

## 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・プロゲステロ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 ジャーナラルクラブ, 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