

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09277

研究課題名(和文) 妊娠関連血栓性疾患の原因究明と治療法の確立を目指した研究

研究課題名(英文) Pregnancy related thrombosis and anticoagulant therapy

研究代表者

根木 玲子 (Neki, Reiko)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・室長

研究者番号：90600594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠高血圧症候群と補体系因子との関連を明らかにするため、補体関連因子を中心とした115遺伝子解析を日本補体学会の協力の元に実施した。解析した15症例では、これまで報告された非典型溶血性尿毒症症候群と関連する遺伝子のバリエーションは認めなかった。妊娠中の治療量未分画ヘパリン(UFH)を用いた抗凝固療法の研究では、自施設産婦人科部の活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を用いた妊娠中のUFHプロトコールの妥当性を、抗Xa活性(ヘパリン濃度)を用いて検証した。登録した10症例を抗Xa活性で検証した結果、概ね治療域内にあり、自施設のプロトコールは許容されるものと判断された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠合併症である妊娠高血圧症候群の本態は血管内皮障害とされるがその原因は未解明の部分が多く、原因究明と治療法の確立は臨床的に急務である。我々は血管内皮障害の原因として補体機能との関連に着目し研究を実施した。一方、妊娠中の静脈血栓塞栓症等の治療は未分画ヘパリンによるが、妊娠中は凝固因子の増加により活性化部分トロンボプラスチン時間を用いたモニタリングが困難な症例がある。そのため安全なプロトコールの作成も急務である。

研究成果の概要(英文)：To reveal the relationship between hypertensive disorders of pregnancy and the complement system, we performed genetic analyses of 115 genes with the cooperation of The Japanese Association for Complement Research. In the 15 cases, there were no genetic variants associated with atypical hemolytic uremic syndrome reported. A less intense anticoagulation protocol was used to avoid bleeding as much as possible. The protocol set the therapeutic target activated partial thromboplastin time (APTT) ratio between 1.5 and 2.0 versus control values. We evaluated this UFH administration protocol in 10 consecutive pregnant patients with a history of thromboembolism by an anti-Xa activity assay. The results showed that anti-Xa activity was in the therapeutic range of 0.3-0.7 U/mL in almost all patients.

研究分野：周産期医学

キーワード：妊娠高血圧症候群 補体因子 静脈血栓塞栓症 抗凝固療法 妊娠

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

妊娠合併症である妊娠高血圧症候群は全妊婦の 7-10%に認め、比較的頻度の高い疾患である。母体血管のリモデリング障害が胎盤の低酸素をもたらし、その結果産生される、ケモカイン、soluble VEGF receptor 1(sFlt1)などの様々な物質が母体循環に流入し、血管内皮障害を起こすことが本態とされている。臨床的には母体全身の血管内皮障害により高血圧を示し蛋白尿や全身の臓器障害のいずれかを伴う。母体の脳出血、子癇、常位胎盤早期剥離などの合併は妊産婦死亡に繋がることがある。しかしその原因は未解明の部分が多く、原因究明と治療法の確立は臨床的に急務である。

近年、この妊娠高血圧症候群の一分類である妊娠高血圧腎症や関連疾患の HELLP 症候群において、補体機能の継続的な活性化が血管内皮障害の原因の一つとして注目されるようになった。これは補体関連疾患である非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)の一部に、妊娠に関連したものがあるという考えである。

aHUS とは、補体の異常活性化による血管内皮障害を背景とする疾患であり、急性期には血小板減少、微小血管症性溶血性貧血、急性腎障害を呈し、長期的には末期腎不全に至る予後不良な疾患群である。aHUS の原因として、補体関連の遺伝子変異、補体系の自己抗体による後天的な要因、凝固関連因子の遺伝子変異などが報告されている。

一方、妊娠高血圧症候群の関連疾患として HELLP 症候群がある。HELLP 症候群は妊産婦が溶血(Hemolysis)、肝酵素上昇(Elevated Liver Enzymes)および血小板減少(Low Platelet)をきたす疾患である。最近、modified HAM test という補体機能評価法が開発され、aHUS だけでなく HELLP 症候群でも補体機能の亢進が報告されている(Vaught et al, Exp Hematol.2016)。しかしながら、国内では、妊娠高血圧腎症や HELLP 症候群患者に於ける補体機能の関連を調べた研究はなされていなかった。

さらに妊娠合併症として重要な疾患として、静脈血栓塞栓症(Venous thromboembolism, VTE)がある。妊娠中は凝固・線溶能の変化により、深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis, DVT)や肺血栓塞栓症(Pulmonary thromboembolism, PTE)等の VTE の発症頻度が非妊時と比べ増加し、PTE は妊産婦死亡の主要な原因となっている。妊娠中の治療は、胎盤通過性のないヘパリン類が用いられるが、未だ定まった投与方法のプロトコルがない。現在、ヘパリン類のモニタリングとして、一般的に活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が用いられており、国立循環器病研究センター(以下、当施設)でも APTT をヘパリン類のモニターの指標にしている。通常、静脈血栓症の未分画ヘパリン(UFH)の治療量の場合は、治療目標値の APTT 比は 1.5-2.5 倍とされているもののこの根拠は強固ではない。しかも妊娠中は凝固・線溶能の変化により、フォンビルブラント因子(vWF)と第 Ⅲ 因子が増加する結果、極めて高用量のヘパリン類を投与しても APTT が延長せず(ヘパリン抵抗性) APTT ではヘパリン類をモニタリングできない症例があり、治療に苦慮する。また抗リン脂質抗体症候群(APS)患者も APTT が延長しており、モニタリングに苦慮する。こういったヘパリン抵抗性の患者では、治療量 APTT の到達には極めて高用量のヘパリン類を必要とし、APTT を指標としてヘパリン類を投与すると出血リスクが増大する。そこで、ヘパリン抵抗性を示す妊婦でも安全に管理できるヘパリン投与方法のプロトコルの作成は急務である。

2. 研究の目的

妊娠高血圧症候群および HELLP 症候群の補体系因子の異常との関連を明らかにするための研究を行う。特に補体関連因子の測定と補体関連遺伝子を解析し、疾患との関連性を検討することをとした。

一方、妊娠中の VTE 患者等に対する治療量 UFH のプロトコルの確立のために、自施設産婦人科部での妊婦治療量 UFH のプロトコルの妥当性を、抗 Xa 活性(ヘパリン濃度)を用いて検証した。さらに妊娠中に増加する凝固因子測定からも検証し、より安全なプロトコルの作成を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

妊娠高血圧症候群および HELLP 症候群の補体系因子の異常との関連を明らかにするために、当施設の妊娠高血圧症候群および HELLP 症候群の患者を対象に症例を登録する。その後、下記の項目の検査結果と臨床情報について検討する。

1)補体関連タンパク質検査 5 種類:補体 C3、C4、CH50、補体 Ba 因子、補体 sC5b-9 複合体など 5 種類程の補体関連タンパク質検査を行う。これらの検査は日本補体学会との協力で実施。対象患者の結果を、日本補体学会が行う健常人での測定結果と比較し、本疾患への補体機能の関与を検討する。

2)補体関連の遺伝子解析：患者試料を収集し、補体関連因子6 遺伝子を含む、補体因子と凝固因子の115 遺伝子をシーケンス解析し、本疾患への変異のリスクを求める。補体関連6 遺伝子とは具体的には、補体調節因子である *MCP*, *CFI*, *CFH*, *THBD* 遺伝子、もしくは補体因子である *C3*, *CFB* 遺伝子である。補体調節因子の機能喪失型変異、もしくは補体因子の機能獲得型変異が aHUS の発症原因の一部とされている。

妊娠中の VTE 患者等に対する治療量 UFH のプロトコルの確立を目指した研究では、自施設産婦人科部での妊婦治療量 UFH のプロトコルの妥当性を、抗 Xa 活性（ヘパリン濃度）を用いて検証する。具体的には、治療量 UFH による抗凝固療法中の妊産婦を対象に、妊娠週数毎に APTT と抗 Xa 活性を測定し、両者の関連を調べる。同時に第 Ⅰ因子、vWF、アンチトロンビン活性を測定し、抗 Xa 活性と APTT との乖離例では、いかなる因子の関与によるのかを検討する。そしてプロトコルの妥当性を検証する。なお、自施設産婦人科部のプロトコルの治療目標値の APTT 比、すなわち患者の APTT（秒）/正常対照の APTT（秒）の設定は 1.5～2.0 倍、つまり APTT 45～60 秒となるように控えめに設定している。その他にも守るべきいくつかの条件を設定している。また海外では、抗 Xa 活性を用いて血中のヘパリン量が求められており、UFH の治療域は 0.3～0.7 U/mL とされている。

4．研究成果

妊娠高血圧症候群の発症メカニズムである血管内皮障害の原因究明として補体機能に着目し、補体マーカー検査、補体関連因子を中心とした 115 遺伝子の解析を日本補体学会の協力の元に実施した。その結果、登録した 15 症例の遺伝子解析では aHUS と関連する遺伝子のバリエーションは認めなかった。補体関連因子では妊娠高血圧腎症発症で分娩前に古典経路と第二経路の活性化が示唆された。産褥後期に C3, C4, Ba の上昇したことより妊娠関連 HUS が主に産褥期に発症しやすいことを説明できる可能性が示唆された。これらの成果を国内外の学会において広く情報発信した。

妊娠中の静脈血栓塞栓症患者等に対する治療量 UFH のプロトコル確立の研究では、自施設産婦人科部での APTT を用いた妊娠中の UFH による治療量抗凝固療法のプロトコルの妥当性を、抗 Xa 活性（ヘパリン濃度）等を用いて検証した。登録した 10 症例の解析では、抗 Xa 活性は概ね治療域内にありプロトコルは許容されるものと判断された。このプロトコルで血栓症や重大な出血など合併症のイベントなく安全に管理している。本研究について英文誌に原著論文として掲載された(R. Neki, *et al.*, *Int J Hematol*, 2019)。原著論文に続いて「妊娠中の治療量抗凝固療法について」と題し日本血栓止血学会誌 32: 594-599, 2021. に総説として掲載し、成果を広く公表した。また成果の一部を「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」日本産婦人科・新生児血液学会誌, 30(2): 5-54, 2021. に掲載。その後、英文誌 *J Obstet Gynaecol Res* 47: 3008-3033, 2021. にも成果の一部を掲載し情報を国内外に発信した。なお引き続き登録症例数を増やし検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miyoshi T, Maruyama K, Oku H, Asahara S, Hanada H, Neki R, Yoshimatsu J, Kokame K, Miyata T	4. 巻 185
2. 論文標題 Predictive value of protein S-specific activity and ELISA testing in patients with the protein S K196E mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thromb Res	6. 最初と最後の頁 1,4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.thromres.2019.10.026.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 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	4. 巻 30(2)
2. 論文標題 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	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本産婦人科・新生児血液学会誌	6. 最初と最後の頁 5,54
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Katsuragi S, Suzuki R, Toyoda K, Neki R, Miyamoto S, Iihara K, Takahashi J, Ikeda T, Yoshimatsu J.	4. 巻 9
2. 論文標題 Stroke during pregnancy and puerperium among Japanese women: a single-center registry.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Matern Fetal Neonatal Med.	6. 最初と最後の頁 1,8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14767058.2019.1675626.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Neki R, Mitsuguro M, Okamoto A, Ida K, Miyoshi T, Kamiya C, Iwanaga N, Miyata T, Yoshimatsu J.	4. 巻 110(5)
2. 論文標題 A less-intensive anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 550,558
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-019-02712-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 根木玲子、宮田敏行	4. 巻 19
2. 論文標題 遺伝性血栓性素因妊婦の周産期管理について	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本検査血液学会雑誌	6. 最初と最後の頁 385,392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 根木玲子	4. 巻 32 (5)
2. 論文標題 妊娠中の治療量抗凝固療法について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本血栓止血学会誌	6. 最初と最後の頁 594,599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2491/jjsth.32.594	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi T, Morishita E, Tsuda H, Neki R, Kojima T, Ohga S, Ochiai M, Adachi T, Miyata T	4. 巻 47
2. 論文標題 Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 3008,3033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14879	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Neki R, Miyata T, Ohtani K, Hidaka Y, Ida K, Yokouchi-Konishi T, Nakanishi A, Yoshimatsu J, Kokame K, Wakamiya N, Inoue N
2. 発表標題 Alternative complement pathway activation in the severe hypertensive disorders of pregnancy
3. 学会等名 The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsuji A, Sekine A, Wada H, Morishita E, Ogihar Y, Nogami K, Kojima T, Matsushita T, Yamada N, Ogo T, Neki R, Kokame K, Yasuda S, Miyata T
2. 発表標題 Genetic study for idiopathic venous thromboembolism in Japanese using short-read and long-read sequencers: A pilot study of Japanese Group of Idiopathic Thromboembolism
3. 学会等名 The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 根木玲子、小西妙、中西篤史、吉松淳
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 根木玲子
2. 発表標題 妊娠と先天性プロテインS欠乏症
3. 学会等名 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
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊田和史、丸山慶子、辻明宏、宮田敏行、小亀浩市、根木玲子
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第44回日本遺伝カウンセリング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林隆夫、森下英理子、津田博子、小嶋哲人、根木玲子、宮田敏行、大賀正一、落合正行、安達知子
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第15回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Reiko Neki, Mana Mitsuguro, Akira Okamoto, Kazufumi Ida, Takekazu Miyoshi, Chizuko Kamiya, Naoko Iwanaga, Toshiyuki Miyata, Jun Yoshimatsu
2. 発表標題 Activated Partial Thromboplastin Time-based Unfractionated Heparin Dosing Protocol for Pregnant Patients
3. 学会等名 The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norimitsu Inoue, Reiko Neki, Katsuki Ohtani, Yoshihiko Hidaka, Kazufumi Ida, Tae Yokouchi-Konishi, Atsushi Nakanishi, Jun Yoshimatsu, Koichi Kokame, Nobutaka Wakamiya, Toshiyuki Miyata
2. 発表標題 Biochemical and genetic analyses of complement-related factors in japanese patients with hypertensive disorders of pregnancy
3. 学会等名 17th European Meeting on Complement in Human Disease(EMCHD2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根木玲子、宮田敏行
2. 発表標題 先天性アンチトロンピン欠乏症妊婦の周産期管理はどうあるべきか？
3. 学会等名 第13回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根木玲子、小西妙、塩野入規、中西篤史、堀内縁、吉松淳
2. 発表標題 妊娠高血圧症候群における補体関連因子との検討
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 光黒真菜、根木玲子、岡本章、古田賢二、宮田茂樹、宮田敏行、吉松淳
2. 発表標題 当院で妊娠管理した先天性アンチトロンピン欠乏症2症例の抗凝固療法に関する報告
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根木玲子、伊田和史、光黒真菜、岡本章、柏木浩和、丸山 慶子、小亀 浩市
2. 発表標題 家系構成員の解析が発端者の診断に有用であった遺伝性血栓性素因患者における遺伝子変異の検討
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊田和史、根木玲子、光黒真菜、岡本章、柏木浩和、丸山慶子、小亀浩市
2. 発表標題 血縁者の解析から明らかになった2つの遺伝性血栓性素因を併せ持つ深部静脈血栓症患者における遺伝子変異の検討
3. 学会等名 第43回日本遺伝カウンセリング学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根木玲子、宮田敏行、伊田和史、小西妙、中西篤史、吉松淳、小亀浩市、大谷克城、日高義彦、若宮伸隆、井上徳光
2. 発表標題 妊娠高血圧症候群における補体マーカー検査と補体関連遺伝子解析の検討
3. 学会等名 第56回日本補体学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根木玲子
2. 発表標題 妊娠と血栓症
3. 学会等名 世界血栓症デー日本・市民公開講座2019大阪（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根木玲子、伊田和史、光黒真菜、岡本章、宮田敏行、丸山慶子、小亀浩市
2. 発表標題 ホルモン補充周期法による不妊治療中に脳静脈洞血栓症を発症した先天性アンチトロンビン欠乏症の検討
3. 学会等名 第34回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根木玲子、宮田敏行、伊田和史、小西妙、中西篤史、吉松淳、小亀浩市、大谷克城、日高義彦、若宮伸隆、井上徳光
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊田和史、根木玲子、光黒真菜、岡本章、柏木浩和、丸山慶子、小亀浩市
2. 発表標題 門脈血栓症を発症し先天性アンチトロンピン欠乏症が疑われた症例における遺伝子解析の検討
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根木玲子、伊田和史、光黒真菜、岡本章、小亀浩市、宮田敏行
2. 発表標題 妊娠初期に静脈血栓塞栓症を発症した先天性プロテインS欠乏症の遺伝子解析の検討
3. 学会等名 第5回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根木玲子、中西篤史、堀内縁、三好剛一、神谷千津子、釣谷充弘、岩永直子、吉松淳
2. 発表標題 妊婦の治療量ヘパリンモニタリングにおける各種APTT試薬間差の検討
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyoshi T, Okamoto A, Mitsuguro M, Neki R, Uchida Y, Kokame K, Miyata T.
2. 発表標題 Impact of different oral contraceptives on anticoagulation factors in Japanese women.
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根木玲子、伊田和史、光黒真菜、岡本章、柳生剛、小亀浩市、宮田敏行
2. 発表標題 濃厚な家族歴を有する静脈血栓症症例における先天性プロテインS欠乏症の遺伝子解析の検討
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊田和史、根木玲子、光黒真菜、岡本章、丸山慶子、小亀浩市、宮田敏行
2. 発表標題 不妊治療中に脳静脈洞血栓症を発症した先天性アンチトロンピン欠乏症症例の検討
3. 学会等名 第42回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根木 玲子、 宮田 敏行
2. 発表標題 シンポジウム1 特発性血栓症「遺伝性血栓性素因妊婦の周産期管理」
3. 学会等名 第19回日本検査血液学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根木玲子、伊田和史、光黒真菜、岡本章、丸山慶子、小亀浩市、宮田敏行
2. 発表標題 妊娠を契機に深部静脈血栓症を発症した先天性アンチトロンピン欠乏症症例の遺伝学的検査の検討
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根木玲子、中西篤史、小西妙、堀内縁、吉松淳、宮田敏行、井上徳光、若宮伸隆
2. 発表標題 妊娠高血圧症候群における補体関連因子の検討
3. 学会等名 第39回日本妊娠高血圧学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根木玲子、伊田和史、光黒真菜、岡本章、小亀浩市、宮田敏行
2. 発表標題 閉経後に深部静脈血栓症を発症した先天性プロテインS欠乏症の検討
3. 学会等名 第33回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根木玲子、宮田敏行
2. 発表標題 先天性アンチトロンピン欠乏症妊婦の周産期管理はどうあるべきか
3. 学会等名 日本血栓止血学会第13回SSCシンポジウム 血栓性素因部会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉松 淳 (Yoshimatsu Jun) (20221674)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	宮田 敏行 (Miyata Toshiyuki) (90183970)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・客員研 究員 (84404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関