の実施状況について分析した。

(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

(令和2年度)

令和2年度に提供されたデータは、旧様式の2015年～2017年の個人票(2017年以降のOCR入力以前)のみのデータである。

#### 1. データの入力状況

2015年～2017年のITPの臨床調査個人票の入力件数、入力率(2020年10月1日現在)を表1に示した。2014年以前の入力件数とともに入力状況を観察した。2015年、2016年の入力件数(入力率)はそれぞれ13,531件(53.6%)、15,251件(60.8%)であり、2013年以前の入力率と大きな違いはなかった。一方、2017年は5,842件(33.2%)と入力率が低下していたが、これは難病法施行に伴い2017年4月に個人票の書式変更およびOCR入力の導入など大きな変更がなされたが、本研究では新書式のデータが含まれていないためであると考えられる。

#### 2. 入力件数

臨床調査個人票データは、新規受給者および更新受給者からなる。新規・更新別の入力件数は、2015年:新規1,958件(14.5%)、更新11,573件(85.5%)、2016年:新規2,192件(14.4%)、更新13,059件(85.6%)、2017年:新規978件(16.7%)、更新4,864件(83.3%)であり、新規・更新の構成割合は2014年以前と大きな違いはなかった。

以後は、新規受給者の分析結果を示す。

#### 3. 男女別入力件数、年齢、発症年齢

新規受給者の男女別入力件数は2015年:男829件(42.6%)、女1,117件(57.4%)、2016年:男927件(42.4%)、女1,257件(57.6%)、2017年:男422件(43.4%)、女551件(56.6%)であり、男女比は2014年以前と大きな違いはなかった。

2015年～2017年の男女別の年齢および発症年齢を表2に示した。年齢の平均は男性が60歳代後半、女性が約60歳で、2014年以前と大きな違いはなかった。発症年齢の平均は男性が65～66歳、女性が約57歳で、2014年以前と大きな違いはなかった。

年齢分布は、年齢および発症年齢ともに、男性が80歳前後をピークとする一峰性、女性が30歳前後および80歳前後をピークとする二峰性を示し、2014年以前と大きな違いはなかった。

#### 3. 発病からの期間

2015年～2017年の発病からの期間を表3に示した。約半数が発病から3か月未満であった一方で、約3割は12か月以上であった。

#### 4. 出血症状

出血症状ありの割合は 2015 年：68.4%、2016 年：73.6%、2017 年：74.8%であった。2015 年の難病法施行に伴い、受給認定において重症度基準(Stage2 以上)が導入されたことから、出血症状ありの割合が増加している。なお、臨床調査個人票では「紫斑、点状出血、斑状出血、重症消化管出血、歯肉出血、鼻出血、血尿、下血、関節出血、月経過多、脳出血、その他」の 12 種類の出血症状から複数選択になっているが、提供されたデータでは、複数選択のデータが一つの項目にまとめて入力されているため、各出血症状についての集計ができなかった。今後の改善が必要である。

#### 5. 臨床所見

2015 年～2017 年の血小板数および網状血小板比率を表 4 に示した。ITP では本来、血小板減少(10 万/ $\mu$ L 以下)を示すはずだが、それより大きい症例が若干数認められた。おそらく都道府県の入力ミスと思われるが、より詳細な集計においては欠損値として処理するなどの対策が必要である。2015 年～2017 年の巨核球数を表 5 に示した。血中トロンボポイエチン値高値の割合は 2015 年：19.4%、2016 年：15.5%、2017 年：5.7%と減少傾向であった。ヘリコバクター・ピロリ菌陽性の割合は 2015 年：31.3%、2016 年：28.2%、2017 年：24.7%と減少傾向であった。PAIgG 増加ありの割合は 2015 年：87.3%、2016 年：88.1%、2017 年：90.0%と増加傾向であった。

#### 6. 重症度分布

2015 年～2017 年の重症度分布を表 6

に示した。

2015 年の難病法施行に伴い、受給認定において重症度基準(Stage2 以上)が導入されたことから、Stage1 の割合が少なくなっている。

#### 7. 治療の実施状況

2015 年～2017 年の治療の実施状況を表 7 に示した。副腎皮質ステロイドおよび血小板輸血が増加傾向の一方で、ピロリ除菌療法が減少傾向であった。リツキシマブはまだ、ほとんど使用されていない。

トロンボポイエチン受容体作動薬の投与状況を表 8 に示した。ロミプロスチム、エルトロンボバグともに増加傾向であった。

(令和 3 年度)

「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に連絡を取り、10 月下旬に必要な書類を提出した(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な書類を提出した。

(令和 4 年度)

2022 年 6 月 20 日にデータが到着した。



## 8. データの入力状況

2018年～2019年のITPの臨床調査個人票の入力件数、入力率（2022年4月6日現在）を観察した。過去の研究10)で観察された2015年～2017年の結果と比較する形で表9に示した。2018年、2019年の入力件数（入力率）はそれぞれ14,928件(89.3%)、13,527件(81.8%)であった。

## 9. 男女別の年齢・発症年齢の分布

2018年～2019年のITPの新規申請患者の臨床調査個人票および医療意見書のデータを使用して、男女別に年齢および発症年齢の分布を検討した。図1に男性の年齢別新規患者数、図2に女性の年齢別新規患者数、図3に男性の発症年齢別新規患者数、図4に女性の発症年齢別新規患者数を示した。

## 10. 新規申請患者の治療の実施状況

2018年～2019年のITPの新規申請患者の臨床調査個人票のデータを使用して、治療の実施状況（複数選択）を集計した。過去の研究10)で集計した2015年～2017年の結果と比較する形で表10に示した。さらに、新規申請患者であっても発症から年数が経過している患者も少なくないことから、申請年に発症した患者のみでの集計結果も併記した。

## 11. 更新申請患者の治療の実施状況

2018年および2019年のITPの更新申請患者の臨床調査個人票のデータを使用して、治療の実施状況（複数選択）を集計した。その際、発症からの年数を計算して、発症からの年数ごとに集計した。表11に2018年の集計結果、表12に2019年の集計結果を示した。

## D. 考察

（令和2年度）

新たな指定難病患者データベースを用いて、ITPの臨床調査個人票の分析を行った。本研究において提供されたデータは、旧様式の2015年～2017年の個人票（2017年以降のOCR入力以前）のみのデータである。指定難病患者データベースにおける2015年、2016年のITPの臨床調査個人票の入力率は約54～61%で、従前の旧データベースの入力状況と大きな違いはなかった。新規・更新の構成割合も過去のデータと比べ大きな違いは認められなかった。入力率が100%ではないのは、都道府県により入力率が異なるためである。ITPの臨床調査個人票の全体の入力率は60%前後であり、新規・更新の構成割合もこれまでと変わりがなく、都道府県によって疾患の疫学像が大きく異なるのでなければ、指定難病患者データベースは、全国規模の疫学像を把握できる有用なデータベースと考えられた。

新たな指定難病患者データベースでは、新規受給者の男女比、年齢、発症年齢ともに2014年以前と大きな違いはなかった。

重症度分布で、Stage1の占める割合は、2014年以前に比較して減少していた。これは、2015年の難病法施行に伴い、受給認定において重症度基準(Stage2以上)が導入されたことの影響が考えられた。

新規受給者の発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況について、基本的実態を明らかにし

た。今後は、年齢、発病からの期間、重症度と出血症状、臨床症状、治療の実施状況との関連などを詳しく検討するとともに、更新受給者についても検討する必要があると考えられる。

新たな指定難病患者データベースの入力率は従前の旧データベースと大きな違いはなく、ITPの疫学像を全国規模で把握できる有用なデータベースと考えられた。その一方で、データベースに入力される項目の選択、複数選択の項目の入力様式など、改善を要する点も認められたので、今後は厚生労働省との交渉が必要である。

2017年以降の指定難病患者データベースでは、個人票の書式変更およびOCR入力の導入など大きな変更がなされている。今後も2017年以降のデータベースによる検討を継続することが重要と考える。

(令和3年度)

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。

(令和4年度)

## 8. データの入力状況

2018年～2019年の入力率は2017年以前より大きく改善していた。これには、難病法施行に伴い2017年4月に個人票の書式変更およびOCR入力の導入など大きな変更がなされたことが関係して

いると考えられる。一方、難病法施行に伴い医療費助成の対象が、「重症度分類等」に照らして病状の程度が一定程度以上の場合とされたことから、医療受給者証所持者数は2016年以前に比較して大きく減少している。

なお、小児慢性特定疾病については、制度全体での患者数の報告はあるものの、疾患ごとの患者数の報告は渉猟した限りで見つからなかったため、入力率は不明である。

## 9. 男女別の年齢・発症年齢の分布

年齢および発症年齢ともに、男性が80歳以上をピークとする一峰性、女性が30歳代および80歳以上をピークとする二峰性を示し、2017年以前と大きな違いはなかった。

さらに、ITPにおいては、小児慢性特定疾病の患者数は予想以上に少なく、患者数全体へのインパクトも小さかった。この理由として、まず、実際に小児の医療費助成者数が少ないことが考えられる。小児のITPは急性の経過を経て治癒する症例が多いことから、多くは医療費助成の申請に至らない可能性がある。但し、医療意見書の入力率が臨床調査個人票に比べて低い可能性も考えられる。

## 10. 新規申請患者の治療の実施状況

治療の実施状況については、成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019改訂版<sup>15)</sup>を参照しながら考察する。臨床調査個人票は医療受給申請の際に提出されることから、いずれの年も80%以上が治療ありであった。2015年から2019年にかけてファーストライン治療である副腎皮質ステロイド、緊急時治

療である血小板輸血の割合が増加しており、特に申請年に発症した症例での割合が高かった。また、セカンドライン治療であるエルトロンボバグ、リツキシマブも増加傾向にあった。エルトロンボバグと比較してロミプロスチムの割合が低いのは週1回の通院・注射が必要であるという短所が影響している可能性がある。一方、ピロリ除菌療法、免疫グロブリン大量療法は減少傾向にあった。ピロリ除菌療法についてはピロリ菌陽性例が減少している可能性がある。また免疫グロブリン大量療法は緊急時治療であるが、血小板輸血が優先している可能性がある。

#### 11. 更新申請患者の治療の実施状況

2018年と2019年で傾向に大きな違いを認めないことから、ここでは2019年について考察する。ファーストライン治療である副腎皮質ステロイドは発症0～1年で83.6%とピークであったが、いずれの年数でも50%以上で実施していた。緊急時治療である血小板輸血および免疫グロブリン大量療法も発症0～1年でピークであった。また、セカンドライン治療のうちリツキシマブは発症0～1年でピークであった一方、エルトロンボバグは発症2～3年がピークであったが、発症0～1年でも40%以上の患者で使用されており、発症早期から積極的に使用されていることが示された。一方、セカンドライン治療でも脾摘治療は発症からの年数が経過するほど増加していたが、手術であり元に戻せないことを考えると当然の結果である。さらに、サードライン治療であるダナゾール治療も発

症からの年数が経過するほど増加していた。その他、ピロリ除菌療法、ロミプロスチム（セカンドライン）、免疫抑制剤治療（サードライン）については一定の傾向を認めなかった。

#### E. 結論

2015年～2019年の特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の臨床調査個人票および医療意見書の電子データを使用して記述疫学調査を実施した。

2015年～2017年では臨床調査個人票を使用して患者数（受給者数）、新規受給者の男女比、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、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにした。

2018年～2019年では小児慢性特定疾病も考慮した男女別の年齢分布を明らかにした。また臨床調査個人票を使用して新規・更新別に治療の実施状況についても分析した。小児に多い疾患の場合は臨床調査個人票および医療意見書の電子データを利用した分析は有用であると考えられた。但し、更なる一体的活用のためには、臨床調査個人票と医療意見書のフォーマットの統一が必要であると考えられた。

#### 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 特発性造血障害に関する調査研究 (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) 島田直樹, 村田満, 羽藤高明. 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. 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3年度 総括・  
分担研究報告書. 2022

12) 島田直樹, 村田 満, 羽藤高明. 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. 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4年度 総括・  
分担研究報告書. 2022

13) 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)

14) 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~平成30年度)

15) 柏木浩和, 桑名正隆, 羽藤高明, 高  
蓋寿朗, 藤村欣吾, 倉田義之, 村田満,  
富山佳昭, 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「ITP治療の参照ガイド」作成委員会.

成人特発性血小板減少性紫斑病治療の  
参照ガイド 2019改訂版. 臨床血液  
2019(8);60(8):877-896.

表1 臨床調査個人票入力率、ITP(2020年10月1日現在)

年次	入力件数* ①	特定医療費(指定難病) 受給者証所持者数** ②	入力率 ①/②
2005	15,999	23,971	0.667
2006	12,925	23,196	0.557
2007	11,699	23,157	0.505
2008	15,988	22,945	0.697
2009	19,186	22,853	0.840
2010	17,065	22,220	0.768
2011	19,466	23,791	0.818
2012	17,925	24,100	0.744
2013	12,998	24,956	0.521
2014	3,202	27,445	0.117
2015	13,531	25,236	0.536
2016	15,251	25,074	0.608
2017	5,842	17,618	0.332

\*2005年~2014年の入力件数は過去の研究報告書より抜粋

\*\*各年度の衛生行政報告例による。なお、2010年度は東日本  
大震災の影響により、宮城県及び福島県が含まれていない。

表2 各年次・男女別の年齢、発症年齢

年次	性別	平均	± SD	最小値	～ 最大値	中央値
年齢						
2015	男	67.6	± 17.7	3	～ 96	71.5
	女	60.2	± 21.0	1	～ 100	65
2016	男	67.8	± 18.3	1	～ 99	73
	女	59.8	± 20.4	7	～ 101	65
2017	男	68.0	± 17.6	3	～ 100	72
	女	60.3	± 20.5	1	～ 100	64
発症年齢						
2015	男	65.5	± 19.2	0	～ 96	70
	女	56.9	± 22.2	0	～ 99	62
2016	男	66.1	± 19.6	0	～ 99	72
	女	57.1	± 21.7	2	～ 99	61
2017	男	65.3	± 19.4	1	～ 100	70
	女	56.9	± 22.2	1	～ 97	60

(歳)

表3 年次別の発病からの期間

	3か月未満	3～12か月	12か月～
2015年	53.3%	16.3%	30.4%
2016年	56.4%	15.1%	28.4%
2017年	55.2%	15.1%	28.9%

表4 各年次・男女別の血小板、網状血小板比率

年次	性別	平均	± SD	最小値	～ 最大値	中央値
血小板 (×10000/ $\mu$ L)						
2015	男	2.3	± 4.0	0	～ 41.0	0.9
	女	2.7	± 4.0	0	～ 42.0	1.5
2016	男	1.9	± 3.2	0	～ 45.0	0.9
	女	2.2	± 3.3	0	～ 75.0	1.2
2017	男	1.8	± 3.2	0	～ 30.7	0.7
	女	3.1	± 5.6	0	～ 49.0	1.2
網状血小板比率 (%)						
2015	男	16.6	± 10.0	0	～ 44.7	15.4
	女	14.4	± 10.4	0	～ 50.1	12.1
2016	男	17.4	± 11.5	0	～ 50.7	15.0
	女	15.6	± 11.2	0	～ 74.3	13.6
2017	男	16.7	± 11.2	0	～ 50.0	14.9
	女	14.7	± 10.7	0	～ 59.9	12.6

表5 年次別の巨核球数

	減少	正常	増加
2015年	8.0%	36.3%	55.7%
2016年	9.6%	38.3%	52.1%
2017年	11.5%	31.6%	56.9%

表6 年次別の重症度

	Stage1	Stage2	Stage3	Stage4	Stage5
2015年	8.3%	18.0%	16.1%	51.9%	5.6%
2016年	6.0%	14.9%	18.4%	53.0%	7.7%
2017年	8.0%	13.0%	17.1%	53.4%	8.5%

表7 年次別の治療の実施状況(複数選択)

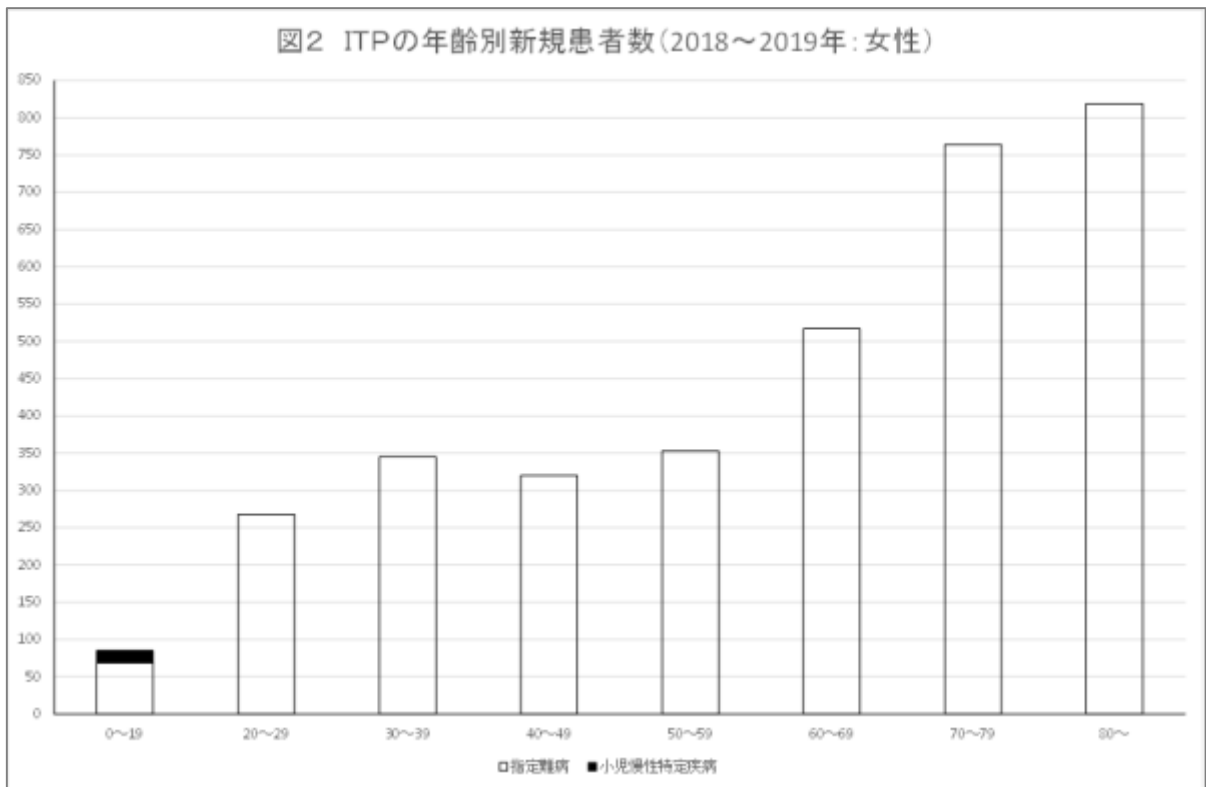
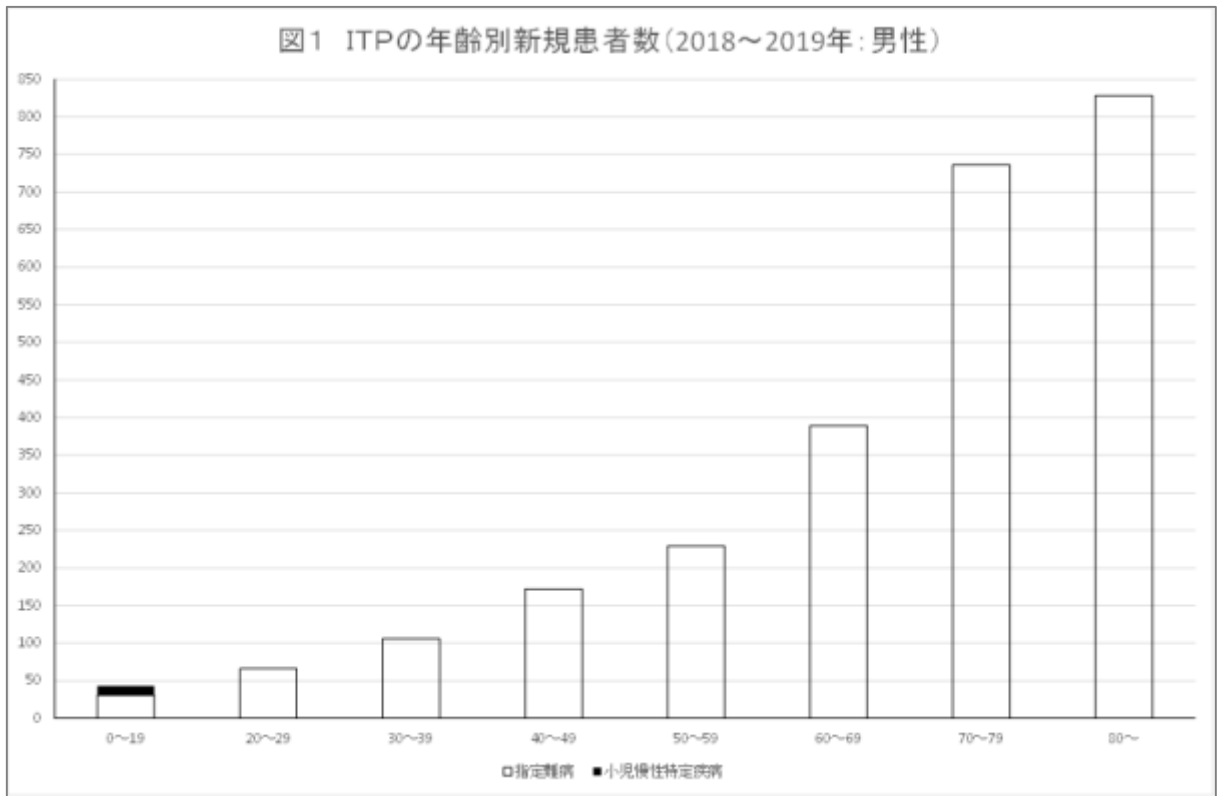
	2015年	2016年	2017年
治療あり	81.3%	82.0%	85.5%
副腎皮質ステロイド	67.1%	70.0%	73.3%
摘脾	3.1%	2.0%	2.3%
免疫抑制剤	3.1%	2.2%	2.5%
ダナゾール	0.6%	0.5%	<1.1%
ピロリ除菌療法	26.2%	24.7%	21.1%
免疫グロブリン大量療法	18.1%	16.5%	19.3%
その他	4.7%	4.3%	4.9%
血小板輸血	19.3%	20.6%	24.0%
リツキシマブ	0.8%	0.5%	1.1%

表8 年次別のトロンボポイエチン受容体作動薬の投与状況(複数選択)

	2015年	2016年	2017年
ロミプロスチム	2.1%	2.3%	3.2%
エルトロンボバグ	11.3%	12.4%	15.7%

表9 ITPの臨床調査個人票の入力状況など

	臨床調査個人票			入力率	医療受給者証
	新規	更新	合計		所持者数
2015	1,958	11,573	13,531	53.6%	25,236
2016	2,192	13,059	15,251	60.8%	25,074
2017	978	4,864	5,842	33.2%	17,618
2018	3,014	11,914	14,928	89.3%	16,724
2019	3,009	10,518	13,527	81.8%	16,532





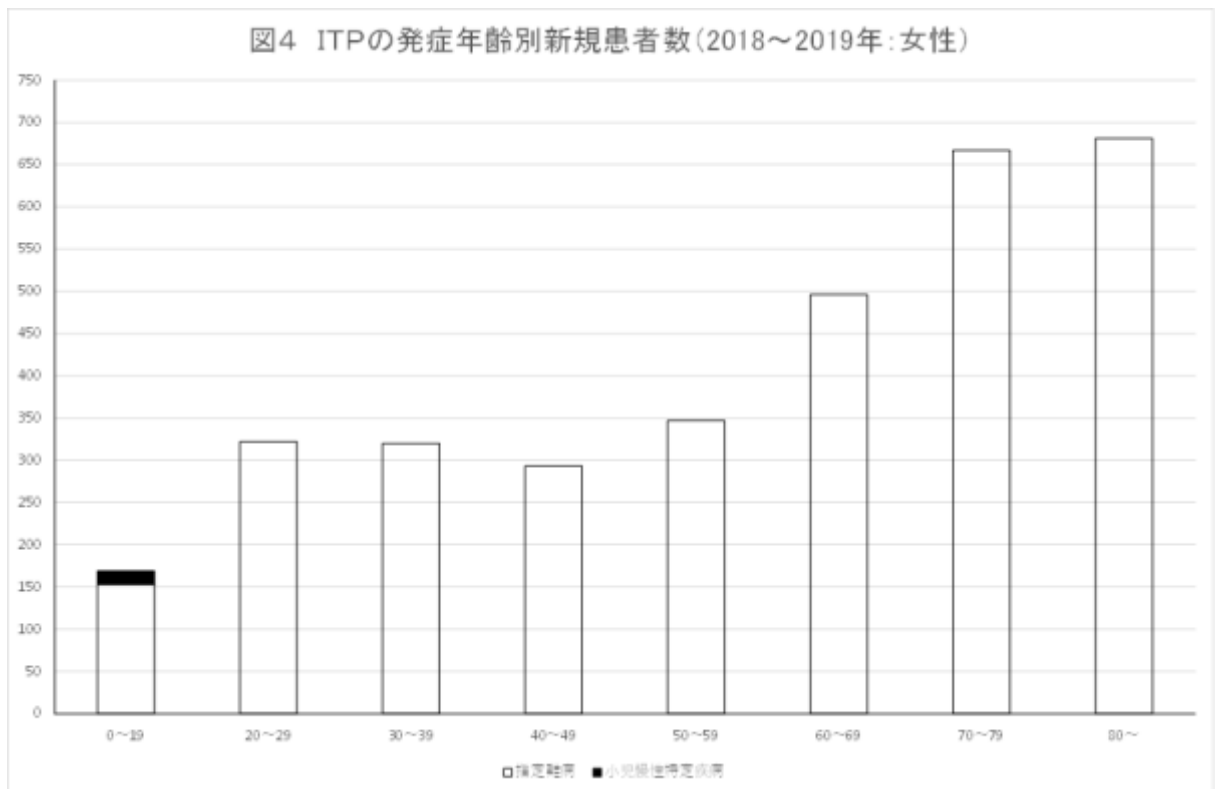
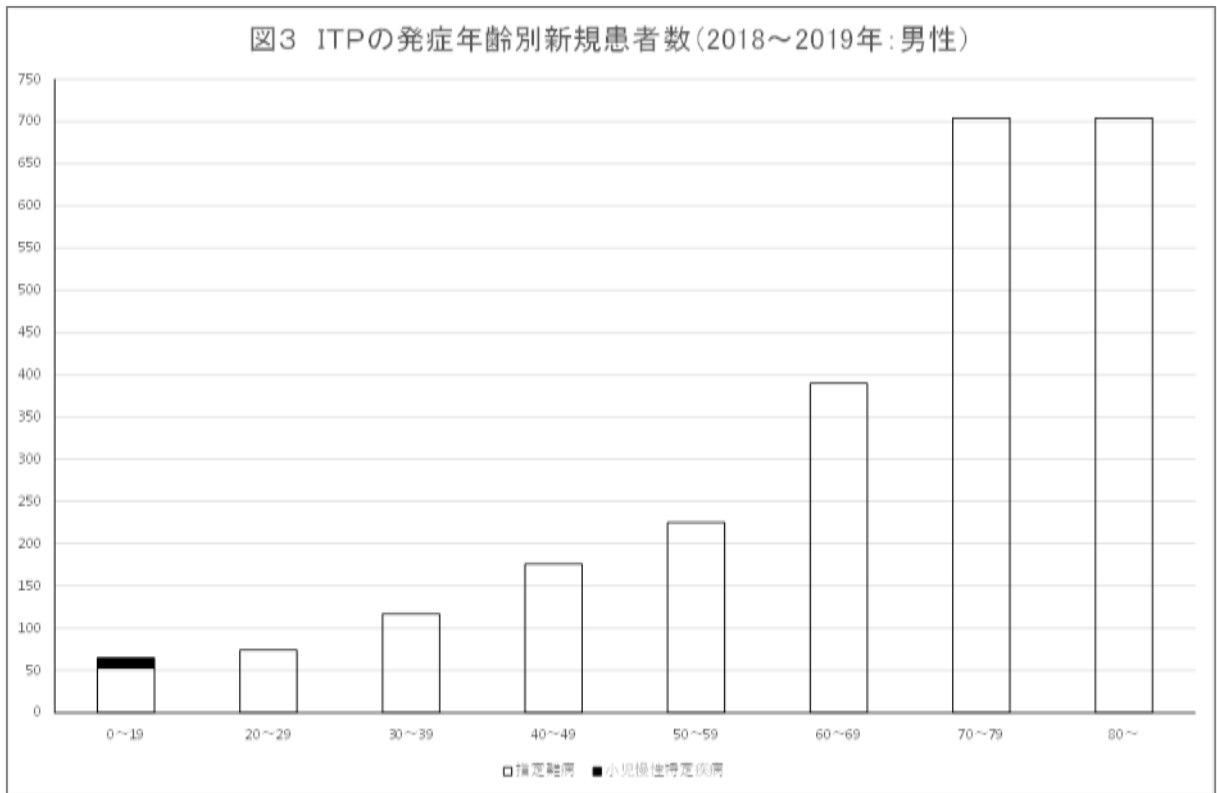


表10 ITP新規申請患者：治療の実施状況（複数選択）

治療あり	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2018年	
	81.3%	82.0%	85.5%	84.1%	85.5%	88.8%	89.5%
ピロリ除菌療法	26.2%	24.7%	21.1%	22.8%	20.9%	21.0%	18.8%
副腎皮質ステロイド	67.1%	70.0%	73.3%	76.0%	78.7%	83.6%	84.3%
脾摘治療	3.1%	2.0%	2.3%	1.9%	2.2%	<0.4%	<0.4%
トロンボポエチン受容体作動薬				22.2%	23.3%	19.7%	21.1%
ロミブロステム	2.1%	2.3%	3.2%	2.9%	2.9%	3.0%	2.6%
エルトロンボパグ	11.3%	12.4%	15.7%	18.3%	19.2%	15.5%	17.4%
その他				<0.4%	<0.4%	<0.4%	<0.4%
免疫抑制剤治療	3.1%	2.2%	2.5%	2.5%	2.3%	2.0%	1.8%
ダナゾール治療	0.6%	0.5%	<1.1%	<0.4%	0.5%	<0.4%	<0.4%
免疫グロブリン大量療法	18.1%	18.5%	19.3%	17.8%	16.3%	22.8%	20.3%
血小板輸血	19.3%	20.6%	24.0%	36.8%	35.4%	47.8%	45.9%
リクシマブ投与	0.8%	0.5%	1.1%	2.1%	2.7%	2.2%	2.4%
その他	4.7%	4.3%	4.9%	3.5%	3.5%	3.3%	3.1%

\* 2015年～2017年は2020年度報告書より転載

\*\* 2018年と2019年の比較

申請年に発症した症例のみ

表11 ITP更新申請患者（2018年）：治療の実施状況（複数選択）

発症からの年数	0～1年	2～3年	4～6年	7～9年	10～14年	15～19年	20～29年	30～39年	40年以上
治療あり	92.7%	89.3%	86.9%	83.4%	84.5%	80.2%	79.9%	81.8%	78.9%
ピロリ除菌療法	28.6%	27.1%	28.8%	25.4%	28.4%	23.7%	28.8%	24.2%	24.2%
副腎皮質ステロイド*	82.0%	85.4%	87.0%	85.2%	87.7%	88.0%	86.3%	84.3%	80.3%
脾摘治療	1.5%	5.2%	8.9%	11.3%	13.7%	14.7%	23.3%	31.8%	41.3%
トロンボポエチン受容体作動薬*	41.6%	48.8%	47.9%	41.5%	36.9%	32.3%	30.0%	33.5%	33.5%
ロミブロステム	7.2%	6.2%	7.8%	7.6%	4.3%	6.0%	5.8%	6.1%	9.4%
エルトロンボパグ	36.1%	44.3%	40.9%	35.2%	33.3%	27.4%	25.4%	29.3%	25.2%
その他	0.2%	1.1%	0.7%	1.1%	1.0%	1.6%	1.9%	1.3%	1.1%
免疫抑制剤治療*	3.1%	5.3%	4.6%	6.5%	7.6%	8.8%	6.6%	4.6%	4.3%
ダナゾール治療*	0.4%	0.7%	0.5%	1.3%	1.7%	1.7%	2.3%	2.6%	5.8%
免疫グロブリン大量療法*	17.3%	6.0%	3.9%	6.0%	5.5%	5.3%	4.6%	5.5%	6.5%
血小板輸血*	30.0%	5.9%	4.5%	4.4%	3.3%	4.8%	3.9%	3.7%	6.4%
リクシマブ投与*	6.9%	5.7%	4.9%	4.2%	2.2%	3.2%	2.7%	2.4%	2.1%
その他	3.5%	5.7%	5.0%	6.4%	7.8%	8.8%	10.4%	9.8%	9.6%

\*最近1年間の治療

表12 ITP更新申請患者（2019年）：治療の実施状況（複数選択）

発症からの年数	0～1年	2～3年	4～6年	7～9年	10～14年	15～19年	20～29年	30～39年	40年以上
治療あり	92.8%	89.9%	88.7%	86.0%	86.4%	82.7%	82.0%	84.2%	79.7%
ピロリ除菌療法	21.7%	26.0%	28.8%	26.2%	29.6%	23.7%	28.9%	25.7%	24.4%
副腎皮質ステロイド*	83.6%	83.7%	87.6%	82.1%	87.9%	86.3%	85.9%	85.8%	86.0%
脾摘治療	1.3%	3.3%	7.9%	10.3%	12.1%	14.8%	21.7%	32.2%	39.5%
トロンボポエチン受容体作動薬*	44.9%	54.6%	54.0%	49.7%	42.3%	39.9%	36.9%	38.8%	43.4%
ロミブロステム	6.6%	6.4%	7.0%	8.4%	4.7%	7.1%	6.3%	6.8%	9.5%
エルトロンボパグ	39.2%	49.2%	48.1%	42.6%	38.1%	33.4%	30.8%	33.3%	34.2%
その他	0.2%	0.3%	0.7%	0.5%	0.8%	1.0%	1.3%	1.7%	0.8%
免疫抑制剤治療*	3.2%	4.2%	6.0%	4.7%	7.5%	5.1%	7.1%	6.1%	2.9%
ダナゾール治療*	0.3%	0.4%	0.4%	0.7%	1.7%	2.1%	1.8%	2.0%	2.8%
免疫グロブリン大量療法*	18.4%	6.0%	3.3%	3.3%	5.4%	5.1%	4.2%	5.4%	4.0%
血小板輸血*	32.6%	6.7%	4.9%	4.5%	3.9%	4.2%	3.9%	4.2%	5.7%
リクシマブ投与*	5.5%	3.8%	3.2%	2.8%	3.4%	2.2%	2.2%	2.4%	2.9%
その他	3.7%	2.8%	4.9%	6.1%	6.8%	8.7%	9.1%	9.3%	10.8%

\*最近1年間の治療

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hato T, Shimada N, Kurata Y, Kuwana M, Fujimura K, Kashiwagi H, Takafuta T, Murata M, Tomiyama Y: Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. Blood Adv 4(8):1648-1655, 2020.

### 2. 学会発表

- 1) 島田直樹, 太田晶子. 臨床調査個人票を用いた難病疫学研究の現状と課題. 第85回日本健康学会総会, 2020年12月5日(東京)
- 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86回日本健康学会総会, 2021年11月13日(神戸)
- 3) 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年11月14日(成田)

- 4) 島田直樹. 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の性・年齢別頻度分布の推計. 第81回日本公衆衛生学会総会, 2022年10月8日(甲府)
- 5) 島田直樹, 村田満, 羽藤高明. 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—免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)の性・年齢別頻度分布の推計—. 第87回日本健康学会総会, 2022年11月3日(東京)

### 3. 一般向け講演会

なし

## H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

## TTP/aHUS グループ 研究総括

サブグループリーダー：松本 雅則 奈良県立医科大学医学部 教授

研究分担者：松本 雅則 奈良県立医科大学医学部 教授  
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科 教授  
宮川 義隆 埼玉医科大学総合診療内科/血液内科 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

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  
小川 孔幸 群馬大学  
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

#### 1) TMA registry における TTP 症例の集積

奈良県立医科大学輸血部で ADAMTS13 活性とインヒビター検査を行い、TMA 症例の集積を継続し、この3年間で TMA 症例 85 例、TTP 症例 65 例を集積した。

#### 2) TTP 前向きコホート

11 施設で後天性 TTP 症例を前向きに検討し、脳、心臓、腎臓の臓器障害を3年にわたり調査する研究を開始した。Web での症例登録が可能なシステムを構築し、倫理委員会許可が得られた施設から開始している。

#### 3) 先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析

現在までに 68 例遺伝子解析を実施し、64 例 (94.1%) において責任遺伝子変異を同定している。遺伝子異常が明らかになっていない症例においても、さらなる解析を継続している。

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

リツキシマブに関する CQ に関する文献検索を行い、令和4年11月に保険収載されたカプラシズマブを追加した TTP 診療ガイド2023案を作成し、日本血液学会の査読を終了し、ガイドラインを完成させた。

#### 5) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積 (丸山)

名古屋大学腎臓内科で aHUS 疑い症例において、ヒツジ溶血性試験などを実施し、症例を集積した。現在までに 177 例の疾患相談を受け 232 検体のヒツジ溶血性試験などを施行し、27 例の aHUS を診断した。

#### 6) aHUS 診療ガイドの改定

aHUS 診療ガイドを作成するため、改訂委員会を 11 回実施し、パブリックオピニオン終了後、ほぼ完成させた。

#### 7) 患者・一般向けの取り組み

一般向けの疾患解説として、TTP, aHUS, TMA, STEC-HUS の 4 本の動画を作成して、公開している。また、患者会と共同して令和 4 年 7 月 17 日に先天性 TTP 患者会とともに公開講演会を Web で実施し、活発な討議を行った。

### A. 研究の目的

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

今回の研究期間において以下の 7 項目を実施し、完了した。

- 1) TMA registry における TTP 症例の集積 (松本)
- 2) TTP 前向きコホート (松本、宮川、上田、小川、日笠、八木)
- 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、小亀、上田、小川、日笠、藤村、宮田、八木、和田)
- 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、芦田、池田、伊藤、加藤、香美、南学)

#### 7) その他、患者・一般向けの取り組み

- ・動画作成 (松本、宮川、丸山、芦田)
- ・先天性 TTP 公開講演会 (松本)

### (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. 研究成果

#### 1) TMA registry における TTP 症例の集積

奈良県立医科大学輸血部では全国の医療機関依頼に応じ、ADAMTS13 活性とインヒビター検査を行い、TMA 症例の集積を継続している。1998 年から登録を開始し、2022 年 12 月末までに TMA 症例数は 1635 例となった。この 3 年間の増加数は 85 例であった。図 1 に 2001 年からの症例数の推移を示す。このうち ADAMTS13 活性が 10%未満の TTP 症例は 749 例で、

この3年間の増加数は65例であった。

TTP 749例のうち、先天性が69例、後天性特発性が452例、後天性二次性228例となった。後天性二次性TTPで最も症例数が多いのが膠原病に合併したものであり、121例であった。薬剤性はチクロピジンなどによるものが24例であったが、薬剤が使用されなくなるに伴い、TTPの発症もほとんど発見されることが無くなった。悪性疾患に伴うTTPが15例あり、散見される。

## 2) TTP 前向きコホート

前記のTMA registryは短期の経過しか観察できていない症例が多く、長期の予後、特に臓器障害を日本人で確認する計画を立てた。日本全国の11施設で後天性TTP症例を30例前向きに検討し、脳、心臓、腎臓の臓器障害を3年にわたり調査する研究を開始した。Webでの症例登録が可能なシステムをすでに構築し、倫理委員会許可が得られた施設から開始し、令和5年3月まで3例の症例が登録された。同時にヒストリカルコントロールとして50例を集積する計画である。

## 3) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析

この3年間にADAMTS13遺伝子解析を実施したのは2例であり、複合ヘテロ接合体異常を同定した。現在までに68例遺伝子解析を実施し、64例(94.1%)において責任遺伝子変異を同定している。

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

TTPのガイドラインは、2017年にTTP診療ガイド2017として発表した。その後、血漿交換の回数の撤廃、リツキシマブの保険適応拡大、ADAMTS13活性の保険適用などを追加して、TTP診療ガイド2020を発表した。今回、TTP診療ガイド2023を作成し、日本血液学会診療委員会の査読を受け、臨床血液に受理され、in pressの状態である(添付書類1)。今回、大きな変更点は3つであり、リツキシマブのCQに関する文献検索を行い推奨文を追加したこと、令和4年11月に保険収載されたカプラシマブの記載を追加したこと、ADAMTS13活性著減を予測するスコアリングシステムとしてFrench scoreとPLASMIC scoreを紹介したこと、である。

## 4) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積

名古屋大学腎臓内科でaHUS疑い症例において、ヒツジ溶血性試験などを実施し、症例を集積している。これは当初奈良医大で前記のTMA registryと並行して行ってきたが、aHUS registryとして分離し、東京大学腎臓内分泌内科に移転した後、現在は名古屋大学腎臓内科で実施している。名古屋大学に移転以降、現在までに177例の疾患相談を受け232検体のヒツジ溶血試験などを施行し、27例のaHUSを診断した。

## 6) aHUS診療ガイドの改定

2013年に日本腎臓学会、日本小児科学会が aHUS 診断基準を作成し、2015年に aHUS 診療ガイド 2015 年を発売している。この診療ガイドを改訂するために日本腎臓学会、日本小児科学会、日本血液学会、日本補体学会から委員を選出し、改訂委員会が組織された。計 11 回の改訂会議を実施し、aHUS 診療ガイド 2023 (案) を完成させた。パブリックコメントを募集し、最終版がほぼ完成した。

#### 7) その他 患者・一般向けの取り組み

令和 2 年度と 3 年度に 2 本ずつ、疾患解説の一般向けの動画を作成した。令和 2 年度は、TTP と aHUS の本研究班の対象疾患について解説した。令和 3 年度は TMA 全体の解説を行い、同時に TMA で最も症例数の多い志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) 感染に伴う HUS の動画も作成した。

令和 4 年 7 月 17 日に先天性 TTP 患者会とともに公開講演会を Web で実施し、活発な討議を行った。先天性 TTP 患者会 (<https://cttpjapan2020.wixsite.com/adamts13>) は、2020 年 6 月に設立され、活動を開始した。設立当初から我々のグループとも密接に連携し、患者会からの希望により、今年度初めて合同で公開講演会を Webinar で開催した。患者さんやご家族が実名で自分の経験を発表して下さり、多くの視聴者が視聴した。

#### D. 考察

我々が以前より継続して実施してい

る TMA registry と HUS registry とともに例数は順調に伸びており、早期診断や日本の現状を把握することに関して重要な役割を果たしている。ただ、長期予後を観察することに関しては十分な役割を果たせていなかった。そのため、2) のような前向きに観察するコホート研究を開始した。3 年間で 30 例の後天性 TTP の登録を計画しており、ヒストリカルコントロールとして参加施設で過去に経験した症例を 50 例登録する予定である。前向き研究のために Web でデータ入力できるシステムを立ち上げる必要があり、企業からの支援を受けた。この研究が開始されたほぼ同じ時期に、カプラシズマブという新規治療薬が使用可能となり、この薬剤の効果を検証することが期待できると考えている。カプラシズマブは欧米では 3 年前から使用されている薬剤であり、優れた効果が報告されているが、アジア人での効果を我が国のデータで初めて確認できるものと考えている。

先天性 TTP の遺伝子解析に関して、我々の registry に登録されている 70 例のうち、68 例 (60 家系) で遺伝子解析を実施した。そのうち 64 症例 (94.1%) に、複合ヘテロ接合性 (53 症例) あるいはホモ接合性 (11 症例) の責任遺伝子変異を同定した。ただし、解析した 68 症例のうち 4 症例に責任遺伝子変異を発見できていない。これらの 4 症例の異常を発見するため、長鎖 PCR を用いたロングリードシーケンシングによる解析で遺伝子変異の発見を試みている。

本研究班の大きな責務として、診療ガ

ガイドラインの作成がある。TTP/aHUS サブグループが担当している TTP、aHUS の 2 疾患において、計画通りにガイドラインを完成することができた。どちらも少ないながらも CQ を取り入れたガイドラインとなっている。TTP においてはリツキシマブ、aHUS においてはエクリズマブ・ラブリズマブという抗体治療薬に関する CQ であり、臨床現場で有用な情報となると考えられる。TTP においては、カプラシズマブという海外で優れた効果が報告されている抗体薬が 2022 年末から日本国内でも使用可能となった。今後カプラシズマブでの CQ を立てて、国内の文献を含めたエビデンスをガイドラインに含めることを計画している。TTP、aHUS ともガイドラインが完成したので、今後の活動でガイドラインの周知を図り、より良いガイドラインとなるように、情報を収集する活動を行う計画である。

患者や一般の方への疾患の説明は、医師にとって困難を伴うことが多い。特

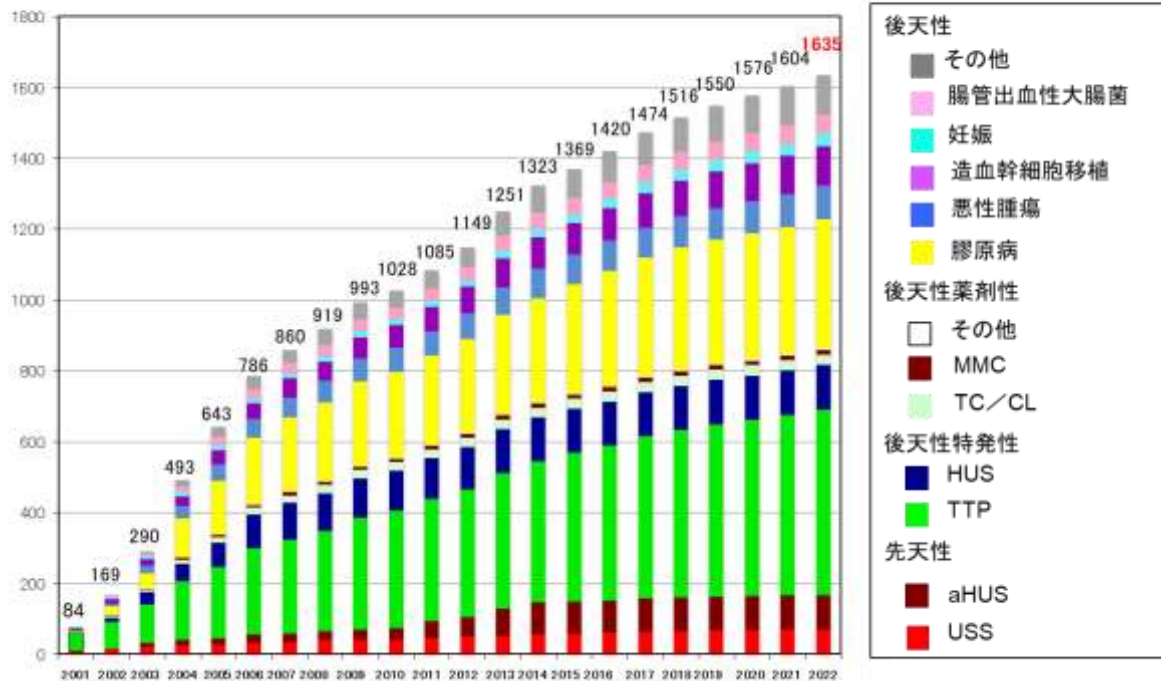
に、TTP や aHUS という希少疾患に関しては、医師自体も経験したことが無い。そのため、TTP、aHUS という病気それ自体の説明動画に加え、TMA 全体、そして症例数が最も多い STEC-HUS の動画を作成した。今後、医師や一般の方の評価を聞きながら説明動画の続編を考えたい。また、TTP の患者会の設立をサポートしてきたが、設立 2 年目で我々と合同で講演会を開催した。患者やご家族が直接講演して下さり、疾患サポートの問題点などが明らかになったものとする。今後も患者会と連携したこのような取り組みを継続したい。

## E. 結論

患者集積、ガイドライン作成、患者および一般に対する活動も当初計画以上の成果が得られた。今後さらなる活動により、TTP、aHUS 患者の予後の改善を図りたいと考えている。



図1 TMA registryの症例数の推移(2022年末まで)



G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. Internal medicine. 61(3)407-412, 2022. doi.10.2169/internalmedicine.8568-21
2. 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. Annals of hematology. 101(5)1115-1117, 2022. doi.10.1007/s00277-022-04774-2
3. 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. *International journal of hematology*. 116(2)295-301, 2022. doi.10.1007/s12185-022-03319-7
4. Yokoo T, Tanabe A, Yoshida Y, Caaveiro JMM, Nakakido M, Ikeda Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Entzinger K, Maruyama T, Okumura CJ, Nangaku M, Tsumoto K. Antibody recognition of complement Factor H reveals a flexible loop involved in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome pathogenesis. *The Journal of biological chemistry*. 101962-101962, 2022. doi.10.1016/j.jbc.2022.101962
  5. Kawano N, Abe T, Ikeda N, Nagahiro Y, Kawano S, Tochigi T, Nakaike T, Yamashita K, Kubo K, Yamanaka A, Terasaka S, Marutsuka K, Mashiba K, Kikuchi I, Shimoda K, Matsumoto M, Ochiai H. Clinical features and outcomes of four atypical hemolytic uremic syndrome cases at a single institution in Miyazaki Prefecture from 2015 to 2019. *Renal Replacement Therapy*. 8(1) 2022. doi.10.1186/s41100-022-00396-6
  6. Yoshida K, Murata S, Morimoto M, Mushino T, Tanaka K, Yamashita Y, Hosoi H, Nishikawa A, Tamura S, Hatakeyama K, Matsumoto M, Sonoki T. Sudden Cardiac Death in a Patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report. *Hematology reports*. 14(2)203-209, 2022. doi.10.3390/hematolrep14020027
  7. Takagi Y, Kobayashi Y, Hirakata A, Takei M, Ogasawara S, Yajima C, Ikeuchi Y, Matsumoto A, Ogawa Y, Handa H, Matsumoto M, Arakawa H, Takizawa T. Systemic Lupus Erythematosus Presenting With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at Onset: A Case Report. *Frontiers in Pediatrics*. 10 931669-931669, 2022. doi.10.3389/fped.2022.931669
  8. Sakai K, Matsumoto M, Waele L D, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, Meyer S D, Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 7(1) 131-140, 2022. doi.10.1182/bloodadvances.2022088885
  9. Tarasco E, von Krogh AS, Hrdlickova R, Braschler TR, Iwaniec T, Knöbl PN, Hamada E, Pikovsky O, Farese S, Gutwein O, Kessler P, Schultz NH, von Auer C, Windyga J, Friedman K, Hrachovinova I, George JN, Matsumoto M, Schneppenheim R,

- Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and COVID-19: Impacts of vaccination and infection in this rare disease. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 6(7) e12814, 2022. doi.10.1002/rth2.12814
10. Sakai K, Hamada E, Kokame K, Matsumoto M. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies. *Annals of Blood*. 2022
  11. 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.
  12. 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.
  13. Tarasco E, Lukas Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova IV, Knöbl P, Matsumoto M, von Krogh AS, AebiHuber I, Cermakova Z, GórskaKosicka M, Jalowiec KA, Largiadèr CR, Prohaszka Z, Sinkovits G, Windyga J, Lämmle B, Kremer - 34 - Hovinga JA. Annual Incidence and Severity of Acute Episodes in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 137(25):3563-3575, 2021.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
17. 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.
  18. 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
  19. 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.
  20. 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
  21. 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.
  22. 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.
  23. Yamazaki Y, Eura Y, Kokame K. VATPase V0a1 promotes WeibelPalade body biogenesis through the regulation of membrane fission. *Elife.* 10

- e71526, 2021.  
doi:10.7554/eLife.71526.
24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Sakai K, Someya T, Harada K, Yagi H, Matsui T, Matsumoto M. Novel aptamer to von Willebrand factor A1 domain (TAGX-0004) shows total inhibition of thrombus formation superior to ARC1779 and comparable to caplacizumab. *Haematologica* 19;105(11):235549. doi:10.3324/haematol.2019.235549
  28. Sakurai S, Kato H, Yoshida Y, Sugawara Y, Fujisawa M, Yasumoto A, Matsumoto M, Fujimura Y, Yatomi Y, Nangaku M. Profiles of Coagulation and Fibrinolysis Activation-Associated Molecular Markers of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Acute Phase. *J Atheroscler Thromb.* 27(4)353-362, 2020. doi.org/10.5551/jat.49494
  29. Sakai K, Kuwana M, Tanaka H, Hosomichi K, Hasegawa A, Uyama H, Nishio K, Omae T, Hishizawa M, Matsui M, Iwato K, Okamoto A, Okuhiro K, Yamashita Y, Itoh M, Kumekawa H, Takezako N, Kawano N, Matsukawa T, Sano H, Oshiro K, Hayashi K, Ueda Y, Mushino T, Ogawa Y, Yamada Y, Murata M, Matsumoto M. HLA loci predisposing to immune TTP in Japanese: potential role of the shared ADAMTS13 peptide bound to different HLA-DR. *Blood* 135(26):2413-2419, 2020. doi.10.1182/blood.2020005395
  30. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiwara M, Ogawa Y, Kaburagi S, Hara T, Kokame K,

- Miyata T, Hatakeyama K, - 38 -  
 Matsumoto M. Success and  
 limitations of plasma treatment  
 in pregnant women with  
 congenital thrombotic  
 thrombocytopenic purpura. *J*  
*Thromb Haemost.* Aug, 18(11)2929-  
 2941, 2020.  
 doi.org/10.1111/jth.15064
31. Kubo M, Sakai K, Yoshii Y,  
 Hayakawa M, Matsumoto M.  
 Rituximab prolongs the time to  
 relapse in patients with immune  
 thrombotic thrombocytopenic  
 purpura: analysis of off-label  
 use in Japan. *Int J Hematology.*  
 112(2)764-772, 2020.  
 doi10.1007/s12185-020-02974-y
32. Tanabe S, Fujimura Y, Lämmle B,  
 Kimura T, Isonishi A, Sakai K,  
 Matsumoto M. Stealth thrombosis  
 of brain and kidney in a girl  
 with Upshaw-Schulman syndrome  
 not receiving prophylactic  
 plasma infusions. *Int J Hematol.*  
 112, 603-604, 2020.  
 doi.10.1007/s12185-020-02997-5
33. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S,  
 Coppo P, Geldziler B, Iorio A,  
 Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M,  
 Rock G, Russell L, Tarawneh R,  
 Valdes J, Peyvandi F. ISTH  
 Guidelines for the Diagnosis of  
 Thrombotic Thrombocytopenic  
 Purpura. *J Thromb Haemost,* 18:  
 2486-2495, 2020  
 doi.org/10.1111/jth.15006
34. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S,  
 Coppo P, Geldziler B, Iorio A,  
 Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M,  
 Rock G, Russell L, Tarawneh R,  
 Valdes J, Peyvandi F. Good  
 Practice Statements (GPS) for  
 the Clinical Care of Patients  
 with Thrombotic  
 Thrombocytopenic Purpura. *J*  
*Thromb Haemost.* 18: 503-2512,  
 2020 doi.org/10.1111/jth.15009
35. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S,  
 Coppo P, Geldziler B, Iorio A,  
 Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M,  
 Rock G, Russell L, Tarawneh R,  
 Valdes J, Peyvandi F. ISTH  
 Guidelines for Treatment of  
 Thrombotic Thrombocytopenic  
 Purpura. *J Thromb Haemost* 18:  
 2496-2502, 2020  
 doi.org/10.1111/jth.15010
36. Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y,  
 Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M.  
 Characteristics behaviors of  
 coagulation and fibrinolysis -  
 39 - markers in acquired  
 thrombotic thrombocytopenic  
 purpura. *J Intensive Care Med.*  
 36, 436-442, 2021  
 doi:10.1177/0885066619899637.
37. Tarasco E, Lukas Bütikofer L,  
 Friedman KD, George JN,  
 Hrachovinova IV, Knöbl P,  
 Matsumoto M, von Krogh AS,

- AebiHuber I, Cermakova Z, GórskaKosicka 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 doi.org/10.1182/blood.202000980
- 1
38. 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*. 137:1855-1861, 2021. doi:10.1182/blood.2020009150.
39. Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, et al. The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol*. 117:366-377, 2022 Epub
40. Masashi Akiyama, Yuka Eura, Koichi Kokame: Siglec-5 and Siglec-14 mediate the endocytosis of ADAMTS13. *Thromb. Res.* 219, 49-59 (2022)
41. 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)
42. Kazuya Sakai, Yoshihiro Fujimura, Yasuyuki Nagata, Satoshi Higasa, Masato Moriyama, Ayami Isonishi, Mutsuko Konno, Michiko Kajiwara, Yoshiyuki Ogawa, Shigehiko Kaburaki, Tomoko Hara, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Kinta Hatakeyama, Masanori Matsumoto: Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost.* 18, 2929-2941 (2020)
43. Uwatoko R, Shindo M, Hashimoto N, Lio R, Ueda Y, Tatematsu Y, Kato N, Maruyama S, Hayashi T. Relapse of atypical hemolytic uremic syndrome triggered by COVID-19: a lesson for the clinical nephrologist. *J Nephrol* 2023;Mar6: 1-4.

#### 和文

1. 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
2. 山田真也, 松本雅則. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病(後天性 TTP) 臨床検査 66(9) 1048-1055, 2022
  3. 久保政之, 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 血液疾患診療ハンドブック 173-178, 2022
  4. 濱田恵理子, 酒井和哉, 松本雅則. 遺伝性血栓性血小板減少性紫斑病 (Upshaw-Schulman 症候群) 別冊 日本臨牀腎臓症候群(第3版) II 16-20, 2022
  5. 酒井和哉, 松本雅則. 【指定難病 - 37 - 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
  6. 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
  7. 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
  8. 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
  9. 宮川義隆, 後天性血栓性血小板減少性紫斑病:リツキシマブを使用した症例, Land mark in thrombosis and hemostasis 2022, 126-127, 2022
  10. 宮川義隆, 妊娠関連 TMA (HELLP 症候群を含む) のコントロール, 血液内科, 85:191-194, 2022
  11. 宮川義隆, 後天性 TTP の治療, 日本血栓止血学会誌, 33:414-420, 2022
  12. 宮川義隆, カプラシマブ:後天性血栓性血小板減少性紫斑病に血漿交換は不要になるか?, 日本血栓止血学会誌, 33:583-582. 2022
  13. 宮川義隆, 特発性血小板減少性紫斑病と血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ, リウマチ科, 68:526-529, 2022
  14. 宮川義隆, 血栓性微小血管症の基礎知識 日本集中治療医学会雑誌, 27:841-844, 2020
  15. 宮川義隆, 免疫性血小板減少症, 周産期医学, 50:175-177, 2020
  16. 宮川義隆, 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, 日本血液学会雑誌, 109:2477-2483, 2020
17. 宮川義隆, 血栓性血小板減少性紫斑病に対する新規治療, 血液内科, 81:518-521, 2020
  18. 宮川義隆, TTP 診療の最前線, 臨床血液, 61:1331-1337, 2020
  19. 宮川義隆, 非典型溶血性尿毒症症候群の診断と治療, 日本内科学会雑誌, 109:1363-1369, 2020
  20. 宮川義隆, 血栓性血小板減少性紫斑病の治療, 日本血栓止血学会誌, 31:28-36, 2020
  21. 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
  22. 立俵良崇、加藤規利、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群（指定難病 109）.Thrombosis Medicine 11, 289- 297, 2021
  23. 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.
  24. 酒井 和哉、松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態、診断と治療 日本内科学会雑誌 109(7)1355-1362, 2020
  25. 久保政之, 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療 臨床血液 61(5)529-535, 2020
  26. 宮田敏行, 小亀浩市.TMA の遺伝子診断:TTP と aHUS. 日本血栓止血学会誌 31, 17-27, 2020
  27. 加藤規利、立俵良崇、丸山彰一. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療 .Thrombosis Medicine 10, 225-231, 2020
  28. 宮田敏行,小亀浩市: TMA の遺伝子診断:TTPとaHUS. 日本血栓止血誌, 31, 17-27 (2020)
  29. 加藤規利、立俵良崇、丸山彰一 aHUS の病態と臨床 日本血栓止血学会誌 2020; 31(1): 45-54
  30. 立俵良崇、加藤規利、丸山彰一 aHUS プロフェッショナル腎臓内科学 中外医学社 2020
  31. 加藤規利、立俵良崇、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療：Thrombosis Medicine vol.10 no. 3 p.225-231, 2020 先端医学社
  32. 立俵良崇、加藤規利、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群（指定難病 109）：Thrombosis Medicine vol.11 no. 1 p.289-297, 2021 先端医学社
  33. 立俵良崇、加藤規利、丸山彰一：TMA：最新診療ガイドラインに基づく腎・

透析診療指針 2021-' 22 総合医学社

34. 加藤規利, 立忝良崇, 丸山彰一: 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 Vol. 91No.1 p.94-102, 2021 東京医学社

## 2. 学会発表

1. 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 WEB 開催 2022/2/19
2. 樋口 (江浦) 由佳, 松本 雅則, 小亀 浩市 ロングリードシーケンシングの強みを活かした ADAMTS13 遺伝子解析 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
3. 濱田恵理子, 山田真也, 酒井和哉, 久保政之, 早川正樹, 松本雅則. 新型コロナウイルスワクチンによる血栓性血小板減少性紫斑病患者への影響 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
4. 松本雅則. ADAMTS13 の VWF 過剰切断による後天性 von Willebrand 症候群の治療法開発 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
5. Masanori Matsumoto. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy with special reference to thrombotic

thrombocytopenic purpura. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24

6. 松本 雅則. 実臨床で鑑別に苦慮する TMA—妊娠関連 TMA と aHUS— 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/25
7. Shinya Yamada, Masayuki Kubo, Eriko Hamada, Kenki Saito, Masaki Hayakawa, Hidesaku Asakura, Masanori Matsumoto. Differential Diagnosis Distinguishing Immune TTP from Septic DIC Using Plasma Levels of Haptoglobin and Factor XIII Activity. 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
8. Kazuya Sakai, Masanori Matsumoto, Laure De Waele, Charlotte Dekimpe, Eriko Hamada, Masayuki Kubo, Claudia Tersteeg, Simon F De Meyer, Karen Vanhoorelbeke. ADAMTS13 Conformation and Immunoprofiles in Japanese Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
9. Erika Tarasco, Kenneth D. Friedman, James N. George, Paul Knöbl, Ingrid Hrachovinova,

- Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne Sophie Von Krogh, Bernhard Lammle, Johanna A. Kremer Hovinga Strebel. Neonatal Exchange Transfusion: When Should We Think about Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (hTTP)? 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
10. 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
  11. 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 - 38 - 病(TTP)症例. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021.5. Web
  12. 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)
  13. 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アレ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
  14. 松本雅則. 動脈血栓症治療のためのVWF A1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
  15. 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
  16. 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, 花村一郎, 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効性. 第 83 回日本血液学会学術集会. 2021. 9. Web
17. 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)
18. 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)
19. 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) - 39 -
20. 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)
21. 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. 2. Web 久保 政之、松本雅則. 種々の血小 板減少症の病態と血小板輸血: TTP と 血小板輸血. 第 68 回日本輸血・細胞 治療学会学術総会, 札幌コンベンシ ョンセンター (WEB 開催), 2020 年 5 月 28 日~30 日
22. 松本雅則、藤村吉博. von Willebrand 因子異常症からみた血 - 40 - 栓止血制御機構—出血と血栓の両方 向への ADAMTS13 の重要性. 第 42 回 日本血栓止血学会学術集会. 大阪国 際会議場 (WEB 開催) 2020 年 6 月 18 日~20 日
23. 松本雅則. ADAMTS13 検査と TTP の治療. 第 42 回日本血栓止血学 会学術集 会. 大阪国際会議場 (WEB 開催). 2020 年 6 月 18 日~20 日
24. 酒井和哉、松本雅則. 先天性血栓 性血小板減少性紫斑病患者におけ る新鮮凍結血漿定期輸注療法の現 状と 問題点. 第 42 回日本血栓止 血学会学 術集会. 大阪国際会議場 (WEB 開催) 2020 年 6 月 18 日

- ～20 日
25. 秋山正志・樋口(江浦)由佳・小亀浩  
市. 新規 ADAMTS13 クリアランス  
受容体 SIGLEC5 および SIGLEC14 の  
機能解析. 第 42 回日本血栓止血  
学会学術集会, 大阪, 2020 年 6 月  
18-20 日
26. 三島 優一・秋山 正志・小亀 浩市.  
肝 星細胞における ADAMTS13 の遺  
伝子発 現調節. 第 42 回日本血栓  
止血学会学 術集会, 大阪, 2020 年  
6 月 18-20 日
27. 松田 安史、近澤 亮、位田 奈緒子、  
森田 美穂子、細野 奈穂子、白藤 文、  
吉田 好雄、朝倉 英策、松本 雅則、  
山内 高弘. 診断に苦慮した成人発  
症型先天性 TTP の一例. 第 21 回  
日本 検査血液学会学術集会 (WEB  
開催) 2020 年 7 月 11 日～12 日
28. E. Tarasco, L. Bütikofer, G.  
Sinkovits, Z. Prohászka, A. S.  
von Krogh, P.N. Knöbl, K.D.  
Friedman, J.N. George, I. Aebi-  
Huber, K.A. Jalowiec, Z.  
Cermakova, M. Górska-Kosicka, J.  
Windyga, I. Hrachovinova, C.R.  
Largiadèr, M. Matsumoto, B.  
Lämmle, J.A. Kremer Hovinga.  
Severity of Acute Events in  
Patients with Hereditary  
Thrombotic Thrombocytopenic  
Purpura (hTTP) with or without  
Regular Plasma Prophylaxis:  
Results from the International  
Hereditary TTP Registry. XXVIII  
Congress of the International  
Society on Thrombosis and  
Haemostasis (ISTH). VIRTUAL.  
2020 年 7 月 12 日～14 日 10)
29. M. Kubo, K. Sakai, Y. Yoshii, M.  
Hayakawa, M. Matsumoto.  
Rituximab Prolongs the Time to  
Relapse in Patients with Immune  
Thrombotic Thrombocytopenic  
Purpura: Analysis of Off-Label  
Use in Japan. XXVIII Congress of  
the International Society on  
Thrombosis and Haemostasis  
(ISTH). VIRTUAL, 2020 年 7 月 12  
日～14 日
30. 松本 雅則. TTP (血栓性血小板減少  
性 紫斑病) に対する新規治療法. 第  
12 回 日本血液疾患免疫療法学会  
学術集会, 千里ライフサイエンス  
センター, 2020 年 9 月 12 日
31. 松本 雅則. 集中治療領域における  
- 41 - TMA の鑑別診断と治療第 48  
回日本集 中治療医学会学術集会.  
Web 会議. 2021 年 2 月 12 日
32. Masanori Matsumoto.  
Presentations Pathophysiology  
and Management of Congenital TTP

- (Upshaw-Schulman Syndrome). The 11th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. Web. 2021年3月19日
33. Masanori Matsumoto. Presentation A 20-Year Study of Thrombotic Microangiopathy Using a Japanese Registry. The 11th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. Web. 2021年3月19日
  34. 樋口(江浦)由佳, 松本雅則, 小亀浩市: ロングリードシークエンシングの強みを活かした ADAMTS13 遺伝子解析. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.
  35. 山崎泰男, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: Weibel-Palade 小体は V-ATPase V0a1 によって制御される膜分離を経て形成される. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.
  36. 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, オンライン, 2022年2月19日.
  37. 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年5月27-29日.
  38. 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 Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Online, July 17-21, 2021.
  39. 秋山正志, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: 新規 ADAMTS13 クリアランス受容体 SIGLEC5 および SIGLEC14 の機能解析. 第42回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2020年6月18-20日.
  40. 三島優一, 秋山正志, 小亀浩市: 肝星細胞における ADAMTS13 の遺伝子発現調節. 第42回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2020年6月18-20日.
  41. 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年6月4日、横浜市
  42. 立衿良崇, 今泉貴広, 加藤規利, 道端伸明, 康永秀生, 丸山彰一: 本邦 aHUS の診断と治療に関する診療実態: DPC データ研究: 第51回日本腎

臓学会西部学術大会 2021 年 10 月  
16 日 完全 WEB 開催

43. 丸山彰一、池田洋一郎、要伸也、加藤規利、松本雅則、石川由美子、下野明彦、宮川義隆、南学正臣、柴垣有吾、岡田浩一：成人非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 患者に対するエクリズマブ市販後調査の解析：第 65 回日本腎臓学会学術総会、神戸市
44. 田崎優子 1, 2 辻本弘 3 横山忠史 2 日高義彦 3 加藤規利 4 丸山彰一 4 井上徳光 3 和田泰三 CFH/CFHR1 hybrid 遺伝子と CFHR3,

1, 4, 2 の重複を認めた非典型溶血性尿毒症症候群の 1 家系 小児腎臓病学会 2023/6 大阪

### 3. 一般向け講演会

1. 松本雅則. 先天性 TTP の日本のレジストリ. 先天性 TTP 公開講演会. WEB 開催 2022/7/17

### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし  
2. 実用新案登録：なし  
3. その他：なし

## 日本人免疫原性血栓性血小板減少性紫斑病における疾患感受性 HLA の同定 およびアレル拘束性 T 細胞エピトープの解析

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：酒井和哉 奈良県立医科大学 輸血部

### 研究要旨

免疫原性血栓性血小板減少性紫斑病 (immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: iTTP) は、ADAMTS13 に対する自己抗体が産生されることで発症する極めて稀な自己免疫性疾患である。自己免疫性疾患の発症リスク因子の一つとして疾患感受性 HLA が存在する。ヨーロッパ系集団においては *DRB1\*11* が iTTP の疾患感受性 HLA の一つと報告されている。また、T 細胞 Assay および溶出ペプチドを用いた質量分析結果より、iTTP 患者の樹状細胞上の DRB1\*11 分子は ADAMTS13 の CU2 ドメイン由来のペプチドと複合体を形成し、ヘルパー T 細胞の活性化に与ることが示唆されている。

我々は、52 例の iTTP 患者の HLA 解析を行い、ヨーロッパ系集団とは遺伝的背景が大きく異なる日本人集団において、*DRB1\*08:03* を疾患感受性 HLA と同定した。次に、DRB1\*08:03 分子に結合しうる ADAMTS13 ペプチド (アレル拘束性 T 細胞エピトープ) を同定すべく、抗原提示細胞質内の HLA-ペプチド安定性 (親和性) が、細胞表面の HLA-ペプチド複合体発現量に相関する原理を用いた MHC-density assay を用いて、DRB1\*08:03 および DRB1\*11:01 と高親和性を有する ADAMTS13 ペプチドの検討を行った。候補ペプチドは *in silico* 予測モデル、およびヨーロッパ系集団での既報を基に抽出した。

6 つのペプチド (p101, p598, p970, p1266, p1334, p1355) は DRB1\*08:03 分子と DRB1\*11:01 分子に対して共に高い HLA-ペプチド安定性を示した。今後、T 細胞 Assay および溶出ペプチドを用いた質量分析を実施し、得られた知見につき吟味を行う必要がある。

#### A. 研究の目的

TTP は全身の微小血管に血小板と von Willebrand 因子 (VWF) を中心とした血栓が形成される致死性血栓症である。TTP の 9 割以上を占める iTTP は VWF 切断酵素である ADAMTS13 に対する自己抗体が産生されることで発症する自己免疫性疾患である。ADAMTS13 活性が著減し

た TTP 患者では、血管内皮細胞から血中に放出された血小板凝集能の強い超高分子量 VWF 重合体が切断されずに存在する。微小血管内で血小板血栓を形成することで、腎臓や脳などの虚血性臓器障害を引き起こす。

自己免疫性疾患の発症リスク因子の一つとして疾患感受性 HLA が存在する。関



節リウマチ、全身性エリテマトーデス、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患では疾患感受性 HLA の同定がされており、iTTP においても 2010 年以降に欧州の複数のグループからヨーロッパ系集団では DRB1\*11 (DRB1\*11:01) が疾患感受性 HLA の一つと報告されている。また、*in vitro* 実験より、iTTP 患者の樹状細胞上の DRB1\*11 由来 DR 分子は ADAMTS13 の CUB2 ドメイン由来のペプチド FINVAPHAR と複合体を形成し、ヘルパー T 細胞の活性化に関与するという結果が得られている。

ヨーロッパ系集団とは遺伝的背景が大きく異なる日本人において、多数の iTTP 患者を対象とした HLA 解析研究およびアレル拘束性 T 細胞エピトープの検討研究は存在しない。今回、日本人 iTTP 患者の HLA 解析研究を実施し、疾患感受性 HLA を同定し、その上で *in vitro* でのアレル拘束性 T 細胞エピトープの検討を行ったので報告する。

## B. 研究方法

### 対象患者

2017 年 9 月より 2019 年 3 月までに日本国内の 19 施設の医療機関を受診した iTTP 患者 52 名を解析対象とした。TTP 診療ガイド 2017 に基づき、原因不明の血小板減少と溶血性貧血を呈し、ADAMTS13 活性が健常人プールの 10%未満かつ ADAMTS13 インヒビター陽性 (0.5 Bethesda Unit/mL 以上) の場合に iTTP と診断した。

### HLA 解析

同意の得られた患者より EDTA 採血管に

2mL の採血を行い、白血球成分よりゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサー Illumina Miseq による HLA 解析を行った。解析対象アレルは HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1 の 11 遺伝子座とした。健常人のアレル頻度を比較するため、3 つの日本人集団の HLA タイピング結果 [中島ら (n=208)、Japan pop2 (n=916)、Japan pop17 (n=3078)] をコントロールとして参照した。

### 統計解析

2 群間の HLA アレル頻度の差は Fisher の正確検定を用いて解析の上で、多重検定による  $\alpha$  エラーの増大を防ぐため、Bonferroni 補正を行った。各遺伝子座において日本人健常人におけるアレル頻度が 1%以上のアレル数を p 値に掛け合わせ、補正 p 値 (corrected P-value: Pc) を算出した。また、臨床パラメータの 2 群間の中央値の差の検定は Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。有意水準を 5%として、p 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意差があると判定した。解析ソフトは EZR を用いた。

### 疾患感受性 HLA のアレル拘束性 T 細胞エピトープの検討

#### ・候補ペプチドの抽出

同定された疾患感受性 HLA に Coding される HLA 分子が、どのような ADAMTS13 由来ペプチドと強い親和性を示すかを *in silico* ペプチド結合予測ソフトウェアである NetMHCIIpan version 4.0 を用いて予測した。また、既報の *In vitro* 研究 (T 細胞 Assay および溶出ペプチドを用いた質量分析) の結果についても、日

本人の疾患感受性 HLA 分子との親和性を検討する目的で候補ペプチドに含めた。最終的に 24 の ADAMTS13 ペプチドを抽出した。(図 1)

#### ・HLA-density Assay

筑波大学遺伝医学の宮寺博士によって開発された新たな解析手法であり、抗原提示細胞質内の HLA-ペプチド安定性(親和性)が、細胞表面の HLA-ペプチド複合体発現量に相関する原理に基づく。Assay の詳細は論文を参照されたいが、要約すると DRA 安定発現株に DRB1-標的ペプチド(15mer)-GFP 配列をレトロウイルスベクターにてトランスフェクションし、細胞表面の HLA 分子密度および GFP シグナルをフローサイトメトリーにて解析する手法である。(図 2) GFP シグナルで補正した HLA 分子のシグナル量を各ペプチドについて算出する。次に、コントロールペプチド(g9: 9mer のグリシン)との結合度を 1 とした場合の各ペプチドの相対的な結合度を解析し、比率が一定値(2)以上の場合にアレル拘束性 T 細胞エピトープの候補であると判定した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、全ての参加施設にて医の倫理審査委員会の承認を受け、患者より文書での同意を得て実施した。

### C. 研究成果

#### iTTP 患者背景

男女比は 22 : 30 と女性に多く、発症時の年齢中央値は 56.5 歳 (1-81) であった。38 例が原発性 iTTP、12 例が膠原病関連 iTTP、1 例が悪性腫瘍関連 iTTP (胃

癌)、1 例が膵炎関連 iTTP であった。膠原病関連 iTTP の内訳は 6 例が SLE、3 例が混合性組織結合病、2 例がシューグレン症候群、1 例が原発性胆汁性胆管炎であった。急性期の ADAMTS13 活性は全症例で 3%未満であり、ADAMTS13 インヒビターの中央値は 2.5 BU/mL (0.5-113 BU/mL) であった。全症例で著しい血小板減少(血小板数中央値  $11.5 \times 10^9/L$ )と溶血性貧血(LDH 中央値 968 U/L およびヘモグロビン中央値 8.0 g/dL)を認めた。一方ほとんどの症例で腎障害はそれほど強くなかった(血清クレアチニン中央値 0.88 mg/dL)。iTTP の急性期に 52 人中 49 人が新鮮凍結血漿を置換液とする血漿交換療法とステロイドによる標準治療を受けていた。血漿交換実施回数の中央値は 11 回 (3-42 回) で、血漿交換を受けた 49 人中 19 人が治療抵抗性と判定された。

#### 日本人集団における iTTP 患者と健常人におけるアレル頻度の比較

表 1 に日本人集団における iTTP 患者と健常人のアレル頻度を比較した結果を示す。HLA クラス II アレルについて以下のアレルが日本人における iTTP の疾患感受性 HLA として同定された。

中島らのコントロールとの比較では DRB1\*08:03 (OR : 3.01、Pc=0.0165)、DQA1\*01:03 (OR : 2.37、Pc=0.006)、DQB1\*06:01 (OR : 2.62、Pc=0.024) がリスクアレルとして同定された。Japan pop2 コントロールとの比較では DRB1\*08:03 (OR : 2.67、Pc=0.075)、DQA1\*01:03 (OR : 2.25、Pc=0.018)、DQB1\*06:01 (OR : 2.40、Pc=0.011) がリ

スクアレルとして同定された。最後に Japan pop17 コントロールとの比較では DRB1\*08:03 (OR : 2.41、Pc=0.0198)、DPB1\*19:01 (OR:8.16、Pc=0.0227) がリスクアレルとして同定された。すべてのコントロール間で共通するリスクアレルとして DRB1\*08:03 が同定された。なお、HLA クラス I アレルでは iTTP 患者と健常人間にアレル頻度の有意な差はみられなかった。

なお、ヨーロッパ系集団で危険因子および保護因子とされる DRB1\*11 および DRB1\*04 は、日本人集団では抗原レベルにおいても iTTP 患者と健常人コントロール間でアレル頻度に有意差はみられなかった。

#### 疾患感受性 HLA のアレル拘束性 T 細胞エピトープの検討

図 3 に MHC-density assay の検討結果を示す。DRB1\*08:03 分子および DRB1\*11:01 分子において 10 個および 13 個のペプチドが高い g9 比を示し、いずれの DR 分子とも ADAMTS13 の複数のドメインにまたがって候補ペプチドが存在していた。(図 3)。このうち、4 つのペプチド (p622, p651, p913, p1279) は DRB1\*08:03 に対して高い g9 比を示したが、DRB1\*11:01 に対しては示さなかった。一方、6 つのペプチド (p101, p598, p970, p1266, p1334, p1355) は DRB1\*08:03 と DRB1\*11:01 に対して共に高い g9 比を示した。

#### D. 考察

本研究は遺伝的に孤立した日本人 iTTP52 名を対象とした HLA 解析研究で

あり、疾患感受性アレルとして DRB1\*08:03 を同定した。DRB1\*08:03 は東アジアに限局し、欧米ではまれな DRB1 アレルとして知られている。また今回の解析ではヨーロッパ系集団において同定されている疾患感受性 HLA (DRB1\*11) および疾患抵抗性 HLA (DRB1\*04) は遺伝的背景の異なる日本人においては患者と健常人で有意な差がみられなかった。

ヨーロッパ系集団においては、DRB1\*11 (主に DRB1\*11:01) をはじめとする HLA タイピングのされた患者検体 (末梢血単核細胞) を用いた *In vitro* 研究がオランダとフランスのグループから報告されている。オランダのグループからは T 細胞 Assay および溶出ペプチドを用いた質量分析の結果が、フランスのグループからは T 細胞 Assay の結果が参照可能である。2 つの報告には完全には一致しないところもあるが、おおむね ADAMTS13 由来の CUB ドメイン内のペプチドが ADAMTS13 自己反応性 T 細胞に提示されることが示唆されている。

今回我々は日本人集団におけるアレル拘束性 T 細胞エピトープの同定を行うべく、HLA-density Assay を用いた *in vitro* 研究を筑波大学宮寺博士の協力のもとで実施した。同アッセイは細胞表面の HLA-ペプチド複合体発現量が抗原提示細胞質内の HLA-ペプチド安定性(親和性)と相関することを利用したものである。今回の解析では NetMHCIIpan version 4.0 で予測された高親和性 ADAMTS13 ペプチドおよび既報の *in vitro* 研究 (T 細胞 Assay および溶出ペプチドを用いた質量分析) で同定された

ペプチドを抽出し、計 24 種類の ADAMTS13 ペプチドについて DRB1\*11:01 および DRB1\*08:03 分子それぞれに対する親和性を検討した。

DRB1\*08:03 および DRB1\*11:01 由来の DR 分子は結合モチーフ（アンカーアミノ酸が異なる）がお互いに異なることが *in silico* 予測結果から判明しているが、HLA-density Assay の結果からはそれぞれの DR 分子が 6 つの共通する ADAMTS13 ペプチドと高い親和性を有することが示された。これらの 6 つのペプチドのうち、p970、p1266、p1334、p1355 は既報の溶出ペプチドを用いた質量分析にて検出され、また p1355 は DRB1\*03 陽性患者の T 細胞に認識されたことから、これらの 4 つのペプチドは、DRB1\*11:01 と DRB1\*08:03 を含む DRB1 アレル間で共有する T 細胞エピトープで、日本人における iTTP 発症・進展に関係している可能性が示唆された。

自己免疫性疾患における、免疫寛容の破綻のメカニズムについては 1 型糖尿病などでは HLA-ペプチドの不安定な複合体（低親和性の複合体）が自己ヘルパー T 細胞に認識されることで生じうる

ことが提唱されている。しかしながら、このメカニズムは特定の標的臓器を有しない iTTP においても当てはまるのかは不明である。今回の HLA-density Assay の実施に伴い、DRB1\*0803 分子は DRB1\*11:01 分子よりも安定性が乏しいことが判明した。この事実は、DRB1\*08:03 が DRB1\*11:01 よりも ADAMTS13 ペプチドと不安定な HLA-ペプチド複合体を形成し、免疫寛容の破綻に関与する可能性を示唆する。

iTTP における免疫寛容の破綻を今回の解析結果のみで説明することは難しく、より強固なエビデンスを形成するためには DRB1\*11:01 での先行研究と同様に T 細胞 Assay や溶出ペプチドを用いた質量分析を行う必要がある。そのためには、急性期 iTTP 患者の末梢血単核細胞を採取、処理する必要があるため、共同研究の新たな体制の確立が不可欠である。

## E. 結論

日本人 iTTP 患者の HLA 解析研究を実施し、疾患感受性 HLA として *DRB1\*08:03* を同定した。

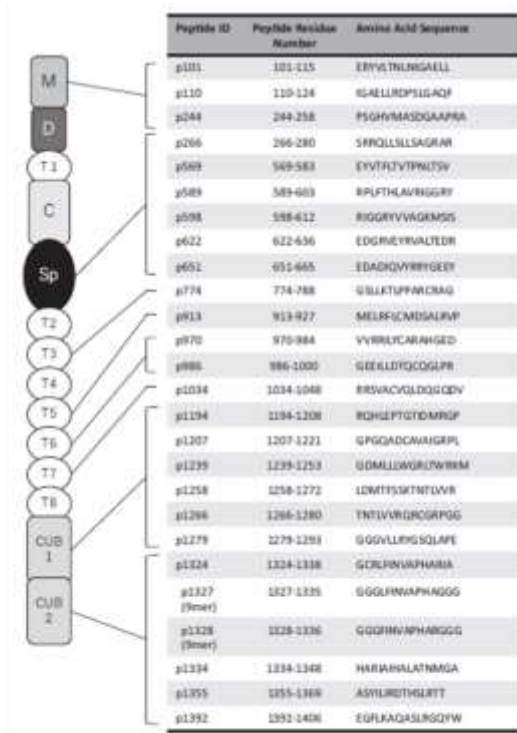


図1 MHC-density assayに用いたADAMTS13ペプチド

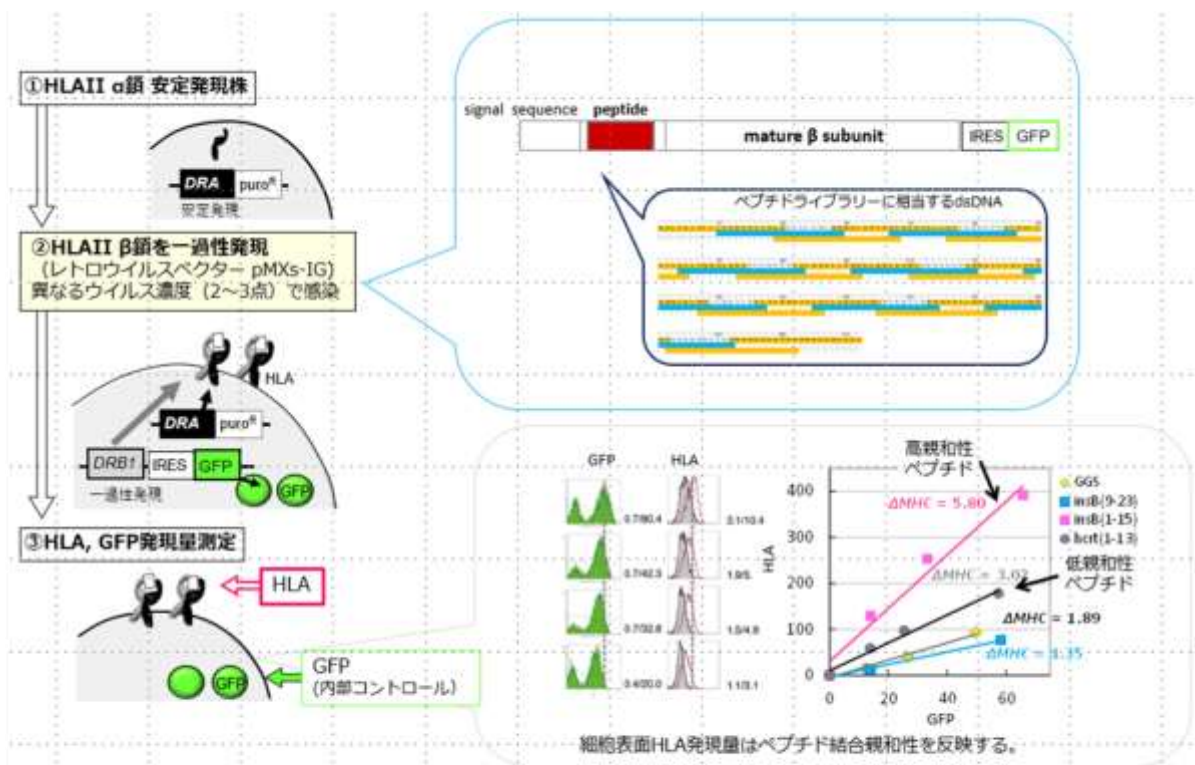


図2. MHC-density assay: 細胞表面発現系によるHLA-ペプチド相互作用の評価

表 1. 日本人集団におけるiTTP患者とコントロール集団のアレル頻度の比較

Allele	iTTP (2n = 104)					Control (2n = 416)					Pop2 (2n = 1832)					Pop17 (2n = 6156)				
	Freq	Freq	OR (95% CI)	p	pc	Freq	OR (95% CI)	p	pc	Freq	OR (95% CI)	p	pc	Freq	OR (95% CI)	p	pc			
<b>DRB1</b>																				
*08:03	17.3%	6.5%	3.01 (1.49-5.94)	.0009	.0165	7.3%	2.67 (1.46-4.64)	.0004	.0075	8.0%	2.41 (1.35-4.08)	.0011	.0198							
*11:01	4.8%	2.9%	1.70 (0.46-5.33)	.35*	N.S.	2.9%	1.70 (0.52-4.33)	.34*	N.S.	2.6%	1.89 (0.59-4.66)	.20*	N.S.							
*15:01	2.9%	11.8%	0.22 (0.04-0.71)	.0117	N.S.	5.9%	0.47 (0.09-1.47)	.29	N.S.	6.5%	0.43 (0.09-1.29)	.20	N.S.							
*15:02	12.5%	7.9%	1.66 (0.77-3.39)	.20	N.S.	8.4%	1.57 (0.79-2.90)	.20	N.S.	11.0%	1.16 (0.59-2.09)	.74	N.S.							
<b>DQA1</b>																				
*01:01	9.6%	16.6%	0.54 (0.24-1.10)	.11	N.S.	11.7%	0.80 (0.37-1.57)	.61	N.S.	11.3%	0.84 (0.39-1.62)	.70	N.S.							
*01:03	29.8%	15.1%	2.37 (1.29-4.01)	.0009	.0060	15.7%	2.25 (1.40-3.54)	.0003	.0018	19.2%	1.79 (1.13-2.77)	.0096	N.S.							
<b>DQB1</b>																				
*03:01	14.4%	11.1%	1.35 (0.67-2.61)	.43	N.S.	11.8%	1.19 (0.63-2.11)	.66	N.S.	11.2%	1.34 (0.71-2.34)	.38	N.S.							
*06:01	29.8%	13.9%	2.62 (1.52-4.45)	.0002	.0024	14.2%	2.40 (1.50-3.79)	.0001	.0011	18.8%	1.83 (1.16-2.84)	.0066	N.S.							
*06:03	2.9%	11.8%	0.22 (0.04-0.71)	.0117	N.S.	5.6%	0.47 (0.09-1.47)	.29	N.S.	6.3%	0.44 (0.09-1.34)	.22	N.S.							
<b>DPB1</b>																				
*03:01	2.9%	4.8%	0.59 (0.11-2.04)	.39*	N.S.	0.5%	5.4 (0.94-21.42)	.0290*	N.S.	5.1%	0.55 (0.11-1.68)	.49*	N.S.							
*19:01	3.8%	0.7%	5.48 (0.91-38.00)	.0223*	N.S.	0%	n.d.	n.d.	n.d.	8.16 (2.05-23.80)	.0023*	.0227								

p, Chi-square test (Yates' continuity correction); pc, Bonferroni correction for multiple comparison; N.S., not significant (pc ≥ .05); n.d., not determined.  
\* Fisher's exact test (2-sided).

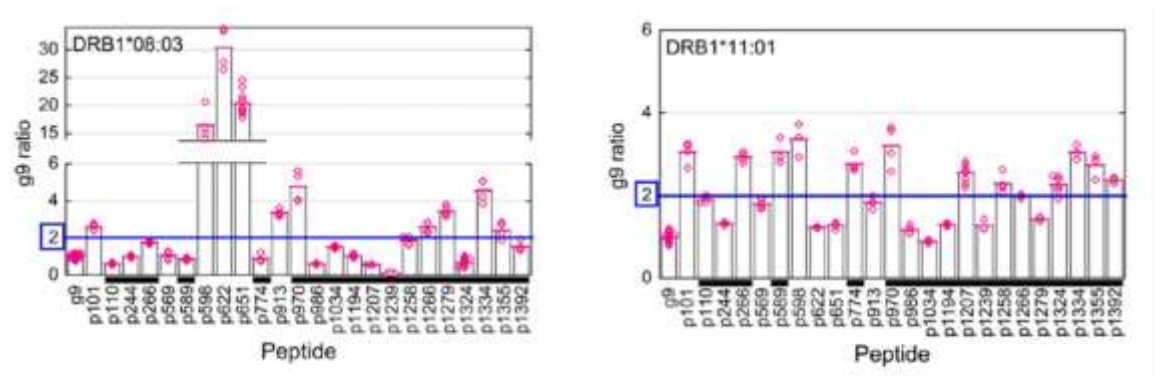


図3 DRB1\*08:03およびDRB1\*11:01におけるADAMTS13ペプチドのMHC-density assayの検討結果  
各ペプチドは図2と対応しており、青色で示したg9比(>2)がMHC-density assayのCut offである。既報の  
溶出ペプチドの質量分析で検出されているペプチドについてはヒストグラム直下に黒いバーで示した。

G. 研究発表

1. 論文発表

44. 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. Internal medicine. 61(3)407-412, 2022.

doi.10.2169/internalmedicine.8568-21

45. 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. Annals of hematology. 101(5)1115-

- 1117, 2022. doi.10.1007/s00277-022-04774-2
46. 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. *International journal of hematology*. 116(2)295-301, 2022. doi.10.1007/s12185-022-03319-7
47. 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. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 52(4)390-400, 2022. doi.10.1111/hepr.13743
48. Takaya H, Namisaki T, Asada S, Iwai S, Kubo T, Suzuki J, Enomoto M, Tsuji Y, Fujinaga Y, Nishimura N, Sawada Y, Kaji K, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Matsumoto M, Yoshiji H. ADAMTS13, VWF, and Endotoxin Are Interrelated and Associated with the Severity of Liver Cirrhosis via Hypercoagulability. *Journal of clinical medicine*. 11(7)1835, 2022. doi.10.3390/jcm11071835
49. Yokoo T, Tanabe A, Yoshida Y, Caaveiro JMM, Nakakido M, Ikeda Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Entzinger K, Maruyama T, Okumura CJ, Nangaku M, Tsumoto K. Antibody recognition of complement Factor H reveals a flexible loop involved in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome pathogenesis. *The Journal of biological chemistry*. 101962-101962, 2022. doi.10.1016/j.jbc.2022.101962
50. Kawano N, Abe T, Ikeda N, Nagahiro Y, Kawano S, Tochigi T, Nakaike T, Yamashita K, Kubo K, Yamanaka A, Terasaka S, Marutsuka K, Mashiba K, Kikuchi I, Shimoda K, Matsumoto M, Ochiai H. Clinical features and outcomes of four atypical hemolytic uremic syndrome cases at a single institution in Miyazaki Prefecture from 2015 to 2019. *Renal Replacement Therapy*.

- 8(1) 2022. doi.10.1186/s41100-022-00396-6
51. Yoshida K, Murata S, Morimoto M, Mushino T, Tanaka K, Yamashita Y, Hosoi H, Nishikawa A, Tamura S, Hatakeyama K, Matsumoto M, Sonoki T. Sudden Cardiac Death in a Patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report. *Hematology reports*. 14(2)203-209, 2022. doi.10.3390/hematolrep14020027
  52. Takagi Y, Kobayashi Y, Hirakata A, Takei M, Ogasawara S, Yajima C, Ikeuchi Y, Matsumoto A, Ogawa Y, Handa H, Matsumoto M, Arakawa H, Takizawa T. Systemic Lupus Erythematosus Presenting With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at Onset: A Case Report. *Frontiers in Pediatrics*. 10 931669-931669, 2022. doi.10.3389/fped.2022.931669
  53. Sakai K, Matsumoto M, Waele L D, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, Meyer S D, Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 7(1) 131-140, 2022. dio.10.1182/bloodadvances.2022008885
  54. Tarasco E, von Krogh AS, Hrdlickova R, Braschler TR, Iwaniec T, Knöbl PN, Hamada E, Pikovsky O, Farese S, Gutwein O, Kessler P, Schultz NH, von Auer C, Windyga J, Friedman K, Hrachovinova I, George JN, Matsumoto M, Schneppenheim R, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and COVID-19: Impacts of vaccination and infection in this rare disease. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 6(7) e12814, 2022. doi.10.1002/rth2.12814
  55. Sakai K, Hamada E, Kokame K, Matsumoto M. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies. *Annals of Blood*. 2022
  56. ○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.
  57. ○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.
58. Hayakawa M, Matsumoto M. Response to “Etiology and Management of Bleeding during ECMO in a COVID19 Patient. *J Atheroscler Thromb*. 28(4):404-405, 2021
  59. 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.
  60. Tarasco E, Lukas Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova IV, Knöbl P, Matsumoto M, von Krogh AS, AebiHuber I, Cermakova Z, GórskáKosicka M, Jalowiec KA, Largiadèr CR, Prohaszka Z, Sinkovits G, Windyga J, Lämmle B, Kremer - 34 - Hovinga JA. Annual Incidence and Severity of Acute Episodes in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 137(25):3563-3575, 2021.
  61. 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.
  62. 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.
  63. 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.
  64. 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.
  65. Hayakawa M, Matsumoto M. Response to “Etiology and

- Management of Bleeding during ECMO in a COVID19 Patient. *J Atheroscler Thromb.* 28(4):404-405, 2021
66. 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.* 2022 (in press)
67. 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, - 35 - Saa E, Triyono T, Pratomo B, Apelseth TO, Dunbar N. International Forum on the Management of Major Haemorrhage: Summary. *Vox sanguinis.* 2022. (in press)
68. 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.
69. 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
70. 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 nonrandomised clinical trial. *BMJ open.* 12(2):e056922, 2022.
71. 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.
72. 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
  73. 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 - 36 -
  74. 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.
  75. Sakai K, Someya T, Harada K, Yagi H, Matsui T, Matsumoto M. Novel aptamer to von Willebrand factor A1 domain (TAGX-0004) shows total inhibition of thrombus formation superior to ARC1779 and comparable to caplacizumab. *Haematologica* 19;105(11):235549. doi:10.3324/haematol.2019.235549
  76. Sakurai S, Kato H, Yoshida Y, Sugawara Y, Fujisawa M, Yasumoto A, Matsumoto M, Fujimura Y, Yatomi Y, Nangaku M. Profiles of Coagulation and Fibrinolysis Activation-Associated Molecular Markers of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Acute Phase. *J Atheroscler Thromb*. 27(4)353-362, 2020. doi.org/10.5551/jat.49494
  77. Sakai K, Kuwana M, Tanaka H, Hosomichi K, Hasegawa A, Uyama H, Nishio K, Omae T, Hishizawa M, Matsui M, Iwato K, Okamoto A, Okuhiro K, Yamashita Y, Itoh M, Kumekawa H, Takezako N, Kawano N, Matsukawa T, Sano H, Oshiro K, Hayashi K, Ueda Y, Mushino T,

- Ogawa Y, Yamada Y, Murata M, Matsumoto M. HLA loci predisposing to immune TTP in Japanese: potential role of the shared ADAMTS13 peptide bound to different HLA-DR. *Blood* 135(26):2413-2419, 2020. doi.10.1182/blood.2020005395
78. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiwara M, Ogawa Y, Kaburagi S, Hara T, Kokame K, Miyata T, Hatakeyama K, - 38 - Matsumoto M. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* Aug, 18(11)2929-2941, 2020. doi.org/10.1111/jth.15064
79. Kubo M, Sakai K, Yoshii Y, Hayakawa M, Matsumoto M. Rituximab prolongs the time to relapse in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of off-label use in Japan. *Int J Hematology.* 112(2)764-772, 2020. doi10.1007/s12185-020-02974-y
80. Tanabe S, Fujimura Y, Lämmle B, Kimura T, Isonishi A, Sakai K, Matsumoto M. Stealth thrombosis of brain and kidney in a girl with Upshaw-Schulman syndrome not receiving prophylactic plasma infusions. *Int J Hematol.* 112, 603-604, 2020. doi.10.1007/s12185-020-02997-5
81. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH Guidelines for the Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 18: 2486-2495, 2020 doi.org/10.1111/jth.15006
82. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. Good Practice Statements (GPS) for the Clinical Care of Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 18: 503-2512, 2020 doi.org/10.1111/jth.15009
83. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost* 18: 2496-2502, 2020 doi.org/10.1111/jth.15010
84. Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M.

- Characteristics behaviors of coagulation and fibrinolysis - 39 - markers in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Intensive Care Med.* 36, 436-442, 2021 doi:10.1177/0885066619899637.
85. Tarasco E, Lukas Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova IV, Knöbl P, Matsumoto M, von Krogh AS, AebiHuber I, Cermakova Z, GórskaKosicka 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 doi.org/10.1182/blood.2020009801
86. 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*. 137:1855-1861, 2021. doi:10.1182/blood.2020009150.
- 和文**
35. 越智真一, 松本雅則. 播種性血管内凝固. *内科* 129(4)654-657, 2022
36. 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
37. 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
38. 山田真也, 松本雅則. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病(後天性 TTP) *臨床検査* 66(9) 1048-1055, 2022
39. 久保政之, 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 血液疾患診療ハンドブック 173-178, 2022
40. 濱田恵理子, 酒井和哉, 松本雅則. 遺伝性血栓性血小板減少性紫斑病 (Upshaw-Schulman 症候群) 別冊 *日本臨牀腎臓症候群 (第3版) II* 16-20, 2022
41. 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
42. 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
43. 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
44. ○酒井和哉, 松本雅則. 【指定難病 - 37 - 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
45. ○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
46. ○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
47. ○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
48. 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
49. 松本雅則. von Willebrand 病 (VWD). NOVARTIS 1-4, 2021
50. ○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
51. ○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
52. 立俵良崇、加藤規利、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群（指定難病 109）. Thrombosis Medicine 11, 289- 297, 2021
53. ○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.
54. 酒井 和哉、松本 雅則. 血栓性血小

- 板減少性紫斑病 (TTP) の病態、診断と治療 日本内科学会雑誌 109(7)1355-1362, 2020
55. 久保政之, 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療 臨床血液 61(5)529-535, 2020
56. 宮田敏行, 小亀浩市. TMA の遺伝子診断: TTP と aHUS. 日本血栓止血学会誌 31, 17-27, 2020
57. 宮川義隆. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対する分子標的治療薬. 日本血栓止血学会誌 31, 28-36. 2020
58. 宮川義隆. 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, 2477-2483. 2021
59. 宮川義隆. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療. 日本内科学会誌 109, 1363-1369. 2020
60. 加藤規利、立俵良崇、丸山彰一. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療. Thrombosis Medicine 10, 225-231, 2020
- 2. 学会発表**
45. 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 WEB 開催 2022/2/19
46. 樋口 (江浦) 由佳, 松本 雅則, 小亀 浩市 ロングリードシークエンスの強みを活かした ADAMTS13 遺伝子解析 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
47. 濱田恵理子, 山田真也, 酒井和哉, 久保政之, 早川正樹, 松本雅則. 新型コロナウイルスワクチンによる血栓性血小板減少性紫斑病患者への影響 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
48. 松本雅則. ADAMTS13 の VWF 過剰切断による後天性 von Willebrand 症候群の治療法開発 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
49. Masanori Matsumoto. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy with special reference to thrombotic thrombocytopenic purpura. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
50. 松本 雅則. 実臨床で鑑別に苦慮する TMA—妊娠関連 TMA と aHUS— 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/25
51. Shinya Yamada, Masayuki Kubo, Eriko Hamada, Kenki Saito, Masaki Hayakawa, Hidesaku Asakura, Masanori Matsumoto. Differential Diagnosis Distinguishing Immune TTP from Septic DIC Using Plasma Levels of Haptoglobin and Factor XIII Activity. 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest

- N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
52. Kazuya Sakai, Masanori Matsumoto, Laure De Waele, Charlotte Dekimpe, Eriko Hamada, Masayuki Kubo, Claudia Tersteeg, Simon F De Meyer, Karen Vanhoorelbeke. ADAMTS13 Conformation and Immunoprofiles in Japanese Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Memorial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
  53. Erika Tarasco, Kenneth D. Friedman, James N. George, Paul Knöbl, Ingrid Hrachovinova, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne Sophie Von Krogh, Bernhard Lammle, Johanna A. Kremer Hovinga Strebel. Neonatal Exchange Transfusion: When Should We Think about Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (hTTP)? 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Memorial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
  54. 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
  55. 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 - 38 - 病(TTP)症例. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021.5. Web
  56. 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)
  57. 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)
  58. 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アレ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
  59. 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
60. 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
61. 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効性. 第 83 回日本血液学会学術集会. 2021.9. Web
62. 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
63. 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)
64. 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)
65. 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) - 39 -
66. 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)
67. 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 2022.2. Web 久保 政之、松本雅則. 種々の血小板減少症の病態と血小板輸血:TTP と血小板輸血. 第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 札幌コンベンションセンター (WEB 開催), 2020 年 5 月 28 日~30 日
68. 松本雅則、藤村吉博. von Willebrand 因子異常症からみた血 - 40 - 栓止血制御機構—出血と血栓の両方向への ADAMTS13 の重要性. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会. 大阪国際会議場 (WEB 開

- 催) 2020 年 6 月 18 日~20 日
69. 松本雅則. ADAMTS13 検査と TTP の治療. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会. 大阪国際会議場 (WEB 開催). 2020 年 6 月 18 日~20 日
70. 酒井和哉、松本雅則. 先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者における新鮮凍結血漿定期輸注療法の現状と問題点. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会. 大阪国際会議場 (WEB 開催) 2020 年 6 月 18 日~20 日
71. 山崎 泰男・樋口 (江浦) 由佳・小亀 浩市. Weibel-Palade 小体にはサブユニット構成の異なる 2 種類の Vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase が局在している. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 2020 年 6 月 18-20 日
72. 秋山正志・樋口 (江浦) 由佳・小亀 浩市. 新規 ADAMTS13 クリアランス受容体 SIGLEC5 および SIGLEC14 の機能解析. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 2020 年 6 月 18-20 日
73. 三島 優一・秋山 正志・小亀 浩市. 肝星細胞における ADAMTS13 の遺伝子発現調節. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 2020 年 6 月 18-20 日
74. 松田 安史、近澤 亮、位田 奈緒子、森田 美穂子、細野 奈穂子、白藤 文、吉田 好雄、朝倉 英策、松本 雅則、山内 高弘. 診断に苦慮した成人発症型先天性 TTP の一例. 第 21 回日本検査血液学会学術集会 (WEB 開催) 2020 年 7 月 11 日~12 日
75. E. Tarasco, L. Bütikofer, G. Sinkovits, Z. Prohászka, A.S. von Krogh, P.N. Knöbl, K.D. Friedman, J.N. George, I. Aebi-Huber, K.A. Jalowiec, Z. Cermakova, M. Górska-Kosicka, J. Windyga, I. Hrachovinova, C.R. Largiadèr, M. Matsumoto, B. Lämmle, J.A. Kremer Hovinga. Severity of Acute Events in Patients with Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (hTTP) with or without Regular Plasma Prophylaxis: Results from the International Hereditary TTP Registry. XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). VIRTUAL. 2020 年 7 月 12 日~14 日 10)
76. M. Kubo, K. Sakai, Y. Yoshii, M. Hayakawa, M. Matsumoto. Rituximab Prolongs the Time to Relapse in Patients with Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Analysis of Off-Label Use in Japan. XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). VIRTUAL, 2020 年 7 月 12 日~14 日
77. 松本 雅則. TTP (血栓性血小板減少性紫斑病) に対する新規治療法. 第 12 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会, 千里ライフサイエンス

- センター, 2020年9月12日
78. 松本 雅則. 集中治療領域における  
- 41 - TMA の鑑別診断と治療第 48  
回日本集 中治療医学会学術集会.  
Web 会議. 2021年2月12日
  79. 松本 雅則. 医療環境に応じた輸血  
療法の実施体制のあり方に関する  
研究. 令和 2 年度輸血関連研究  
班合同 班会議. Web 会議. 2021年  
2月20日
  80. Masanori Matsumoto.  
Presentations Pathophysiology  
and Management of Congenital TTP  
(Upshaw-Schulman Syndrome). The  
11th Congress of the Asian-  
Pacific Society on Thrombosis  
and Hemostasis. Web. 2021年3  
月19日
  81. Masanori Matsumoto. Presentation  
A 20-Year Study of Thrombotic  
Microangiopathy Using a Japanese  
Registry. The 11th Congress of  
the Asian- Pacific Society on  
Thrombosis and Hemostasis. Web.  
2021年3月19日
- 3. 一般向け講演会**
1. 松本雅則. 先天性 TTP の日本のレ  
ジストリ. 先天性 TTP 公開講演会.  
WEB 開催 2022/7/17
- H. 知的財産権の出現・登録状況**
1. 特許取得 : なし
  2. 実用新案登録 : なし
  3. その他 : なし

## 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 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 名古屋大学医学部附属病院腎臓内科

### 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する重篤な疾患である。補体介在性 TMA とも呼ばれるように、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。

また、早期診断が除外診断に頼ること、治療薬が高価であることから、臨床的な混乱を招いている実情がある。2015 年に作成した診療ガイド以降、様々なエビデンスが蓄積しており、それらを臨床現場に届けるべく、ガイドの改訂を行う事を目的とする。

#### 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、診断法と治療法の進歩に解離があることが、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、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 40-60% と低い値に留まっている。aHUS は補体介在性 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バリエーションは、aHUS 発

症の素因であり、バリエントの検出の有無に関わらず、治療を先行すべきである。

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、本法は現在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考察する。

また、ヒツジ赤血球溶血試験にも、CFH 病的バリエント保有例、抗 CFH 抗体陽性例以外の検出率が低いこと、ヒツジ赤血球という生体材料を用いることから、溶血度が不安定である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、新たな補体機能検査を提唱する。

aHUS を早期に確定診断に導く方法が無く、抗 C5 抗体薬や血漿交換と言った治療法が大変高価であることから、臨床現場では混乱が見られている。2015 年に aHUS 診療ガイドが発刊されてから年数が経ち、抗 C5 抗体薬に関わる知見が増えてきていること、各国からその国における診療ガイドが発刊されている事などから、本邦でもガイド改定の時期となっており、今回研究班のもと、ガイド改訂委員を選出し、診療ガイドの改訂を行う。

## B. 研究方法

名古屋大学の aHUS 全国調査研究に基づく検体に対し、ヒツジ赤血球溶血試験を行った。0-72 抗体にて CFH を阻害し、

陽性コントロールとし、臨床検体に対して溶血度の比較を行う。

またヒツジ赤血球の代わりに、安定細胞株 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。

日本小児科学会、日本腎臓学会、日本血液学会、日本補体学会、日本移植学会の各学会より委員を選出し、合計 10 回のガイド改訂委員会を開催した。論文検索式を作成し、CQ 「aHUS に対し抗 C5 抗体薬は推奨されるか」について、エビデンスに基づき、推奨文を作成する。

## C. 研究結果

研究期間において、名古屋大学 aHUS 事務局に相談のあった 193 例 249 検体の溶血試験を行った。事務局に於いて aHUS 臨床診断を行ったのが 33 症例に上る。そのうち遺伝学的検査を行ったのが 29 例で、病的バリエントを検出したのが 19 例であった。バリエント検出率は 65%と一般に報告される率と比べやや高い結果となった。バリエントの内訳は、CFH が 7 例、C3 が 9 例、CD46 が 3 例、CFI が 1 例であった (C3, CD46 重複 1 例含む)。

溶血試験に関しては、aHUS と診断しなかった症例は全て陰性。aHUS と診断した 33 例、及び CFH の病的バリエントを保有する未発症者 4 例において、CFH: 5 例 (5/6)、C3: 1 例 (1/9)、遺伝学的検査未施行: 2 例 (2/4)、未発症者 3 例 (3/3) で陽性となった。逆にバリエント未検出例はすべて陰性であった。

ガイド改定に関しては、期間中に 10 回の改定会議をリモート開催した。

Minds に則り、CQ 「aHUS に対し抗 C5 抗体薬は推奨されるか」について、論文検索式を作成し、推奨文を決定した。2023 年 2 月、関連学会を中心にパブリックコメントを募集し現在本年度中の発刊を目指し、編集途中である。

#### D. 考察

aHUS 疾患事務局を通し、希少疾患である aHUS の 33 例の診断に寄与した。CFH の機能不全に伴う aHUS の場合、ヒツジ赤血球溶血試験が有用であった。

他の補体関連蛋白検査、新たな細胞株を用いた検出法には、もう少し症例数を重ねた検証が必要である。

診療ガイド改定は、令和 5 年度での発刊に向け、順調に進んでいる。

#### E. 結論

ヒツジ赤血球溶血試験は、aHUS の中で頻度の高い CFH に起因する患者の早期診断に役立つ。その他の原因による aHUS では感度が高くなく、新たな診断法の確立が望まれる。

aHUS 診断ガイドを 2023 年中に発刊する見込みである。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Uwatoko R, Shindo M, Hashimoto N, Lio R, Ueda Y, Tatematsu Y, Kato N, Maruyama S, Hayashi T. Relapse of atypical hemolytic uremic syndrome triggered by COVID-19: a lesson for the clinical nephrologist. J Nephrol 2023;Mar6: 1-4.

(和文雑誌)

1. 加藤規利、立忝良崇、丸山彰一  
aHUS の病態と臨床 日本血栓止血学会誌 2020; 31(1): 45-54
2. 立忝良崇、加藤規利、丸山彰一  
aHUS プロフェッショナル腎臓内科学 中外医学社 2020
3. 加藤規利、立忝良崇、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療：Thrombosis Medicine vol.10 no. 3 p.225-231, 2020 先端医学社
4. 立忝良崇、加藤規利、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群（指定難病 109）：Thrombosis Medicine vol.11 no. 1 p.289-297, 2021 先端医学社
5. 立忝良崇、加藤規利、丸山彰一：TMA：最新診療ガイドラインに基づく腎・透析診療指針 2021-'22 総合医学社
6. 加藤規利、立忝良崇、丸山彰一：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 Vol. 91No.1 p.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 年 6 月 4 日、横浜市
- 2) 立忝良崇、今泉貴広、加藤規利、道

端伸明、康永秀生、丸山彰一：本邦aHUSの診断と治療に関する診療実態：DPCデータ研究：第51回日本腎臓学会西部学術大会 2021年10月16日 完全WEB開催

3) 丸山彰一、池田洋一郎、要伸也、加藤規利、松本雅則、石川由美子、下野明彦、宮川義隆、南学正臣、柴垣有吾、岡田浩一：成人非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)患者に対するエクリズマブ市販後調査の解析：第65回日本腎臓学会学術総会、神戸市

4) 田崎優子、辻本弘、横山忠史、日高義彦、加藤規利<sup>4</sup>、丸山彰一<sup>4</sup> 井上徳光

<sup>3</sup> 和田泰三 *CFH/CFHR1* hybrid 遺伝子と *CFHR3, 1, 4, 2* の重複を認めた非典型溶血性尿毒症症候群の 1 家系 小児腎臓病学会 2023/6 大阪

### 3. 一般向け講演会

なし

### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## TTP の疫学調査と Minds 式ガイドラインの作成

研究分担者：宮川義隆 埼玉医科大学血液内科 教授

### 研究要旨

衛生行政報告例によると TTP の受給者証の取得者は約 220 名であった。難病対策課に臨床個人調査票のデータ提供を依頼し、2018 年と 2019 年の 2 年間について調査した。2 年間の新規患者数は合計 132 名、女性が 59%、発症時の平均年齢が 60 歳であった。Minds 形式による TTP 診療の参照ガイドを作成するあたり、クリニカルクエストは抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブの使い方を選び、医学文献データベースを用いた調査により推奨度を決定し、TTP 診療の参照ガイド 2023 を作成した。

#### A. 研究目的

TTP の疫学調査と Mind 形式に基づく診療の参照ガイドを作成する。

#### B. 研究方法

難病対策課から臨床個人調査票のデータを取得し、統計解析を行う。医学文献データベース Pubmed を用い、抗体医薬リツキシマブに関する文献を集める。Minds 形式に基づく診療の参照ガイドを作成する。

#### C. 研究結果

2018 年と 2019 年の 2 年間の TTP 患者数は約 220 名、女性 59%、年齢 60 歳（発症時）。主な治療として、血漿交換 89%、血漿輸注 43%、副腎皮質ステロイド 93%、リツキシマブ 25%であった。Pubmed に登録されている過去 10 年間の論文から英語論文 335 件を選択した。

#### D. 考察

国内の TTP 発症率は欧米と同等と考え

らえる。また、海外と同様な標準的治療が適切に行われていることを確認した。

#### E. 結論

Mind 形式に基づく TTP 診療の参照ガイド 2023 を作成し、日本血液学会誌に採択された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

別紙

##### 2. 学会発表

別紙

##### 3. 一般向け講演会

なし

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし



## 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

### 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。そのために、新たな先天性 TTP 疑い患者を対象とした従来方法 (PCR 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。本研究期間において、先天性 TTP 疑い患者 3 名に対して PCR ダイレクトシーケンシング法によるエクソン解析を行い、いずれも 2 種類の原因バリエーションの複合ヘテロ接合体であることがわかった。これらの結果は診療ガイドラインの改定等に役立つ知見となる。また、従来方法で原因バリエーションを同定できなかった症例の原因解明に向けてロングリードシーケンシング法による解析を進め、種々の工夫を導入することで包括的解析方法の確立に近づくことができたが、新たな課題も明らかになった。

#### A. 研究目的

全身性の重篤な疾患である血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP、指定難病 64) は、止血タンパク質 von Willebrand 因子 (von Willebrand factor; VWF) を特異的に切断する血漿プロテアーゼ ADAMTS13 の活性著減が原因で発症する。ADAMTS13 活性の損失は、先天的には ADAMTS13 遺伝子異常で、後天的には抗 ADAMTS13 自己抗体 (インヒビター) の出現で起こる。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 疑い患者の 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 疑い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機構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 の可能性が高いと考え、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 PCR 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。PCR 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、PCR ダイレクトシーケンシング法の弱点を補完する方法として開発したゲノム定量 PCR 法を行ってきた。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。しかし、それでもなお 2 アレルに原因バリエーションが見つからない家系が残っており、解析方法のさらなる開発が必要な状況である。

本研究期間においては、新たに見出された先天性 TTP 疑い患者 3 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 PCR 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) による解析を継続し、種々の改善や工夫を加えて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  $\mu$  L) を解凍しながら約 100  $\mu$  L の生理食塩水で懸濁して約 300  $\mu$  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。あとのシーケンシング反応を効率的に行うために、センス方向プライマーの 5' 側に M13F 配列 (TGTA AACGACG GCCAGT) 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。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  $\mu$  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  $\mu$  L を用いてアガロース電気泳動で予想通りの分子量のバンドを確認した。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  $\mu$ L を加え、37°C/30 分間、80°C/15 分間反応させた。このうち 1  $\mu$ 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  $\mu$ 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 3500x1 (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。エクソンのバリエーションでもスプライシングに影響を与える可能性も検討した。バリエーションが先天性 TTP の原因として既知であれば、原因バリエーションとして確定した。未報告であれば、アミノ酸レベルでの変化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。

一方、これまでに PCR 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 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) によるロングリードシーケンシング解析の条件検討を開始した。

ナノポアによる解析では、標的 DNA の両端にシーケンシング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シングでは判別できない距離のハプロタイプ決定 (フェージング) が可能になることを期待し、WhatsHap など種々のソフトウェアを比較検討しながら解析した。

(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

3 名の患者 (それぞれ別の家系) は、いずれも臨床症状や 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 PCR ダイレクトシーケンシング法で解析した。

患者 A には、c. 577C>T (p. Arg193Trp) バリエーションと c. 3368G>A (p. Arg1123His) バリエーションがそれぞれヘテロ接合性で

同定された。父に c. 3368G>A バリアントが、母に c. 577C>T バリアント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と推定された。c. 577C>T バリアントはこれまで 11 家系に同定された変異であり、c. 3368G>A バリアントは国内初であるが、デンマークで報告例があった。

患者 B では、c. 3655C>T (p. R1219W) バリアントと c. 4119delG (p. Q1374Sfs\*22) バリアントがそれぞれヘテロ接合性で同定された。父と兄に c. 3655C>T バリアントが、母に c. 4119delG バリアントがヘテロ接合性で同定され、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、イタリアで報告例があった。c. 4119delG バリアントは国内の 1 家系で同定されていた。

患者 C は、c. 2259delA (p. C754Afs\*24) バリアントと c. 2723G>A (p. C908Y) バリアントをそれぞれヘテロ接合性で保有していた。父と姉に c. 2259delA バリアントが、母に c. 2723G>A バリアントがヘテロ接合性で同定され、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。いずれもこれまでに同定されたことのある原因バリアントであった。

ロングリードシーケンシング法による解析を進めるにあたり、従来法で 1782 bp 欠失を同定していた家系に対し、GridION を用いたロングリードシーケンシング法を実施した。ADAMTS13 遺伝子全体を含む約 50 kb の領域を、互いに一部重複する 6 本の PCR 産物で解析した結果、期待通り 1782 bp 欠失を同定するこ

とができた。

また、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、リード選別等の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。

試行錯誤の結果、ADAMTS13 遺伝子全長を 1 対のハプロタイプブロックで連結すること、すなわちフェージングに成功した。これにより解析精度が向上し、ロングリードシーケンシング法でイントロンに検出したバリアントが、PCR ダイレクトシーケンシング法でエクソンに同定した病的バリアントと同じアレル上にあるか否かを判定できるようになった。そこで、病的バリアント候補の抽出と絞り込みに着手したところ、1 塩基バリアント (single nucleotide variant; SNV) の検出は非常に高精度であったが、使用するソフトウェアによって抽出結果が完全には一致しないことが分かった。特に同一塩基が連続する領域での InDel は偽陽性の可能性が高く、その原因は PCR 時の塩基取り込みエラーに依ることがわかった。このようなエラーは high fidelity を謳う PCR 酵素でも不可避であり、ロングリードシーケンシング後のバリアント絞り込みの際には要注意である。さらに、

既存のソフトウェアによる解析では長鎖 PCR に特有の問題がフェージングに大きな影響を与えることが判明した。今後、その解決策を検討する。

#### D. 考察

遺伝性希少疾患の診断を確定する際、原因バリエントを特定することはきわめて重要である。シーケンシング技術の向上に伴い、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 PCR ダイレクトシーケンシング法がコスト面で優れている。本研究においても、種々の工夫により効率化した PCR ダイレクトシーケンシング法で先天性 TTP 疑い患者 3 名に発症原因と考えられる ADAMTS13 遺伝子異常を同定した。バリエントの種類は、4 種のミスセンスと 2 種のフレームシフトであった。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エ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エ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 67 名 (60 家系) のうち 63 名 (56 家系) に、複合ヘテロ接合性 (45 家系) あるいはホモ接合性 (11 家系) の原因バリエントを同定したことになる。バリエントは 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エントを含めると全部で約 200 種類となっている。

解析した 60 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、解決すべき重要課題として残っている。本研究期間の検討により、長鎖 PCR を用いたロングリードシーケンシングによる解析の問題点が明確になってきたので、今後、それらを解決することで ADAMTS13 遺伝子解析力が大きく向上す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 全長解析の問題点が明らかになった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Keigo Akuta, Kazunobu Kiyomizu, Hirokazu Kashiwagi, Shinji Kunishima, Nobuko Nishiura, Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Hisashi Kato, Yuzuru Kanakura, Toshiyuki Miyata, Yoshiaki Tomiyama: Knock-in mice bearing constitutively active  $\alpha$  IIb (R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction. J.

- Thromb. Haemost. 18, 497-509 (2020)
- 2) Keiko Yamato, Yukako Nakajo, Hitomi Yamamoto-Imoto, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Jun C Takahashi, Hiroharu Kataoka, Hiroji Yanamoto: Low-dose activated protein C suppresses the development of cerebral infarction and neurological deficits in mice. Neurosurg. Open 1, okaa014 (2020)
  - 3) Kazuya Sakai, Yoshihiro Fujimura, Yasuyuki Nagata, Satoshi Higasa, Masato Moriyama, Ayami Isonishi, Mutsuko Konno, Michiko Kajiwara, Yoshiyuki Ogawa, Shigehiko Kaburaki, Tomoko Hara, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Kinta Hatakeyama, Masanori Matsumoto: Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. J. Thromb. Haemost. 18, 2929-2941 (2020)
  - 4) Yuka Eura, Toshiyuki Miyata, Koichi Kokame: Derlin-3 is required for changes in ERAD complex formation under ER stress. Int. J. Mol. Sci. 21, 6146 (2020)
  - 5) Keiko Maruyama, Koichi Kokame: Carrier frequencies of antithrombin, protein C, and protein S deficiency variants estimated using a public database and expression experiments. Res. Pract. Thromb. Haemost. 5, 179-186 (2021)
  - 6) 宮田敏行, 小亀浩市: TMA の遺伝子診断: TTP と aHUS. 日本血栓止血誌, 31, 17-27 (2020)
  - 7) 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)
  - 8) 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)
  - 9) 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)
- 10) 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)
- 11) Yasuo Yamazaki, Yuka Eura, Koichi Kokame: V-ATPase V0a1 promotes Weibel-Palade body biogenesis through the regulation of membrane fission. *eLife* 10, e71526 (2021)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) Masashi Akiyama, Yuka Eura, Koichi Kokame: Siglec-5 and Siglec-14 mediate the endocytosis of ADAMTS13. *Thromb. Res.* 219, 49-59 (2022)
- 15) Keiko Maruyama, Shigeki Miyata, Koichi Kokame: Alpha-HIT assay: A new assay for heparin-induced thrombocytopenia antibody detection using Fc $\gamma$ RIIa-coated beads and Alpha technology. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 6, e12818 (2022)
- 16) Kazuya Sakai, Eriko Hamada, Koichi Kokame, Masanori Matsumoto: Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies. *Ann. Blood* 2022, 1-14 (2022)
- 17) Akihiro Tsuji, Toshiyuki Miyata, Akihiro Sekine, Reiko Neki, Koichi Kokame, Tsutomu Tomita, Yumi Kashima, Ryotaro Asano, Jin Ueda, Tatsuo Aoki, Takeshi Ogo: Three cases of unprovoked venous thromboembolism with prothrombin p.Arg596Gln variant and literature review of antithrombin resistance. *Intern. Med.* 62, 885-888 (2023)
- 18) Kazuki Fukuma, Hiroshi Yamagami, Masafumi Ihara, Tomotaka Tanaka, Toshiyuki Miyata, Shigeki Miyata, Koichi Kokame, Kunihiro Nishimura, Yuriko Nakaoku, Haruko Yamamoto, Mikito Hayakawa, Kenji Kamiyama, Yukiko Enomoto, Ryo Itabashi, Eisuke Furui,

Yasuhiro Manabe, Masayuki Ezura, Kenichi Todo, Kazuo Hashikawa, Shinichiro Uchiyama, Kazunori Toyoda, Kazuyuki Nagatsuka: P2Y12 reaction units and clinical outcomes in acute large artery atherosclerotic stroke: a multicenter prospective study. *J. Atheroscler. Thromb.* 30, 39-55 (2023)

## 2. 学会発表

- 1) 丸山慶子, 小亀浩市: 公開データベースから抽出したアンチトロンビンおよびプロテインC変異の機能解析. 第42回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2020年6月18-20日.
- 2) 山崎泰男, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: Weibel-Palade小体にはサブユニット構成の異なる2種類のVacuolar H<sup>+</sup>-ATPaseが局在している. 第42回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2020年6月18-20日.
- 3) 秋山正志, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: 新規ADAMTS13クリアランス受容体SIGLEC5およびSIGLEC14の機能解析. 第42回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2020年6月18-20日.
- 4) 三島優一, 秋山正志, 小亀浩市: 肝星細胞におけるADAMTS13の遺伝子発現調節. 第42回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2020年6月18-20日.
- 5) 三好剛一, 根木玲子, 吉松淳, 宮田敏行, 丸山慶子, 小亀浩市, 浅原彩子, 奥久人: プロテインS(PS)比活性検査およびPS-K196E変異検出ELISAのPS-K196E変異予測精度に関する検討. 第42回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2020年6月18-20.
- 6) Shigeki Miyata, Koichi Kokame: Underlying causes greatly influence the development of HIT antibodies and clinical outcomes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. The 28th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Online, July 11-15, 2020.
- 7) Keiko Maruyama, Koichi Kokame: Carrier frequencies of antithrombin-, protein C-, or protein S-deficient variants estimated using a public database and expression experiments. The 28th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Online, July 11-15, 2020.
- 8) R Neki, T Miyata, K Ohtani, Y Hidaka, K Ida, T Yokouchi-Konishi, A Nakanishi, J Yoshimatsu, K Kokame, N Wakamiya, N Inoue: Alternative complement pathway activation in the severe hypertensive disorders of pregnancy. The 28th Congress of



- the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Online, July 11-15, 2020.
- 9) M Osada, K Maruyama, K Kokame, R Denda, K Yamazaki, H Kunieda, M Hirao, S Madoiwa, M Murata, Y Ikeda, Y Tsukada, T Kikuchi: A hereditary bleeding disorder caused by a novel homozygous mutation of thrombomodulin gene. The 28th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Online, July 11-15, 2020.
  - 10) 斯波真理子, 小林直之, 小亀浩市, 和田郁人: 脂質異常症に対する核酸医薬の開発. 第41回日本臨床薬理学会学術総会, オンライン, 2020年12月3-5日.
  - 11) 丸山慶子, 宮田茂樹, 小亀浩市: Fc $\gamma$ 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年5月27-29日.
  - 12) 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年5月27-29日.
  - 13) 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年5月27-29日.
  - 14) 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年5月27-29日.
  - 15) 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年5月27-29日.
  - 16) 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年5月27-29日.
  - 17) 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 Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Online, July 17-21, 2021.
  - 18) 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, オンライン, 2022年2月19日.

- 19) 久郷佳央梨, 小亀浩市, 増田弘明, 正木沙賀恵, 古田賢二, 相庭武司: 先天性プロテインS欠乏症に対する遺伝子検査方法の構築. 第71回日本医学検査学会 in 大阪, 大阪, 2022年5月21-22日.
- 20) 小亀浩市: AlphaFoldを使ってみよう. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.
- 21) 丸山慶子, 小亀浩市: プロテインS遺伝子のイントロン1による遺伝子発現調節. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.
- 22) 樋口(江浦)由佳, 松本雅則, 小亀浩市: ロングリードシーケンシングの強みを活かしたADAMTS13遺伝子解析. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.
- 23) 山崎泰男, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: Weibel-Palade小体はV-ATPase V0a1によって制御される膜分離を経て形成される. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.
- 24) 秋山正志, 小亀浩市: プラスミノゲンのエンドサイトーシスに関わるSiglecsの同定および機能解析. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.
- 25) Teena Bhakuni, 秋山正志, 小亀浩市: Protection of blood-brain barrier endothelial cells by the protein S-TAM receptor(s) axis. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

## 特発性血栓症研究グループ 研究総括

サブグループリーダー：横山 健次 東海大学医学部附属八王子病院 教授

研究分担者：横山健次 東海大学医学部附属八王子病院 教授  
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  
江上 直樹 九州大学  
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 北海道大学  
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 東海大学医学部附属八王子病院  
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  
鈴木 敦夫 名古屋大学

### 研究要旨

- ・ 遺伝性血栓性素因であるプロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、アンチトロンビン欠乏症と診断された症例を全国的に収集、解析した。
- ・ 厚生労働省の診断基準に従って「特発性血栓症」と診断された患者を前向きに登録するレジストリーを作成した。
- ・ 2020年1月から2022年12月の3年間で、特発性血栓症24症例の遺伝子解析を行った。マウス静脈血栓症モデルを用いてアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン(ATR-FII)ノックインマウスの効果的な抗血栓両方について検討した。
- ・ 「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」を作成して論文化、学会、セミナー等を通して周知を図った。
- ・ 血栓症合併妊婦に対する未分画ヘパリン(UFH)による治療量抗凝固療法のプロトコールを独自に作成し、ヘパリンの正確なモニタリング方法である抗Xa活性(ヘパ

リン血中濃度) を測定して、プロトコールの検証をした。

- ・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 (EOT: early-onset thrombosis/thrombophilia) と捉えて、「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」を作成した。
- ・「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」、「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究」の結果を論文報告した。

## A. 研究目的

特発性血栓症の誘因となる先天性血栓性素因の病態解析と診断法の開発、小児期から成人期発症患者全てを対象とする包括的診療ガイドラインの作成することにより、先天性血栓性素因による特発性血栓症の予防、重症型遺伝性血栓性素因患者の予後改善を図ることを目的とする。

## 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 (横山、松木、橋本、森下、村田)

日本血液学会教育研修施設の代表指導医、日本静脈学評議員を対象としてアンケート調査を行った。

### 2. 特発性血栓症レジストリー構築 (横山、松木、橋本、森下)

特発性血栓症患者を前向きに登録するレジストリーを構築する。

### 3. 先天性血栓性素因の分子病態解析 (松下、田村、鈴木、鈴木)

特発性血栓症患者を対象に血栓性素因の検索を行い先天性の素因が疑われるものを対象に遺伝子解析を実施する。

静脈血栓を誘発するマウスモデルを用いて抗血栓薬の評価を実施する。

### 4. 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)

診療の手引きを作成、発行して周知を図る。

### 5. 妊娠中の抗凝固療法の管理の検討 (根木)

妊娠中の抗凝固療法のプロトコールを作成、検証する。

### 6. 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。

### 7. 「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」の作成 (大賀、落合、石村、市山)

診療ガイドを作成する。

### 8. 調査研究の報告 (小林、杉浦、尾島)

「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」、「遺伝性血栓性素因患者の

妊娠分娩管理に関する全国調査研究」の結果を報告する。

### (倫理面への配慮)

各施設の倫理委員会に研究申請を行い、承認を得て行った。

## C. 研究結果

1. 最終的に 24 施設から回答を得た。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)であった。( )内は 40 歳までに発症した症例数を示す。

2. 情報収集に用いる EDC の構築、サーバー維持をクラウド株式会社に委託することとして、レジストリーを構築した。

3. AT 欠乏症は家系内調査を含む 5 症例を解析し、血栓症の既往がある 3 症例の全てに *SERPINC1* の遺伝子変異を同定した。PC 欠乏症は 5 症例を解析し、4 症例に *PROC* に遺伝子変異を同定した。PS 欠乏症は 13 症例解析し、家系内調査症例を含む 7 症例に *PROS1* の遺伝子変異を同定した。また、家系内に頻回の DVT 既往親族を有する米国籍白人女性に Factor V Leiden をヘテロ接合体で同定した。

AT ノックアウトヘテロマウスでは、未分画ヘパリン、フォンダパリヌクス共に野生型で効果が見られた投与量では効果がなく、ATR-FII マウスでは野生型と比較して、フォンダパリヌクスの効果が弱

く、未分画ヘパリンの抗血栓効果が高かった。

4. 「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) および英文誌「Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia.」(J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021.) への掲載。さらに普及・啓発活動のための全国の医療者向けの Web セミナーを実施した。

5. 未分画ヘパリン(UFH)による治療量抗凝固療法のプロトコールを独自に作成し、ヘパリンの正確なモニタリング方法である抗 Xa 活性(ヘパリン血中濃度)を測定して検証した。

6. 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。

7. 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 (EOT: early-onset thrombosis/thrombophilia) と捉えて、「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」を作成した。

8. 調査研究の結果を論文で報告した。

#### D. 考案

1. 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。

2. 本研究で構築したレジストリーへの患者登録が進めることにより、本邦における遺伝性素因に基づく特発性血栓症の発症における疫学情報、血栓症の発症パターンおよびその診断状況および診断後の治療の実施状況についての情報を収集することが可能になる。

3. AT ノックアウトヘテロマウスの結果から、AT 低下症では健常人に比較して、ヘパリンや抗 Xa 阻害薬の効果が出にくい可能性が示唆された。ATR-FII の抗血栓薬に関しては抗 Xa 阻害薬よりもトロンビンに対する直接作用を持つ薬剤が効果的と考えられた。

4. セミナーの際にはいくつかの質問があった。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。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。

5. 妊娠中には凝固因子が増加し APTT が短縮するので、APTT による UFH のコントロールは原理的に難しくなる。本課

題の解決のため、抗 Xa 活性測定が有用な可能性がある。

6. 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。

7. 今後診療ガイドについて意見を求めていく。

8. 「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」の結果は「OC・LEP ガイドライン（低用量経口避妊薬・低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬ガイドライン）2020年度版」に日本人のエビデンスとして引用されている。

#### E. 結論

1. 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. 特発性血栓症レジストリーを構築した。今後各機関で必要な手続きを行なった後に症例の登録を開始する。

3. 特発性血栓症患者に見られる先天性素因に関しては従来と同様の素因が同程度の頻度で確認された。

マウスモデルからは AT 低下症では抗血栓療法が健常人と比較して効きにくい可能性、また、ATR-FII に関しては直接トロンビン作用を持つ薬剤の有効性が

示唆された。

4. 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。また今後改訂版作成を予定する。

5. 本研究の結果を、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 の改訂版に反映させる。

6. 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。

7. 診療ガイドを完成させて今後発行を目指す。

8. 「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究」の二時調査結果を報告する予定である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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  $\alpha$ -helix motif in the secretion of coagulation factor XI. *J Thromb Haemost.* 2021 Jan 9. doi:

10.1111/jth.15242. Online ahead of print.

2. 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. doi: 10.1016/j.thromres.2021.12.014. Epub 2021 Dec 21.

3. Nishihori M, Araki Y, Suzuki N, Tamura S, Hattori M, Izumi T, Goto S, Yokoyama K, Uda K, Matsushita T, Saito R. Medical Management of a Mural Thrombus Inducing Repeated Ischemic Strokes in a Patient with Congenital Afibrinogenemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Jul;31(7):106526. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106526. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35489183.

4. 【血液疾患のすべて】出血・血栓性疾患 von Willebrand 病  
Author: 松下 正(名古屋大学医学部附属病院 輸血部)  
Source: 日本医師会雑誌(0021-4493)151 巻特別1 Page S314-S316(2022.06)  
論文種類: 解説/特集

5. 横山 健次. ITP の治療. 臨床血液 2021; 62(8): 1229-1235.
6. Horiuchi H, Morishita E, Urano T, Yokoyama K; Questionnaire-survey Joint Team on The COVID-19-related thrombosis. COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020. J Atheroscler Thromb. 2021 Apr 1;28(4):406-416.
7. Urano T, Yasumoto A, Yokoyama K, Horiuchi H, Morishita E, Suzuki Y. COVID-19 and Thrombosis: Clinical Aspects. Curr Drug Targets. 2022;23(17):1567-1572.
8. Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. National survey of confirmed thromboembolism related to female hormones in Japan. J Obstet Gynaecol Res 2020 May 25; 46(7): 1173-1182. doi:10.1111/jog.14303.
9. Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan-Results of a national survey. J Obstet Gynecol Res 2021; 47(1): 198-207. <https://doi.org/10.1111/jog.14452>
10. Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, Neki R, Kojima T, Ohga S, OchiaiM, Adachi T, Miyata T. Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia. J Obstet Gynecol Res 2021; 47(9):3008-3033. doi: 10.1111/jog.14879.
11. Kobayashi T, Sugiura K\*, Ojima T, Hirai K, Morishita E. Peripartum management of hereditary thrombophilia: results of primary surveillance in Japan. Int J Hematol 2022; 116(3): 364-371. doi: 10.1007/s12185-022-03354-4. (\*:co-first author)
12. 小林隆夫, 森下英理子, 津田博子, 根木玲子, 小嶋哲人, 大賀正一, 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 2021; 30(2): 5-54
13. 小林隆夫: ガイドライン ここがポイント! 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. Thromb Med 2022; 12(1): 65-68
14. 小林隆夫: 遺伝性血栓性素因保有妊婦の診療ガイドランス. 臨床血液 2022; 63(9): 1223-1232
15. 小林隆夫: 遺伝性血栓性素因に対する妊娠管理. 金倉讓監修, EBM 血液疾患の治療 2023-2024. 中外医学社, 東京, 2022; pp500-502



16. 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. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2023; 32(2): 13-20
17. Miyoshi T, Maruyama K, Oku H, Asahara S, Hanada H, Neki R, Yoshimatsu J, Kokame K, Miyata T, Predictive value of protein S-specific activity and ELISA testing in patients with the protein S K196E mutation, *Thromb Res*, 185, 1-4, 2020.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Tsuji A, Miyata T, Sekine A, Neki R, Kokame K, Tomita T, et al. Three Cases of Unprovoked Venous Thromboembolism with Prothrombin p.Arg596Gln Variant and a Literature Review of Antithrombin Resistance. *Intern Med.* 62(6):885-8, 2023.
22. 根木玲子「妊娠と静脈血栓症および治療量抗凝固療法に関する研究」日本血栓止血学会誌, 33(4): 448-56, 2022.
23. Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):131-136.
24. Ochiai M, Kurata H, Inoue H, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Watabe S, Hiroma T, Nakamura T, Ohga S. Transcutaneous blood gas monitoring among neonatal intensive care units in Japan. *Pediatr Int.* 2020 Feb; 62(2):169-174.
25. Ohga S, Ishimura M, Eguchi K, Hasegawa I, Ogura H, Utsugisawa T, Kanno H. Diagnosis and management of early-onset thrombophilia/thrombosis: a review. *Rinsho Ketsueki.* 2020;61(5):484-490.
26. Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, Ohga S, Ishii E, Shioda

- Y, Imamura T, Imashuku S, Tsunematsu Y, Endo M, Shimada A, Koga Y, Hashii Y, Noguchi M, Inoue M, Tabuchi K, Morimoto A; Histiocytosis study group of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):137-148.
27. Nagata H, Sakamoto I, Fukuoka S, Ishikita A, Uike K, Nagatomo Y, Hirata Y, Yamamura K, Ohga S. Portosystemic venous shunt in the patients with Fontan circulation. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):137-148.
28. Imai T, Shiraishi A, Nishiyama K, Ishimura M, Ohga S. Lipopolysaccharide-induced monocyte death in a novel ZnF7 domain mutation of TNFAIP3. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jun;8(6):2071-2074.
29. Ochiai M, Kurata H, Inoue H, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Watabe S, Hiroma T, Nakamura T, Ohga S. Transcutaneous blood gas monitoring among neonatal intensive care units in Japan. *Pediatr Int.* 2020 Feb; 62(2):169-174.
30. Motomura C, Matsuzaki H, Odajima H, Oki T, Yasunari Y, Kawano T, Iwata M, Okabe K, Wakatsuki M, Murakami Y, Taba N, Honjo S, Ohga S. Effect of age on exercise-induced bronchoconstriction in children and adolescents with asthma. *J Asthma.* 2020 Dec;7:1-14.
31. Nakashima T, Inoue H, Sakemi Y, Ochiai M, Yamashita H, Ohga S; Neonatal Research Network of Japan. Trends in Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants in Japan, 2003-2016. *J Pediatr.* 2021 Mar;230: 119-125.
32. Imai T, Nishiyama K, Ueki K, Tanaka T, Kaku Y, Hara T, Ohga S. Involvement of activated cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Transl Immunology.* 2020 Nov 24;9(11):e1212.
33. Egami N, Muta R, Anami A, Koga H. Impact of clinical practice guidelines for vacuum-assisted delivery on maternal and neonatal outcomes in Japan: A single-center observational study. *J Obstet*

- Gynaecol Res. 2021 Jan;47(1): 167-173.
34. Egami N, Muta R, Korematsu T, Koga H. Mild neonatal complications following guideline-compliant vacuum-assisted delivery in Japan: improvements still needed. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Sep 13;1-7.
35. Matsuoka R, Furuno K, Nanishi E, Onoyama S, Nagata H, Yamamura K, Sugitani Y, Kuraoka A, Mizuno Y, Sagawa K, Honjo S, Hara T, Ohga S. Delayed Development of Coronary Artery Aneurysm in Patients with Kawasaki Disease Who Were Clinically Responsive to Immunoglobulin. *J Pediatr.* 2020 Dec;227:224-230.
36. 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. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.07.001.
37. 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. doi: 10.1111/jog.14879.
38. 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. doi:10.1007/s12185-021-03103-z.
39. 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. doi: 10.1186/s13287-020-02113-8.
40. 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. doi: 10.1111/ped.14741.
41. 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. doi: 10.1186/s12959-021-00271-0.

42. Onishi T, Ishihara T, Nogami K. Coagulation and fibrinolysis balance in disseminated intravascular coagulation. *Pediatr Int.* 2021 Nov;63(11):1311-1318. doi: 10.1111/ped.14684.

43. 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. doi: 10.1055/s-0040-1715838.

44. 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. doi: 10.1111/ped.14378.

45. 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. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1302.

46. 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 (0037-4121)62 巻 13 号 Page1605-1612(2021. 12)

## 2. 学会発表

1. 高齢者における静脈血栓塞栓症発症の症例対照研究 第 42 回日本血栓止血学会学術集会

2. 当センターにおける静脈血栓塞栓症発症の危険因子 第82回血液学会学術集会

3. 先天性アンチトロンビン欠乏症に同定した新規 SERPINC1 変異(AT-I218F)の分子病態解析 第 44 回日本血栓止血学会学術集会

4. 異常フィブリノゲン血症の臨床症状と分子遺伝学的特徴の関連 第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術集会

5. 小林隆夫：わが国における女性ホルモン剤に起因した血栓塞栓症アップデート. 第 42 回日本エンドメトリオージス学会 セミナー2. 大阪 Web 講演, 2021. 2. 13

6. 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

7. 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

8. 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

9. 小林隆夫: わが国における女性ホルモン剤に起因した血栓塞栓症アップデート. 第 2 回ホルモン治療セッションセミナー. 神戸 Web 講演, 2021. 6. 12

10. 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

11. 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

12. 小林隆夫: わが国における女性ホルモン剤に起因した血栓塞栓症アップ

デート. ジェミーナ配合錠オンライン講演会, 2021. 09. 29

13. 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. 第 32 回日本産婦人科・新生児血液学会解説講演, 東京, 2022. 06. 03

14. 小林隆夫: 遺伝性血栓性素因保有妊婦の診療ガイドランス. 第 84 回日本血液学会教育講演, 福岡, 2022. 10. 15

15. 杉浦和子, 小林隆夫, 森下英理子, 尾島俊之. 指定難病である特発性血栓症を有する妊婦の妊娠分娩管理に向けた全国調査ー予防的抗凝固療法に関する検討ー. 第 33 回日本疫学会総会, 浜松, 2023. 02. 03

16. Yokoyama K. 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

17. 横山健次. COVID-19 関連血栓症ー発症機序と治療ー. 第 69 回日本輸血・細胞治療学会学術総会

18. 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シンポジウム

19. Yokoyama K. The ratio of von Willebrand factor activity to

antigen in newly diagnosed essential thrombocythemia. ISTH 2022 Congress

20. 根木玲子、小西妙、中西篤史、吉松淳「妊娠高血圧症候群における補体マーカー検査および補体関連遺伝子解析についての検討」第72回日本産科婦人科学会学術講演会、4月、2020年、Web開催

21. 根木玲子「妊娠と先天性プロテインS欠乏症」第42回日本血栓止血学会学術集会 第9回プロテインS研究会シンポジウム 7月、2020年、Web開催

22. 伊田和史、丸山慶子、辻明宏、宮田敏行、小亀浩市、根木玲子「当院の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の検討」第44回日本遺伝カウンセリング学会、7月、2020年、Web開催

23. Neki R, Miyata T, Ohtani K, Hidaka Y, Ida K, Yokouchi-Konishi T, Nakanishi A, Yoshimatsu J, Kokame K, Wakamiya N, Inoue N: Alternative complement pathway activation in the severe hypertensive disorders of pregnancy, The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH 2020) , July, 2020, Web開催

24. Tsuji A, Sekine A, Wada H, Morishita E, Ogihara Y, Nogami K, Kojima T, Matsushita T, Yamada N, Ogo T, Neki R, Kokame K, Yasuda S, Miyata T: Genetic study for idiopathic venous thromboembolism in Japanese using short-read and long-read sequencers: A pilot study of Japanese Group of Idiopathic Thromboembolism, The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH 2020) , July, 2020, Web開催

25. 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

26. 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

27. 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「アンチロ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

28. 根木玲子「Pregnancy and venous thrombosis」第44回日本血栓止血学会学術集会 岡本賞受賞講演「Utako Award」 6.23-25/'22 仙台
29. 根木玲子、光黒真菜、岡本章、中島康太、伊田和史、塩野入規、中西篤史、神谷千津子、宮田敏行、吉松淳「機械弁置換術後妊婦に対する治療量抗凝固療法の自施設プロトコルの検証」第44回日本血栓止血学会学術集会 6.23-25/'22 仙台
30. 根木玲子、塩野入規、中西篤史、神谷千津子、吉松淳「機械弁置換術後患者における妊娠中の治療量未分画ヘパリンによる抗凝固療法のプロトコールの検討」第74回日本産科婦人科学会学術講演会 8.5-7/'22 福岡
31. 落合正行、市山正子、園田素史、石村匡崇、後藤和人、堀田多恵子、康東天、大賀正一：新生児血栓症の全国調査 第14回日本血栓止血学会学術標準化委員会（SSC）シンポジウム 2020年2月22日 東京都
32. 落合正行：総合シンポジウム 小児の診療ガイドライン—Up To Date—新生児に対する鉄剤投与のガイドライン 2017—新生児領域のガイドラインの展望— 第123回日本小児科学会 2020年8月21～23日 Web開催／神戸市
33. 石村匡崇、落合正行、大賀正一：新生児の遺伝性血栓症～疫学と病因、治療選択～  
第30回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 2020年12月21-26日 Web開催／福岡市
34. 大賀正一、落合正行、石村匡崇、園田素史、江上直樹、市山正子、堀田多恵子、内海健、康東天、小原收、石黒精、西久保敏也、嶋緑倫、末延聡一：特発性血栓症・先天性血栓性素因領域新生児・乳児特発性血栓症における進捗報告 令和2年度第1回「血液凝固異常症等に関する研究」森下班会議 2020年8月28日 Web会議
35. 落合正行、石村匡崇、園田素史、江上直樹、市山正子、大賀正一、堀田多恵子、内海健、康東天、小原收：令和2年度進捗報告 令和2年度第1回 難治性疾患等政策研究事業「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療アルゴリズムの確立」大賀班会議 2020年10月2日 Web開催／福岡市
36. 大賀正一、落合正行、石村匡崇、園田素史、江上直樹、市山正子、堀田多恵子、内海健、康東天、小原收、石黒精、西久保敏也、嶋緑倫、末延聡一：特発性血栓症・先天性血栓性素因領域新生児・乳児特発性血栓症における進捗報告 令和2年度第2回「血液凝固異常症等に関する研究」森下班会議 2021年1月29日 Web会議

37. 落合正行、石村匡崇、園田素史、江上直樹、市山正子、大賀正一、堀田多恵子、内海 健、康 東天、小原 収:令和2年度進捗報告 令和2年度第2回 難治性疾患等政策研究事業「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療アルゴリズムの確立」大賀班会議 2021年3月5日 Web開催/福岡市

38. 落合正行、倉田浩昭、井上普介、市山正子、藤吉順子、渡部晋一、廣間武彦、中村友彦、大賀正一:ならびに新生児医療連絡会:本邦NICUにおける経皮ガスモニタリングの使用状況 第22回新生児呼吸療法モニタリングフォーラム 2020年2月13-15日 大町市

39. 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

### 3. 一般向け講演会

1. 森下英理子, 小林隆夫, 根木玲子 「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

2. 森下英理子, 横山健次, 根木玲子, 大賀正一. 特発性血栓症の臨床. 12月, 2021年, WEB開催

### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他 : なし



## 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究 特発性血栓症レジストリー構築に関する研究

研究分担者：横山 健次 東海大学医学部附属八王子病院 教授  
研究協力者：松木 絵里 慶應義塾大学  
橋本 典諭 東海大学

### 研究要旨

#### 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究

アンケートを各施設に送付してPC, PS, AT の測定法、遺伝性血栓性素因の診断、血栓症の経過などの情報を収集、解析した。

#### 特発性血栓症レジストリー構築

2020年1月1日以降に特発性血栓症と診断された患者を登録、登録後2年までの経過を観察するレジストリーを構築した。今後各機関で必要な手続きを行なった後に症例の登録を開始する予定である。

### 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

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. 特発性血栓症レジストリー構築

本邦における遺伝性血栓性素因を有する特発性血栓症の診断の誘因となったイベントや家族歴、遺伝性素因の確定にあたっての遺伝子検査の実施、診断後の治療内容の詳細を明らかにする

### B. 研究方法

#### 1. 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くと回答のあった54施設に二次調査を送付した。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。

#### 2. 2020年1月1日以降に特発性血栓症と診断された患者を登録、登録後2年までの経過を観察するレジストリーを構築する。情報収集に用いるEDCの構築、サーバー維持をクリンクラウド株式会社に委託する。

(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

1. 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)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。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。

2. クリクラウド株式会社とのミーティングを行なって表1に示す内容を登録するレジストリーを構築した。レジストリー構築・運用は東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得た(22R210)。今後各機関で必要な手続きを行なった後に症例の登録を開始する。

### D. 考察

1. 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。

2. AT、PCまたはPSが欠乏することにより若年性に重篤な血栓症を発症することがある。新生児・乳児期には脳出血・梗塞や電撃性紫斑病などを引き起こし、小児期・成人では時に致死性となる静脈血栓塞栓症(VTE)の発症や繰り返す再発の原因となる。VTEでは主に深部静脈血栓症(DVT)および肺血栓塞栓症(PTE)を発症するが、稀な部位における血栓症を発症することもある。また、PC欠乏症では、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈塞栓症をより若年で発症する可能性も近年

示唆されており、早期に遺伝性素因を明らかとし、慎重な管理を行うことは生命予後にも影響を与える重要な課題である。本研究で構築したレジストリーへの患者登録が進めることにより、本邦における遺伝性素因に基づく特発性血栓症の発症における疫学情報、血栓症の発症パターンおよびその診断状況および診断後の治療の実施状況についての情報を収集することが可能になり、本邦における遺伝性特発性血栓症の実態を明らかにすることが期待される。

## E. 結論

1. 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. 特発性血栓症レジストリーを構築した。今後各機関で必要な手続きを行なった後に症例の登録を開始する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 横山 健次. ITP の治療. 臨床血液 2021; 62(8): 1229-1235.
2. Horiuchi H, Morishita E, Urano T, Yokoyama K; Questionnaire-survey Joint Team on The COVID-19-related thrombosis.

COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020. J Atheroscler Thromb. 2021 Apr 1;28(4):406-416.

3. Urano T, Yasumoto A, Yokoyama K, Horiuchi H, Morishita E, Suzuki Y. COVID-19 and Thrombosis: Clinical Aspects. Curr Drug Targets. 2022;23(17):1567-1572.

## 2. 学会発表

1. Yokoyama K. 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
  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
  3. 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 シンポジウム
  4. Yokoyama K. The ratio of von Willebrand factor activity to antigen in newly diagnosed essential thrombocythemia. ISTH 2022 Congress
- ### 3. 一般向け講演会

森下英理子, 横山健次, 根木玲子, 大  
賀正一. 特発性血栓症の臨床. 12  
月, 2021年, WEB開催

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 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 教授  
末延聡一 大分大学大分子ど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」の策定を分担した。私たちは、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た。EOT レジストリより臨床像の多様性が示された。効率的な迅速診断法の確立、網羅的解析に向けた遺伝子パネルの開発、ならびに診療ガイドを発刊し、個別化医療の実施を目指す。

#### 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、報告数が増加した。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を示した。そこで私たちは、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(EOT: early-onset thrombosis / thrombophilia)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した。

## 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) 新生児血栓症の全国調査

本邦での新生児血栓症の発症と予後に対する遺伝子検査の影響を解析した。全国の周産期母子医療センター(総合周産期57施設、地域周産期75施設)と新生児・小児診療施設(うち大学病院120施設、200床以上の小児科専門医研修施設325施設)を対象とした一次調査では、観察期間5年間で120名の対象患者が報告され、日齢28以内の特発性血栓症の年間患者数は10万出生対3.91名(0.0039%)と推計された。二次調査では77名より個別の診療経過と高次医療

(移植医療、特異的因子補充療法、新規抗凝固療法等)に関する情報が得られた。頭蓋内血栓塞栓症もしくは出血は66名(85.7%)、電撃性紫斑病は5名(6.5%)であった。多くの患者は日齢3以内に血栓症を発症した。4名(5.2%)が死亡し、14名(18.2%)が後遺症をもち生存した。12名で遺伝子検査が行われ、9名(75.0%)にPC遺伝子変異が検出された。両アレル変異が4名、片アレルは5名であった。遺伝性PC欠乏症と確定された9名とそれ以外の68名で臨床像を比較した。前者で電撃性紫斑病(両アレル例のみ $p<0.01$ )、硝子体出血( $p<0.01$ )、家族歴( $p=0.01$ )および死亡もしくは後遺症あり生存( $p=0.03$ )が後者と比較して多かった。中心静脈カテーテルの留置例は両群に有意差は認めなかった。両アレル変異例2名で活性型PC製剤が投与された。変異生存例8名はいずれも継続的な補充療法は受けなかった。

### 2) EOTレジストリ

当院で凝固・抗凝固因子活性や遺伝子検査を行った症例を中心に、1993年6月から2011年度までは後方視的に、2012年度以降は前向きに20歳以下の血栓症患者を集積した。2020年度までの101人の患者情報の解析を終了し、英文原著にて投稿中である。2020年度から特発性血栓症における遺伝子検査の保険収載に伴い、かずさDNA研究所への検査依頼が増加した。私たちはかずさDNA研究所より、遺伝子検査の報告書作成支援の委託を受けている。診療支援につなげることで、悉皆性が高いレジストリ維持を目指

した。

3) 新生児特発性血栓症遺伝子パネル  
新生児ではPC、PS およびAT の活性値から各因子欠乏による遺伝性血栓症を診断することが困難なため、効率的な遺伝子診断が必要となる。本邦で報告された新生児期血栓症の遺伝学的背景に基づき、公益財団法人かずさDNA研究所(小原収先生)の協力で、PC(*PROC*)、PS(*PROSI*) およびアンチトロンビン(*SERPINC1*)を含む遺伝子解析パネル(Ver.1)を作成した。既診断検体を用いた検証では、Sanger法と同等の検出精度が得られた。これまで20名の患者で探索を行い、9名(45%)で遺伝子Xのバリエーションが検出された。

#### 4) 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。

#### 5) 新生児期に血栓症を発症した、非遺伝性PC欠乏症の追跡調査

私たちは新生児期に頭蓋内出血や電撃性紫斑病を発症し、PC活性が遅れて上昇する例を報告し(Uehara E et al. *AJP Rep* 2018)新生児期に血栓症を発症したPC欠乏症のうち、当院で遺伝子解析を施行され、変異を認めなかった症例14名を対象に、臨床像とその後のPC活性値の推移を追跡調査した。生後半年内には基準範囲内に上昇したが、多くが活性値の上昇は緩徐であり、年齢の基準下限で推移した。

6) 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を発信するために、「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」発刊を計画した。希少疾患であるためエビデンスレベルの策定が困難であること、新規医薬品の開発段階でありことより、エキスパートオピニオンとしての診療ガイドの完成を目指している。

#### D. 考察

症例集積から新生児・小児期血栓症発症例のうち、PC 欠乏症では片アレル変異の患者が PC 欠乏症患者の半数をこえるようになった。全国調査でも、PC 遺伝子変異例 9 名のうち 5 名が片アレル変異であった。PC 遺伝子片アレル変異例は両アレル例と同等に新生児特発性血栓症の発症に関与することが明らかになった。アジア人種の PC 欠乏症に対する個別化医療を目指すために、新生児遺伝子パネルが必要と考えられた。新生児期に血栓症を発症した後天性 PC 欠乏症の多くが、PC 活性値の上昇は緩徐なため、活性値上昇の確認が必要である。

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. Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):131-136.
2. Ochiai M, Kurata H, Inoue H, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Watabe S, Hiroma T, Nakamura T, Ohga S. Transcutaneous blood gas monitoring among neonatal intensive care units in Japan. *Pediatr Int.* 2020 Feb;62(2):169-174.
3. Ohga S, Ishimura M, Eguchi K, Hasegawa I, Ogura H, Utsugisawa T, Kanno H. Diagnosis and management of early-onset thrombophilia/thrombosis: a review. *Rinsho Ketsueki.* 2020;61(5):484-490.



4. Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, Ohga S, Ishii E, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S, Tsunematsu Y, Endo M, Shimada A, Koga Y, Hashii Y, Noguchi M, Inoue M, Tabuchi K, Morimoto A; Histiocytosis study group of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):137-148.
5. Nagata H, Sakamoto I, Fukuoka S, Ishikita A, Uike K, Nagatomo Y, Hirata Y, Yamamura K, Ohga S. Portosystemic venous shunt in the patients with Fontan circulation. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):137-148.
6. Imai T, Shiraishi A, Nishiyama K, Ishimura M, Ohga S. Lipopolysaccharide-induced monocyte death in a novel ZnF7 domain mutation of TNFAIP3. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jun;8(6):2071-2074.
7. Motomura C, Matsuzaki H, Odajima H, Oki T, Yasunari Y, Kawano T, Iwata M, Okabe K, Wakatsuki M, Murakami Y, Taba N, Honjo S, Ohga S. Effect of age on exercise-induced bronchoconstriction in children and adolescents with asthma. *J Asthma.* 2020 Dec;7:1-14.
8. Nakashima T, Inoue H, Sakemi Y, Ochiai M, Yamashita H, Ohga S; Neonatal Research Network of Japan. Trends in Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants in Japan, 2003-2016. *J Pediatr.* 2021 Mar;230: 119-125.
9. Imai T, Nishiyama K, Ueki K, Tanaka T, Kaku Y, Hara T, Ohga S. Involvement of activated cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Transl Immunology.* 2020 Nov 24;9(11):e1212.
10. Egami N, Muta R, Anami A, Koga H. Impact of clinical practice guidelines for vacuum-assisted delivery on maternal and neonatal outcomes in Japan: A single-center observational study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Jan;47(1): 167-173.
11. Egami N, Muta R, Korematsu T, Koga H. Mild neonatal complications following guideline-compliant vacuum-assisted delivery in Japan: improvements still needed. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Sep 13;1-7.
12. Egami N, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Sonoda M, Ishimura M,

- Suenobu S, Nishikubo T, Ishiguro A, Hotta T, Uchiyama 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.
13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Onishi T, Ishihara T, Nogami K. Coagulation and fibrinolysis balance in disseminated intravascular coagulation. *Pediatr Int*. 2021 Nov;63(11):1311-1318.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
22. 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.
23. Matsuoka R, Furuno K, Nanishi E, Onoyama S, Nagata H, Yamamura K, Sugitani Y, Kuraoka A, Mizuno Y, Sagawa K, Honjo S, Hara T, Ohga S. Delayed Development of Coronary Artery Aneurysm in Patients with Kawasaki Disease Who Were Clinically Responsive to Immunoglobulin. *J Pediatr.* 2020 Dec;227:224-230.
24. Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H. Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. *Hum Genome Var.* 2023 Mar 2;10(1):8.
25. Narazaki K, Nagatomo Y, Uike K, Sonoda M, Nagata H, Yamamura K, Ohga S. Vasospastic angina in a boy with hereditary hemorrhagic telangiectasia due to heterogenous large deletion around ENG. *Pediatr Int.* 2023 Feb 10:e15500.
26. Tetsuhara K, Kaku N, Arimura K, Sakai Y, Ohga S. Quantitative indices for an intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage in early childhood: a case report. *BMC Neurol.* 2022 Dec 19;22(1):488.
27. Sakemi Y, Nakashima T, Watanabe K, Ochiai M, Sawano T, Inoue H, Kawakami K, Isomura S, Yamashita H, Ohga S. Changing risk factors for postpartum depression in mothers admitted to a perinatal center. *Pediatr Neonatol.* 2022 Nov 14:S1875-9572(22)00256-X.
28. Kobushi H, Ishimura M, Fukuoka S, Ohga S. Hypoplastic crisis in hereditary spherocytosis associated with Kawasaki disease. *Pediatr Neonatol.* 2022 Nov 15:S1875-9572(22)00249-2.
29. Yada Y, Shiraishi A, Ishimura M, Eguchi K, Motomura Y, Kibe Y, Kamei K, Ohga S. Post-transplant *Schizophyllum commune* abscess in a pediatric patient with chronic granulomatous disease. *J Infect Chemother.* 2023 Feb;29(2):219-

- 222.
30. Tanaka A, Sakaguchi Y, Inoue H, Egami N, Sonoda Y, Sonoda M, Ishimura M, Ochiai M, Hotta T, Uchiumi T, Sakai Y, Ohga S. Stroke in a protein C-deficient infant after stem cell transplant for CHARGE syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Apr;70(4):e30047.
  31. Tocan V, Mushimoto Y, Kojima-Ishii K, Matsuda A, Toda N, Toyomura D, Hirata Y, Sanefuji M, Sawada T, Sakai Y, Nakamura K, Ohga S. The earliest enzyme replacement for infantile-onset Pompe disease in Japan. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e15286.
  32. Fukuoka S, Yamamura K, Nagata H, Toyomura D, Nagatomo Y, Eguchi Y, Uike K, Hirata Y, Inoue H, Ochiai M, Ohga S. Clinical outcomes of pulmonary agenesis: A systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Dec;57(12):3060-3068.
  33. Yamamoto S, Nakao S, Inoue H, Koga Y, Kojima-Ishii K, Semba Y, Maeda T, Akashi K, Ohga S. A preterm newborn-onset juvenile myelomonocytic leukemia-like myeloproliferation with PTPN11 mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Feb;70(2):e29915.
  34. Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M; J-HIS2 study group. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). *Haemophilia*. 2022 Sep;28(5):745-759.
  35. Sawano T, Kondo T, Ebihara G, Nagata K, Inoue H, Fujiyoshi J, Ochiai M, Kido S, Fujita Y, Sakai Y, Kato K, Tajiri T, Ohga S. Lung to thorax transverse area ratio as a predictor of neurodevelopmental outcomes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev*. 2022 Jul;170:105598.
  36. Yamamoto KS, Utshigisawa T, Ogura H, Aoki T, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H. Clinical and genetic diagnosis of thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis. *Hum Genome Var*. 2022 Jan 12;9(1):1.
  37. Lenhartová N, Ochiai M, Sawano T,

Yasuoka K, Fujiyoshi J, Inoue H, Ohga S. Serum erythroferrone levels during the first month of life in premature infants. J Perinatol. 2022 Jan;42(1):97-102.

## 2. 学会発表

1. 落合正行、市山正子、園田素史、石村匡崇、後藤和人、堀田多恵子、康東天、大賀正一：新生児血栓症の全国調査。第14回日本血栓止血学会学術標準化委員会（SSC）シンポジウム 2020年2月22日 東京都
2. 落合正行：総合シンポジウム 小児の診療ガイドライン—Up To Date—新生児に対する鉄剤投与のガイドライン 2017—新生児領域のガイドラインの展望—。第123回日本小児科学会 2020年8月21-23日 神戸市
3. 石村匡崇、落合正行、大賀正一：新生児の遺伝性血栓症～疫学と病因、治療選択～。第30回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 2020年12月21-26日 福岡市
4. 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年6月4-5日 松本市
5. 落合正行、石村匡崇、江上直樹、園田素史、高橋大二郎、菅秀太郎、西久保敏也、野上恵嗣、大賀正一：効果的な新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症（VKDB）予防のエビデンス構築に向けて。第125回日本小児科学会学術集会 2022年4月15-17日 福島市
6. 落合正行、高橋大二郎、川口千晴：シンポジウム 新生児出血性疾患の予防と治療 VKDB 国際サーベイランス。第32回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 2022年6月3-4日 東京都
7. 落合正行、石村匡崇、山村健一郎、内海健、西久保敏也、野上恵嗣、石黒 精、末延聡一、大賀正一：シンポジウム「小児血栓止血の診療 update」（非腫瘍性血液疾患領域）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ライン（仮）の策定に向けて。第64回日本小児血液・がん学会学術集会 2022年11月25-27日 東京都

## 3. 一般向け講演会

開催なし

## H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 先天性血栓性素因の分子病態解析

研究分担者：名古屋大学医学部附属病院 松下 正

研究協力者：名古屋大学医学部附属病院 鈴木伸明

北海道大学医学部保健学科 田村彰吾

名古屋大学医学部附属病院 鈴木敦夫

### 研究要旨

国内の特発性血栓症症例を対象に原因遺伝子変異の同定を進め、アカデミアの視点から興味深い症例に関してはその分子病態の解明を行った。

2020年1月から2022年12月の3年間で、特発性血栓症24症例の遺伝子解析を行った。AT欠乏症は家系内調査を含む5症例、PC欠乏症は5症例、PS欠乏症は13症例を解析した。また、家系内に頻回のDVT既往親族を有する米国籍白人女性にFactor V Leidenをヘテロ接合体で同定した。

本邦から報告された血栓性素因であるアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン(ATR-FII)に関してはノックインマウスを作製し、マウス静脈血栓症モデルを用いて効果的な抗血栓療法について検討した。本研究においては初年度に下大静脈を結紮し、血流を遮断することにより、静脈血栓を誘発させるマウスモデルを確立させ、2年目以降にATノックアウトヘテロマウス、ATR-FIIマウスを対象に未分画ヘパリン、フォンダパリヌクスの抗血栓効果を検討したところ、ATR-FIIマウスでは未分画ヘパリンの抗血栓効果が高いことが示唆された。

#### A. 研究目的

国内の特発性血栓症症例を対象に原因遺伝子変異の同定を進め、それぞれの遺伝子変異の分子病態を解明すること。および、マウス静脈血栓症モデルを用いて、本邦にて同定されたアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン(ATR-FII)ノックインマウスの効果的な抗血栓療法について検討することを目的とする

#### B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院を受診した特発性血栓症患者を対象に血栓性素因

の検索を行い先天性の素因が疑われるものを対象に遺伝子解析を実施。

ATR-FIIの抗血栓療法の有効性評価に関してはオリジナル作製した遺伝子組み換えマウスを用いて、下大静脈結紮モデルによる抗血栓症薬の評価を実施した。

#### (倫理面への配慮)

遺伝子解析は名古屋大学医学部附属病院の倫理委員会に研究申請し、承認を得た上で実施。マウスモデルに関しても、遺伝子組み換え実験と動物実験に関する承認申請を得たうえで実施した。

### C. 研究結果

2020年1月から2022年12月の3年間で、特発性血栓症24症例の遺伝子解析を行った。AT欠乏症は家系内調査を含む5症例を解析し、血栓症の既往がある3症例の全てに *SERPINC1* の遺伝子変異を同定した

(NC\_000001.11:g.173862329\_17390778 2delinsCTA, c.1154-14G>A, p.Arg79Cys)。PC欠乏症は5症例を解析し、4症例に *PROC* に遺伝子変異を同定した (p.Gly423Valfs\*82が2例、p.Pro405Ser、p.Arg211Gln)。PS欠乏症は13症例解析し、家系内調査症例を含む7症例に *PROS1* の遺伝子変異を同定した (p.Val87Leu、p.Ile359Asn、c.1155+1 G>T、c.224-1G>C、p.Pro667Leuが2症例、p.Val87Leu /p.Pro667Leu の compound heterozygote 1症例)。また、家系内に頻回のDVT既往親族を有する米国籍白人女性にFactor V Leidenをヘテロ接合体で同定した。

マウス血栓症モデルにおいては未分画ヘパリン、フォンダパリヌクスの抗血栓効果を評価した。ATノックアウトヘテロマウスでは、未分画ヘパリン、フォンダパリヌクス共に野生型で効果が見られた投与量では効果がなく、ATR-FIIマウスでは野生型と比較して、フォンダパリヌクスの効果が弱く、未分画ヘパリンの抗血栓効果が高かった。

### D. 考案

ATノックアウトヘテロマウスの結果か

ら、AT低下症では健常人に比較して、ヘパリンや抗Xa阻害薬の効果が出にくい可能性が示唆された。ATR-FIIの抗血栓薬に関しては抗Xa阻害薬よりもトロンビンに対する直接作用を持つ薬剤が効果的と考えられた。

### E. 結論

特発性血栓症患者に見られる先天性素因に関しては従来と同様の素因が同程度の頻度で確認された。

マウスモデルからはAT低下症では抗血栓療法が健常人と比較して効きにくい可能性、また、ATR-FIIに関しては直接トロンビン作用を持つ薬剤の有効性が示唆された。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 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  $\alpha$ -helix motif in the secretion of coagulation factor XI. *J Thromb Haemost.* 2021 Jan 9. doi: 10.1111/jth.15242. Online ahead of print.
2. 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. doi: 10.1016/j.thromres.2021.12.014. Epub 2021 Dec 21.

3. Nishihori M, Araki Y, Suzuki N, Tamura S, Hattori M, Izumi T, Goto S, Yokoyama K, Uda K, Matsushita T, Saito R. Medical Management of a Mural Thrombus Inducing Repeated Ischemic Strokes in a Patient with Congenital Afibrinogenemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Jul;31(7):106526. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106526. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35489183.

4. 【血液疾患のすべて】出血・血栓性疾患 von Willebrand 病  
Author: 松下 正(名古屋大学医学部附属病院 輸血部)  
Source: 日本医師会雑誌(0021-4493)151 巻特別 1 Page S314-S316(2022.06)

論文種類：解説/特集

## 2. 学会発表

1. 高齢者における静脈血栓塞栓症発症の症例対照研究 第 42 回日本血栓止血学会学術集会
2. 当センターにおける静脈血栓塞栓症発症の危険因子 第82回血液学会学術集会
3. 先天性アンチトロンビン欠乏症に同定した新規 SERPINC1 変異(AT-I218F)の分子病態解析 第 44 回日本血栓止血学会学術集会
4. 異常フィブリノゲン血症の臨床症状と分子遺伝学的特徴の関連 第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術集会

## 3. 一般向け講演会

### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし



## 「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定に向けて

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

### 研究要旨

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) の遺伝的欠乏症により、若年性に重篤な血栓症を発症することが知られている。これを遺伝性血栓性素因という。

遺伝性血栓性素因は、わが国では海外と異なることが知られているため、欧米のガイドラインをそのまま流用することはできない。そこで本邦において公表されたデータを参考に初年度には「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(2)号、p5-54, 2021) を、そして 2 年目には英文誌「Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia.」(J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021.) を発表した。さらに普及・啓発活動のための全国の医療者向けの Web セミナーを実施した。セミナーでも多くの質問があり、妊娠中の抗凝固療法の管理に苦慮する現場の声が上がった。セミナーでの質問を検証し問題点を抽出。次のガイドライ改定版に向けての課題を整理し、改定版に反映する作業を進めている。

#### A. 研究目的

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) の遺伝的欠乏症により、若年性に重篤な血栓症を発症することが知られている。これを遺伝性血栓性素因という。遺伝性血栓性素因は、わが国では海外と異なることが知られているため、欧米のガイドラインをそのまま流用することはできない。

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た。

#### B. 研究方法

ガイドラインの策定においては、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。

さらに完成したガイドラインを基に Web セミナーなどを通じて普及・啓発活動を実施。寄せられた質問を整理し、次回の改定版の資料とする。

### C. 研究結果

初年度は、国内外の文献やガイドラインを参考にして、「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」(日本産婦人科・新生児血液学会誌 30(2)号、p5-54, 2021) に掲載した。

2 年目には、英文誌「Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia.」(J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021.) に掲載した。

さらに普及・啓発活動のための全国の医療者向けの Web セミナーを 2 回、実施した。2021 年 8 月 20 日には「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」の解説を、2021 年 2 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。

この 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。内容は大きくは、

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
2. アンチトロンビン(AT)製剤の補充に関するもの
3. 父親が遺伝性血栓性素因保有者の場合について
4. 新生児期に関するもの
5. その他であった。

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妊婦の管理に苦慮している実情を伺うことができた。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。

### D. 考察

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定版に反映していきたい。

特に AT 欠乏症では、最近の欧米の報告でも I 型は妊娠中 VTE の高リスクであり、妊娠中は低分子ヘパリンの予防的な投与や、あるいは抗凝固療法に加えて AT 製剤の補充の検討を提案している。また欧米の報告では、原因不明の不育症や胎盤関連合併症についてのアスピリンと低分子ヘパリンの投与は、遺伝性血栓性素因の有無に関わらず、また遺伝性あるいは後天性血栓性素因に関わらず、現段階では多くの研究で予後の改善は示されていないと報告している。

今後はアンチトロンビン欠乏症につ

いてはタイプ分類を積極的に盛り込んでいく必要があると考えられる。

また、国内ではまだ明確には示されていない各血栓性素因の診断方法について、国際血栓止血学会が AT, PC, PS 欠乏症について推奨診断方法を提案している。これらも日本人向けに改定していきたいと考える。

## E. 結論

遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関して、改定すべき新たな問題点が浮き彫りとなった。また海外でも、診断方法の提案や治療法についても積極的な介入が提案されるようになった。これらを今後の周産期領域の遺伝性血栓性素因のガイドラインの改定版に反映していくべきであると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Miyoshi T, Maruyama K, Oku H, Asahara S, Hanada H, Neki R, Yoshimatsu J, Kokame K, Miyata T, Predictive value of protein S-specific activity and ELISA testing in patients with the protein S K196E mutation, **Thromb Res**, 185, 1-4, 2020. 査読有
2. 小林隆夫、森下英理子、津田博子、根木玲子、小嶋哲人、大賀正一、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(2)号、p5-54, 2021 年

3. 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.
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): 552-553, 2021
5. 根木玲子、宮田敏行「ヘパリン抵抗性-臨床的視点からと管理戦略」日本血栓止血学会誌 ジャーナルクラブ, 32(6): 796-798, 2021
6. 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.
7. 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.
8. Tsuji A, Miyata T, Sekine A, Neki R, Kokame K, Tomita T, et al. Three Cases of Unprovoked Venous Thromboembolism with Prothrombin p.Arg596Gln Variant and a Literature Review of Antithrombin Resistance. *Intern Med.* 62(6):885-8, 2023.
9. 根木玲子「妊娠と静脈血栓症および治療量抗凝固療法に関する研究」日本血栓止血学会誌, 33(4): 448-456, 2022.

10. 宮田敏行、根木玲子「FVIIa は血管内皮細胞が産生するマイクロパーティクルの放出と microRNA 10a の送達を通して炎症とバリアー崩壊を抑制する」日本血栓止血学会誌 ジャーナルクラブ, 33(3): 369-371, 2022.
  11. 根木玲子、池添隆之、向井幹夫「凝固(血栓)分野」日本血栓止血学会誌 2022 Hot Topics, 34(1); 72-74, 2022.
2. 学会発表
1. 根木玲子、小西妙、中西篤史、吉松淳「妊娠高血圧症候群における補体マーカー検査および補体関連遺伝子解析についての検討」第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会、4月、2020年、Web開催
  2. 根木玲子「妊娠と先天性プロテインS欠乏症」第 42 回日本血栓止血学会学術集会 第9回プロテインS研究会シンポジウム 7月、2020年、Web開催
  3. 伊田和史、丸山慶子、辻明宏、宮田敏行、小亀浩市、根木玲子「当院の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の検討」第 44 回日本遺伝カウンセリング学会、7月、2020年、Web開催
  4. Neki R, Miyata T, Ohtani K, Hidaka Y, Ida K, Yokouchi-Konishi T, Nakanishi A, Yoshimatsu J, Kokame K, Wakamiya N, Inoue N: Alternative complement pathway activation in the severe hypertensive disorders of pregnancy, **The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis** (ISTH 2020), July, 2020, Web開催
  5. Tsuji A, Sekine A, Wada H, Morishita E, Ogihara Y, Nogami K, Kojima T, Matsushita T, Yamada N, Ogo T, Neki R, Kokame K, Yasuda S, Miyata T: Genetic study for idiopathic venous thromboembolism in Japanese using short-read and long-read sequencers: A pilot study of Japanese Group of Idiopathic Thromboembolism, **The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis** (ISTH 2020), July, 2020, Web開催
  6. 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
  7. 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
  8. 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
9. 根木玲子「Pregnancy and venous thrombosis」第44回日本血栓止血学会学術集会 岡本賞受賞講演「Utako Award」 6.23-25/'22 仙台
10. 根木玲子, 光黒真菜, 岡本章, 中島康太, 伊田和史, 塩野入規, 中西篤史, 神谷千津子, 宮田敏行, 吉松淳「機械弁置換術後妊婦に対する治療量抗凝固療法の自施設プロトコールの検証」第44回日本血栓止血学会学術集会 6.23-25/'22 仙台
11. 根木玲子, 塩野入規, 中西篤史, 神谷千津子, 吉松淳「機械弁置換術後患者における妊娠中の治療量未分画ヘパリンによる抗凝固療法のプロトコールの検討」第74回日本産科婦人科学会学術講演会 8.5-7/'22 福岡
- 3. 一般向け講演会**
3. 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
4. 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
- H. 知的財産権の出現・登録状況**
1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

### 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	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森下英理子	IV出血・血栓症疾患, 8) 深部静脈血栓症	松村到, 張替秀郎, 田善伸	血液疾患最新の治療2023-2025	南江堂	東京	2022	
落合正行、石村匡崇、大賀正一	救急・集中治療特集「徹底ガイド DICのすべて 2022-‘23」 VIII. 基本病態と	丸藤哲	救急・集中治療	総合医学社	東京	2022	607-609
立忝良崇, 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	2021	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	2021	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
森下英理子	遺伝性血栓性素因の診断と管理	金倉 譲	EBM 血液疾患の治療 2021-2022	中外医学社	日本	2021. 1 . 10	489-496,
森下英理子	血友病	矢崎義雄	新臨床内科学 第10版	医学書院	日本	2020. 4 .	1034-1037
森下英理子	後天性血友病 A	矢崎義雄	新臨床内科学 第10版	医学書院	日本	2020. 4 .	1037-1039
森下英理子	total PAI-1 (tPA/PAI-1 複合体を含む)	大西宏明	臨床検査ガイド 2020年改訂版	文光堂	日本	2020. 6	557-560,

立俵良崇、 加藤規利、 丸山彰一	aHUS	南学正臣	プロフェッショナル 腎臓内科	中外医学社	日本	2020.8	289-297
------------------------	------	------	-------------------	-------	----	--------	---------

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
Imai Y, Nagaya S, Araiso Y, Meguro-Horike M, Togashi T, Ohmori K, Maki ta Y, Sato E, Yujiri T, Nagamori Y, Horike SI, Watanabe A, <u>Morishita E.</u>	Identification and functional analysis of three novel genetic variants resulting in premature termination codons in three unrelated patients with hereditary antithrombin deficiency.	Int J Hematol	117(4)	523-529	2023
Marumo A, Sugi hara H, Omori I, <u>Morishita E</u>	Relapse of acquired hemophilia A following COVID-19.	J Nippon Med Sch		doi: 10.1272/jnms.JNMS.20230060	2023
Yamada S, Suga Y, <u>Morishita E</u> , Asakura H	Effect of Anticoagulant/Antifibrinolytic Combination Therapy on Enhanced Fibrinolytic-Type Disseminated Intravascular Coagulation in End-of-Life Stage Solid Tumor Patients.	J Palliat Med	26(2)	307-311	2023
Arahata M, Asakura H, <u>Morishita E</u> , Minami S, Shimizu Y	Identification and Prognostication of End-of-Life State Using a Japanese Guideline-Based Diagnostic Method: A Diagnostic Accuracy Study.	Int J Gen Med	16	23-36	2023
Moore GW, Castoldi E, Teruya J, <u>Morishita E</u> , Adcock DM	Adcock DM. Factor V Leiden-independent activated protein C resistance: Communication from the plasma coagulation inhibitors subcommittee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardisation Committee	J Thromb Haemost	21(1)	164-174	2023



Tiago J S Lopes, Ricardo A Rios, Tatiane N Rios, Brenno M Alencar, Marcos V Ferreira, <u>Morishita E</u>	Computational analyses reveal fundamental properties of the AT structure related to thrombosis.	Bioinformatics advances.	3(1)	vbac098	2023
Noiri JI, Matsuzoe H, Nagaya S, Nishio R, Matsumoto D, Takaishi H, <u>Morishita E</u>	A case of venous thromboembolism caused by protein C deficiency due to a novel gene mutation.	J Cardiol Cases	26(5)	360-363	2022
Yamanaka Y, Yokota I, Yasumoto A, <u>Morishita E</u> , Horiuchi H.	Time of Day of Vaccination Does Not Associate With SARS-CoV-2 Antibody Titer Following First Dose of mRNA COVID-19 Vaccine	J Biol Rhythms	37(6)	700-706	2022
Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T, Hirai K, <u>Morishita E</u>	Peripartum management of hereditary thrombophilia: results of primary surveillance in Japan.	Int J Hematol	116(3)	364-371	2022
Nakamura S, Sugasaki M, Souri M, Akazawa H, Sogawa M, Hori T, Yamagami H, Takishita M, Aihara KI, Abe M, Yasumoto A, <u>Morishita E</u> , Ichinose A	Autoimmune Acquired Factor XIII/13 Deficiency after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination.	Thromb Haemost		doi: 10.1055/a-1863-7265. Online ahead of print.	2022
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	29(7)	1059-1068	2022
Takatsuki M, Araki T, Kanno A, Yasumoto A, Morishita E, Shiota H	Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination.	Rinsho Shinkeigaku	62(6)	487-491	2022

Deloughery TG, Hunt BJ, Barnes GD, Connors JM; WTD Steering Committee.	A call to action: MTHFR polymorphisms should not be a part of inherited thrombophilia testing.	Res Pract Thromb Haemost	6(4)	e12739	2022
Kaneshige R, Motoki Y, Yoshida M, Oku K, Morishita E, Ieko M, Ichihara K, Nojima J.	Determination of diagnostic threshold in harmonization and comparison of clinical utility for five major antiphospholipid antibody assays used in Japan.	J Clin Lab Anal	36(5)	e24340	2022
森下英理子, 林朋恵	血液・造血器疾患 血栓性血小板減少性紫斑病	検査と技術	51(3増大号)	259-265	2023
森下英理子, 林朋恵	血液・造血器疾患 血栓性血小板減少性紫斑病	検査と技術	51(3増大号)	259-265	2023
森下英理子	COVID-19およびCovid-19ワクチンと血栓症の関係について教えてください	老年医学	60	153-157	2022
森下英理子	出血傾向	日本医師会雑誌 血液疾患のすべて	151特(1)	72-73	2022
森下英理子	血栓症	日本医師会雑誌 血液疾患のすべて	151特(1)	74-75	2022
森下英理子	血友病類縁疾患と線溶異常による出血性疾患	日本医師会雑誌 血液疾患のすべて	151特(1)	317-319	2022
森下英理子	遺伝性血栓性素因	日本医師会雑誌 血液疾患のすべて	151特(1)	97-101	2022
森下英理子	COVID-19の血栓性病態	Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis	2	97-100	2022

森下英理子	直接型経口抗凝固薬 (DOAC) 使用時の凝固関連検査の乖離 (AT活性およびPS活性検査試薬)	臨床検査	66(10)	1220-1223	2022
森下英理子	COVID-19の抗血栓療法～2022年7月に公表された国際血栓止血学会ガイドラインを中心に～	Thrombosis Medicine	12 (4)	55-59	2022
森下英理子	COVID-19による血栓症	糖尿病・内分泌代謝科	55 (6)	736-743	2022
Otake S, Chubachi S, Nakayama S, Sakurai K, Irie H, Higuchi M, Itabashi Y, Yamada Y, Jinzaki M, <u>Murata M</u> , Nakamura H, Asano K, Fukunaga K	Clinical Utility of the Electrocardiographic P-Wave Axis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Respiration	101(4)	345-352	2022
Uwamino Y, Nagata M, Aoki W, Kato A, Daigo M, Ishihara O, Igari H, Inose R, Hasegawa N, <u>Murata M</u>	Efficient automated semi-quantitative urine culture analysis via BD Urine Culture App	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	102(1)	115567	2022
Yahagi K, Arai T, Katagiri H, Yatabe Y, Yokota H, Nagai Y, Mitsuhashi T, Wakui M, <u>Murata M</u>	Performance evaluation of a novel reticulocyte identification method that uses metachromatic nucleic acid staining based on a cross-over analysis of emission DNA/RNA light (RNP Determination™) in hematology analyzer Celltac G+	International Journal of Laboratory Hematology	44(6)	1050-1059	2022
荒井智子、片桐尚子、近藤直美、谷田部陽子、横田浩充、永井豊、三ツ橋雄之、涌井昌俊、 <u>村田満</u>	メタクロマジー核酸染色によるRNP法TMを用いたCelltac G+TM試作機. の網赤血球算定の基礎的性能	日本検査血液学会雑誌	23 ( 2 )	265 - 273	2022

<u>Kuwana M</u> , Ito T, Kowata S, Hatta Y, Fujimaki K, Naito K, Kurahashi S, Kagoo T, Tanimoto K, Saotome S, Tomiyama Y, and R788-1301 Investigators.	Fostamatinib for the treatment of Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: A phase 3, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study	Br J Haematol	200(6)	802-811	2023
Satoh T, Takiguchi H, Uojima H, Kubo M, Tanaka C, Yokoyama F, Wada N, Miyazaki K, Hidaka H, Kusano C, <u>Kuwana M</u> , and Horie R	B cell-activating factors involved in thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis	Ann Hematol	101(11)	2433-2444	2022
Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, <u>Kashiwagi H</u> , Tomiyama Y and <u>Kuwana M</u>	Development of an automated chemiluminescent enzyme immunoassay for measuring thrombopoietin in human plasma	Diagnostics (Basel)	12(2)	313	2022
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.	Internal medicine.	61(3)	407-412	2022
Hamada E, Sasaki 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.	Annals of hematology.	101(5)	1115-1117	2022

Uchino K, Saka i 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.	International journal of hematology.	116(2)	295-301	2022
Yokoo T, Tanabe A, Yoshida Y, Caaveiro JM M, Nakakido M, Ikeda Y, Fujimura Y, <u>Matsumoto M</u> , Entzminger K, Maruyama T, Okumura C J, Nangaku M, Tsumoto K.	Antibody recognition of complement Factor H reveals a flexible loop involved in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome pathogenesis.	The Journal of biological chemistry.		101962-101962	2022
Kawano N, Abe T, Ikeda N, Nagahiro Y, Kawano S, Tochigi T, Nakaike T, Yamashita K, Kubo K, Yamanaka A, Terasaka S, Marutsuka K, Mashiba K, Kikuchi I, Shimoda K, <u>Matsumoto M</u> , Ochiai H.	Clinical features and outcomes of four atypical hemolytic uremic syndrome cases at a single institution in Miyazaki Prefecture from 2015 to 2019.	Renal Replacement Therapy.	8(1)		2022
Yoshida K, Murata S, Morimoto M, Mushino T, Tanaka K, Yamashita Y, Hosoi H, Nishikawa A, Tamura S, Hatakeyama K, <u>Matsumoto M</u> , Sonoki T.	Sudden Cardiac Death in a Patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report.	Hematology reports.	14(2)	203-209	2022

Takagi Y, Kobayashi Y, Hirakata A, Takei M, Ogasawara S, Yajima C, Ikeuchi Y, Matsumoto A, Ogawa Y, Handa H, <u>Matsumoto M</u> , Arakawa H, Takizawa T.	Systemic Lupus Erythematosus Presenting With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at Onset: A Case Report.	Frontiers in Pediatrics.	10	931669-931669	2022
Sakai K, <u>Matsumoto M</u> , Waele L D, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, Meyer S D, Vanhoorelbeke K.	ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura.	Blood Adv.	7(1)	131-140	2022
Tarasco E, von Krogh AS, Hrdlickova R, Braschler TR, Iwaniec T, Knöbl PN, Hamada E, Pikovsky O, Faresse S, Gutwein O, Kessler P, Schultz N H, von Auer C, Windyga J, Friedman K, Hrachovinova I, George JN, <u>Matsumoto M</u> , Schneppenheim R, Lämmle B, Kremer Hovinga JA.	Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and COVID-19: Impacts of vaccination and infection in this rare disease.	Research and practice in thrombosis and haemostasis.	6(7)	e12814	2022
Sakai K, Hamada E, Kokame K, <u>Matsumoto M</u> .	Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies.	Annals of Blood.			2022
Uwatoko R	Relapse of atypical hemolytic uremic syndrome triggered by COVID-19: a lesson for the clinical nephrologist.	J Nephrol	Mar 6	1-4	2023

Roth A, Barcelini W, Tvedt THA, et al.	Sutimlimab improves quality of life in patients with cold agglutini disease: results of patient-reported outcomes from the CARDINAL study	Ann Hemaol	101	2169-2177	2022
Yamazaki S, Naito E, Sekiyara R, et al.	Pure red cell aplasia accompanied by COVID-19 successfully treated with cyclosporine	J Infect Chemother	28	304-307	2022
Roth A, Barcelini W, D'Sa S, et al.	Complement 1S inhibition with sutimlimab results in durable response in cold agglutinin disease: CARDINAL study 1-year interim follow up results	Haematologica	107	1698-1702	2022
<u>Miyakawa Y</u> , Imada K, Ichikawa S, et al.	The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study.	Int J Hematol	117	366-377	2022 Epub
<u>宮川義隆</u>	高齢者ITPに対するトロンボポエチン受容体作動薬の効果と安全性	血液内科	84	603-607	2022
<u>宮川義隆</u>	後天性血栓性血小板減少性紫斑病：リツキシマブを使用した症例	Land mark in thrombosis and hemostasis	2022	126-127	2022
日本小児・血液がん学会 血小板委員会	小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン2022年版	日本小児・血液がん学会雑誌	59	50-57	2022
<u>宮川義隆</u>	妊娠関連TMA（HELLP症候群を含む）のコントロール	血液内科	85	191-194	2022
<u>宮川義隆</u>	後天性TTPの治療	日本血栓止血学会誌	33	414-420	2022
<u>宮川義隆</u>	カプラシマブ：後天性血栓性血小板減少性紫斑病に血漿交換は不要になるか？	日本血栓止血学会誌	33	583-582	2022
安部涼平、 <u>宮川義隆</u>	新型コロナウイルスワクチンとITP	日本血栓止血学会誌	33	576-579	2022

宮川義隆	特発性血小板減少性紫斑病と血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ	リウマチ科	68	526-529	2022
Akiyama M, Eura Y, <u>Kokame K</u>	Siglec-5 and Siglec-14 mediate the endocytosis of ADAMTS13	Thromb Res	219	49-59	2022
Maruyama K, Miyata S, <u>Kokame K</u>	Alpha-HIT assay: A new assay for heparin-induced thrombocytopenia antibody detection using Fc $\gamma$ RIIa-coated beads and Alpha technology	Res Pract Thromb Haemost	6	e12818	2022
Sakai K, Hamada E, <u>Kokame K</u> , Matsumoto M	Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies	Ann Blood	2022	1-14	2022
Tsuji A, Miyata T, Sekine A, <u>Neki R</u> , <u>Kokame K</u> , Tomita T, Kashima Y, Asano R, Ueda J, Aoki T, Ogo T.	Three cases of unprovoked venous thromboembolism with prothrombin p.Arg596Gln variant and literature review of antithrombin resistance	Intern Med	62(6)	885-888	2023



Fukuma K, Yamagami H, Ihara M, Tanaka T, Miyata T, Miyata S, <u>Kokame K</u> , Nishimura K, Nakaoku Y, Yamamoto H, Hayakawa M, Kamiyama K, Enomoto Y, Itabashi R, Furui E, Manabe Y, Ezura M, Todo K, Hashikawa K, Uchiyama S, Toyoda K, Nagatsuka K.	P2Y12 reaction units and clinical outcomes in acute large artery atherosclerotic stroke: a multicenter prospective study	J Atheroscler Thromb	30(1)	39-55	2023
Urano T, Yasum oto A, Yokoyam a K, Horiuchi H, Morishita E, Suzuki Y.	COVID-19 and Thrombosis: C linical Aspects.	Curr Drug T argets	23	1567-15 72	2022
落合正行	周産期医学2022年4月増大号 「Late preterm・Early term を展望する」  Ⅱ. 各論: 新生児編 7. 退院 後の貧血予防	周産期医学	52	607-609	2022
<u>松下正</u>	【血液疾患のすべて】出血・ 血栓性疾患 von Willebrand 病	日本医師会 雑誌	151	314-316	2022
Nishihori M, Araki Y, Suzuki N, Tamura S, Hattori M, Izumi T, Goto S, <u>Yokoyama K</u> , Uda K, <u>Matsushita T</u> , Saito R.	Medical Management of a Mural Thrombus Inducing Repeated Ischemic Strokes in a Patient with Congenital Afibrinogenemia.	J Stroke Cerebrovasc Dis.	28	620-629	2023

<u>根木玲子</u>	妊娠と静脈血栓症および治療量抗凝固療法に関する研究	日本血栓止血学会誌	33(4)	448-456	2022
Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, <u>Kashiwagi H</u> , Tomiyama Y, <u>Kuwana M</u> .	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, <u>Kashiwagi H</u> .	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
<u>村田満</u>	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 製新型コロナワクチン副反応の血栓症に推奨の検査・治療	m3.com		<a href="https://www.m3.com/clinical/news/982348">https://www.m3.com/clinical/news/982348</a>	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, Górska-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, <u>Kokame K</u> , <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 Hemat			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> , 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

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
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
加藤規利, 立峯良崇, 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)	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
宮川義隆	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> , <u>Morishita E</u>	First report of inherited protein S deficiency caused by paternal PROS1 mosaicism	Haematologi ca	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>	I TP 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 正一</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	Cardiovasc Toxicol	Epub 2022 Jan	-	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
<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
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 Online ahead of print	2022

Shapiro AD, Anghaisuksiri 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.	Haemophilia .	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 $\alpha$ -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
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)	594-599	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 Hematol J	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> , et al.	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, Morishita E, Tsuda H, Kang D	Comparative evaluation of reagents for measuring protein S activity: possibility of harmonization.	Int Hematol J	113(4)	530-536	2021
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)	accept	2022
菅 幸生, スタップ由紀子, 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
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
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	30(2)	66-71	2022
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
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
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
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

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

Arahata M, Takamatsu H, <u>Morishita E</u> , Kadohira Y, Yamada S, Ichinose A, Asakura H	Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid	Int J Hematol	111	550-558	2020
Togashi T, Meguro-Horike M, Nagaya S, Sugihara S, Ichinohe T, Araiso Y, Yamaguchi K, Mori K, Imai Y, Kuzasa K, Horike SI, Asakura H, Watanabe A, <u>Morishita E</u>	Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC.	Thromb Res	188	115-118	2020
Yamada S, Okumura H, <u>Morishita E</u> , Asakura H	Complete hemostasis achieved by factor XIII concentrate administration in a patient with bleeding after teeth extraction as a complication of aplastic anemia and chronic disseminated intravascular coagulation.	Blood Coagul Fibrinolysi s	31(4)	274-278	2020
Terakami T, Sekiya A, Hayashi K, Suzuki T, Furusho H, Asakura H, <u>Morishita E</u> , Wada T	The effect of direct oral anticoagulants on blood protein C activity	Journal of Wellness and Health Care	44(1)	33-41	2020



Tsuda H, Noguchi K, Oh D, Berezky Z, Lai H Lee, Kang D, Luci M S Dusse, M G Carvalho, <u>Morishita E</u>	Racial differences in protein S Tokushima and two protein C variants as genetic risk factors for venous thromboembolism.	Res Pract Thromb Haemost	4(8)	1295- 1300	2020
Saito K, Ishii K, Furuta K, Kobayashi M, Wada Y, o <u>Morishita E</u>	Recurrent Cerebral Venous Thrombosis Treated with Direct Oral Anticoagulants in a Japanese Man with Hereditary Protein C Deficiency.	J Stroke Cerebrovasc Dis	30(1)	105320	2020
Miyashita H, Tobita K, <u>Morishita E</u> , Saito S	Ilio-femoral venous thrombosis with hereditary antithrombin deficiency: a case report of rare thrombotic disease and successful treatment with catheter directed thrombolysis.	Eur Heart J Case Rep	5(2)	ytaa531	2020
Uchino K, Lam Vu Quang, Mizuno S, Horio T, Yamamoto H, Hanamura I, KoderaY, J Luis Espinoza, Onizuka M, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Doki N, Miyamura K, Mori T, <u>Morishita E</u> , Nakao S, Takami A	Donor UNC-93 Homolog B1 genetic polymorphism predicts survival outcomes after unrelated bone marrow transplantation.	Genes and immunity		<a href="https://doi.org/10.1038/s41438-021-00122-y">https:// doi.or g/10.10 38/s414 35-021- 00122-y</a>	2020

Horiuchi H, <u>Morishita E</u> , Urano T, <u>Yokoyama K</u>	COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire- Based Survey in 2020.	J Atheroscler Thromb	28(4)	406-416	2021
Nagaya S, Araiso Y, Yamaguchi K, Omote Y, Matsui A, Asakura H, <u>Morishita E</u> .	Evaluation of Optimal Sample Processing Conditions for Accurate Measurement of Protein S Activity	Ann Clin Lab Sci.	51(2)	3-9	2021
<u>森下英理子</u>	遺伝性血栓性素因（先天性血 液凝固阻止因子欠乏症	臨床化学	49	172-181	2020
<u>森下英理子</u>	出血傾向の鑑別診断	日本内科学 会雑誌	109(7)	1340- 1346	2020
<u>森下英理子</u>	直接型抗凝固薬 (DOAC) と凝固 関連検査 薬剤の検査への影 響およびモニタリングへの応 用	臨床検査	64(12)	1394- 1401	2020
<u>森下英理子</u>	指定難病に見る出血・凝固の 異常—病態研究と診療「特発 性血栓症（指定難病 327）」	Thrombosis Medicine	11(1)	39-45	2021
Nishiura N, Kashiwagi H, Akuta K, Hayashi S, Kato H, Kanakura Y, <u>Tomiyama Y</u> .	Reevaluation of platelet function in chronic immune thrombocytopenia: impacts of platelet size, platelet-associated anti- $\alpha$ IIb $\beta$ 3 antibodies and thrombopoietin receptor agonists.	Br J Haematol	189	760-771	2020

Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, Murata M, <u>Tomiyama Y.</u>	Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision.	Int J Hematol	111(3)	329-351	2020
Akuta k, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Nishiura N, Banno F, Kokame K, Kato H, Kanakura Y, Miyata T, <u>Tomiyama Y</u>	Knock-in mice bearing constitutively active $\alpha$ IIb (R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction.	J Thromb Haemost	18(2)	497-509	2020
Oka S, Wakui M, Fujimori Y, Kuroda Y, Nakamura S, Kondo Y, Nakagawa T, Katagiri H, <u>Murata M</u>	Application of clot- fibrinolysis waveform analysis to assessment of in vitro effects of direct oral anticoagulants on fibrinolysis.	Int J Lab Hematol.	42(3)	292-298	2020
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	2020
Fujiyama S, Hori N, Sato T, Enosawa S, <u>Murata M</u> , Kobayashi E	Development of an ex vivo xenogeneic bone environment producing human platelet-like cells	PLoS One	15(4)	DOI: 1 0.1371/ journa l.pone. 0230507	2020

Kitakata H, Itabashi Y, Kanazawa H, Miura K, Kimura M, Shinada K, de Jongh, Marjolein C, Endo J, Tsuruta H, Murata M, Kawamura A, <u>Murata M</u> , Fukuda K	Appropriate device selection for transcatheter atrial septal defect closure using three-dimensional transesophageal echocardiography.	Int J Cardiovasc Imaging	37(4)	1159-1168	2020
Yamada Y, Yamada M, Yokoyama Y, Tanabe A, Matsuoka S, Niijima Y, Narita K, Nakahara T, <u>Murata M</u> , Fukunaga K, Chubachi S, Jinzaki M	Differences in Lung and Lobe Volumes between Supine and Standing Positions Scanned with Conventional and Newly Developed 320-Detector-Row Upright CT: Intra-Individual Comparison.	Respiration	99(7)	598-605	2020

<p>Sakai K, <u>Kuwana M</u>, Tanaka H, Hosomichi K, Hasegawa J, Uyama H, Nishio K, Omae T, Hishizawa M, Matsui M, Iwato K, Okamoto A, Okuhiro K, Yamashita Y, Itoh M, Kumekawa H, Kurimoto M, Kawano N, Matsukawa T, Sanol H, Oshiro K, Hayashi K, Ueda Y, Mushino T, Ogawa Y, Yajima Y, <u>Murata M</u>, <u>Matsumoto M</u></p>	<p>HLA loci predisposing to immune TTP in Japanese: potential role of the shared ADAMTS13 peptide bound to different HLA-DR.</p>	<p>Blood</p>	<p>135(26)</p>	<p>2413-2419</p>	<p>2020</p>
<p>Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiwara M, Ogawa Y, Kaburagi S, Hara T, Kokame K, Miyata T, Hatakeyama K, <u>Matsumoto M</u>.</p>	<p>Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura.</p>	<p>J Thromb Haemos</p>	<p>18</p>	<p>2929-2941</p>	<p>2020</p>
<p>Kubo M, Sakai K, Yoshii Y, Hayakawa M, <u>Matsumoto M</u>.</p>	<p>Rituximab prolongs the time to relapse in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of off-label use in Japan.</p>	<p>Int J Hematology.</p>	<p>112</p>	<p>764-772</p>	<p>2020</p>

Tanabe S, Fujimura Y, Lämmle B, Kimura T, Isonishi A, Sakai K, <u>Matsumoto M.</u>	Stealth thrombosis of brain and kidney in a girl with Upshaw-Schulman syndrome not receiving prophylactic plasma infusions.	Int J Hematol.	112	603-604	2020
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.	Intensive Care Med	36	436-442	2020
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, Górska-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	In press		2021
加藤規利、立峯良崇、 <u>丸山彰一</u>	非典型溶血性尿毒症症候群(a HUS)の診断と治療	Thrombosis Medicine	10(3)	225-231	2020
立峯良崇、加藤規利、 <u>丸山彰一</u>	非典型溶血性尿毒症症候群(指定難病109)	Thrombosis Medicine	11(1)	289-297	2021

Rondeau E, <u>Miyakawa Y</u> , et al	Efficacy and safety of the long acting C5 inhibitor ravulizumab, in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment.	Kidney Int	97	1287-1296	2020
<u>宮川義隆</u>	非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療	日内会誌	109	1363-1369	2020
<u>宮川義隆</u>	血栓性血小板減少性紫斑に対する分子標的治療	血栓止血誌	31	28-36	2020
Yamato K, Nakajo Y, Yamamoto-Imoto K, <u>Kokame K</u> , Miyata T, Takahashi JC, Kataoka H, Yanamoto H	Low-dose activated protein C suppresses the development of cerebral infarction and neurological deficits in mice	Neurosurg Open	1(4)	okaa014	2020
Eura Y, Miyata T, <u>Kokame K</u>	Derlin-3 is required for changes in ERAD complex formation under ER stress	Int J Mol Sci	21 (17)	6146	2020
Maruyama K, <u>Kokame K</u>	Carrier frequencies of antithrombin, protein C, and protein S deficiency variants estimated using a public database and expression experiments	Res Pract Thromb Haemost	5 (1)	179-186	2021
宮田敏行, <u>小亀 浩市</u>	TMAの遺伝子診断：TTPとaHUS	日本血栓止 血学会誌	31 (1)	17-27	2020
Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, <u>Ohga S.</u>	Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic Lymphohistiocytosis.	Int J Hematol	111(1)	131-136	2020

Ochiai M, Kurata H, Inoue H, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Watabe S, Hiroma T, Nakamura T, <u>Ohga S.</u>	Transcutaneous blood gas monitoring among neonatal intensive care units in Japan.	Pediatr Int	62(2)	169-174	2020
<u>Ohga S.</u> , Ishimura M, Eguchi K, Hasegawa I, Ogura H, Utsugisawa T, Kanno H.	Diagnosis and management of early-onset thrombophilia/thrombosis: a review.	Rinsho Ketsueki	61(5)	484-490	2020
Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, <u>Ohga S.</u> , Ishii E, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S, Tsunematsu Y, Endo M, Shimada A, Koga Y, Hashii Y, Noguchi M, Inoue M, Tabuchi K, Morimoto A	Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis.	Int J Hematol	111(1)	137-148	2020
Nagata H, Sakamoto I, Fukuoka S, Ishikita A, Uike K, Nagatomo Y, Hirata Y, Yamamura K, <u>Ohga S.</u>	Portosystemic venous shunt in the patients with Fontan circulation.	Heart Vessels	36(2)	285-290	2020
Imai T, Shiraishi A, Nishiyama K, Ishimura M, <u>Ohga S.</u>	Lipopolysaccharide-induced monocyte death in a novel ZnF7 domain mutation of TNFAIP3.	Immunol Pract	8(6)	2071-2074	2020



Motomura C, Matsuzaki H, Odajima H, Oki T, Yasunari Y, Kawano T, Iwata M, Okabe K, Wakatsuki M, Murakami Y, Taba N, Honjo S, <u>Ohga S.</u>	Effect of age on exercise-induced bronchoconstriction in children and adolescents with asthma.	J Asthma	1	1-14	2020
Nakashima T, Inoue H, Sakemi Y, Ochiai M, Yamashita H, <u>Ohga S</u> ; Neonatal Research Network of Japan.	Trends in Bronchopulmonary Dysplasia Amonge Extremely Preterm Infants in Japan, 2003-2016.	J Pediatr	230	119-125	2020
Imai T, Nishiyama K, Ueki K, Tanaka T, Kaku Y, Hara T, <u>Ohga S.</u>	Involvement of activated cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis.	Clin Transl Immunology	9(11)	e1212	2020
Egami N, Muta R, Anami A, Koga H.	Impact of clinical practice guidelines for vacuum-assisted delivery on maternal and neonatal outcomes in Japan: A single-center observational study.	J Obstet Gynaecol Res	47(1)	167-173	2020
Egami N, Nuta R, Korematsu T, Koga H.	Mild neonatal complications following guideline-compliant vacuum-assisted delivery in Japan: improvements still needed.	J Matern Fetal Neonatal Med	13	1-7	2020

Matsuoka R, Furuno K, Nanishi E, Onoyama S, Nagata H, Yamamura K, Sugitani Y, Kuraoka A, Mizuno Y, Sagawa K, Honjo S, Hara T, <u>Ohga S.</u>	Delayed Development of Coronary Artery Aneurysm in Patients with Kawasaki Disease Who Were Clinically Responsive to Immunoglobulin.	J Pediatr	227	224-230	2020
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 $\alpha$ -helix motif in the secretion of coagulation factor XI	Journal of Thrombosis and Haemostasis	19(4)	920-930	2021
Kanematsu T, Suzuki N, Tamura S, Suzuki A, Ishikawa Y, Katsumi A, Kiyoi H, Saito H, Kunishima S, Kojima T, <u>Matsushita T</u>	Myh9 R702C is associated with erythroid abnormality with splenomegaly in mice	Nagoya Journal of Medical Science	83	75-86	2021
Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kiyoi H, Kojima T, <u>Matsushita T</u>	Impact of variation in reagent combinations for one - stage clotting assay on assay discrepancy in nonsevere haemophilia A	Internation al journal of laboratory hematology	41(1)	131-138	2020

鈴木敦夫, 鈴木伸明, 兼松毅, 岡本修一, 田村彰吾, 篠原翔, 新井信夫, 菊地良介, 安藤善孝, 小嶋哲人, <u>松下正</u>	血小板膜糖蛋白質GPIIb変異体を用いたvon Willebrand因子活性測定試薬「INNOVANCE® VWF Ac」の基本性能評価	日本血栓止血学会誌	31(4)	409-419	2020
Tokoro M, Tamura S, Suzuki N, Kakihara M, Hattori Y, Odaira K, Suzuki S, Takagi A, Katsumi A, Hayakawa F, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, <u>Matsushita T</u> , <u>Kojima T</u>	Aberrant X chromosomal rearrangement through multi-step template switching during sister chromatid formation in a patient with severe hemophilia A	Molecular Genetics and Genomic Medicine	8(9)	e1390	2020
Miyoshi T, Maruyama K, Oku H, Asahara S, Hanada H, <u>Neki R</u> , Yoshimatsu J, Kokame K, Miyata T	Predictive value of protein S-specific activity and ELISA testing in patients with the protein S K196E mutation	Thromb Res	185	1-4	2020
Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T.	National survey of confirmed thromboembolism related to female hormones in Japan.	J Obstet Gynaecol Res	46(7)	1173-1182	2020
Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T.	The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan-Results of a national survey.	J Obstet Gynaecol Res	47(1)	198-207.	2021

<p>小林隆夫、森下英理子、津田博子、根木玲子、小嶋哲人、大賀正一、落合正行、安達知子、宮田敏行</p>	<p>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&amp;A</p>	<p>日本産婦人科・新生児血液学会誌</p>	<p>30(2)</p>	<p>5-54</p>	<p>2021</p>
--	---	------------------------	--------------	-------------	-------------