

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09430

研究課題名(和文) DICにおける病型別の炎症と凝固の相互作用と血管作動性物質の意義

研究課題名(英文) Interactions between inflammation and coagulation by disease type and the significance of vasoactive substances in DIC

研究代表者

朝倉 英策 (Asakura, Hidesaku)

金沢大学・附属病院・准教授

研究者番号：60192936

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)：播種性血管内凝固(DIC)のラットモデルを用いて、血管作動性物質の意義を検討した。同じDICモデルであっても、LPSモデルでは高度の臓器障害が見られたが、組織因子(TF)モデルでは臓器障害はほとんど見られなかった。その理由として、TFモデルでは線溶活性化が高度である(血栓が溶解しやすい)ことに加えて、血管拡張性物質である一酸化酸素(NO)産生が亢進しているためと考えられた。従来のDIC治療は抗凝固療法が主体であったが、血管拡張性物質の調整薬が新たな治療薬として開発される可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DICは、全身臓器に微小血栓が多発して、究極の血栓症とも言える病態である。DICにおける病態解析の手法や、治療法改善の研究は、そのまま一般的な血栓症(脳梗塞、心筋梗塞、いわゆるエコノミークラス症候群など)に対しても応用可能である。ラットなどの動物を用いてDICモデルを作成することは容易であり、今後もDICモデルを用いた研究は、広く血栓症全体に対しても診療レベルの向上につながる可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：The significance of vasoactive substances was investigated using a rat model of disseminated intravascular coagulation (DIC). Even in the same DIC model, the LPS model showed severe organ damage, but the tissue factor (TF) model showed almost no organ damage. The reason for this is considered to be that the TF model has high fibrinolytic activation (thrombi is easily dissolved) and that the production of nitric oxide (NO), which is a vasodilator, is enhanced. Conventional DIC treatment has mainly been anticoagulant therapy, but there is a possibility that vasodilator regulators will be developed as new therapeutic agents.

研究分野：血栓止血学

キーワード：DIC

1. 研究開始当初の背景

播種性血管内凝固 (DIC) の本態は顕著な凝固活性化と微小血栓多発であり、予後改善のために早期診断可能な診断基準の作成と pre-DIC からの治療介入が重要であることを我々はこれまでに報告してきた。しかし、DIC モデルを用いた我々の検討では、十分な抗凝固療法を行っても、線溶抑制状態下では臓器障害やサイトカイン発現を伴う炎症の進展は不可逆的であり、凝固活性化以外の要素が病態に関与していると推測される。血管作動性物質は、DIC の循環動態に影響を与える可能性が高いが、その意義はほとんど検討されてこなかった。今回、DIC モデルでの血管作動性物質の発現機序を解明し、内皮障害、微小血栓形成、臓器障害との関連を検討する。

DIC モデルは、LPS または組織因子 (TF) のいずれで誘発するのか区別されることなく使用されてきた。しかし我々は、両モデル間に、凝固線溶病態のみならず炎症の観点から大きな病態の差違が見られることを解明した。このため、DIC の病態解析には両モデルでの比較が不可欠で、DIC 研究の根幹に関わる重要な点と考えられる。

我々は両 DIC モデルにおいて、血管拡張性物質である NO の血中代謝産物 (NOX) 濃度が著増することや、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) 阻害薬が LPS モデルの微小血栓形成を軽減することを報告しており、LPS モデルにおいて NO が病態に深く関与していることは既に報告した。しかし、TF モデルでは、LPS モデルを凌駕する NO 産生亢進がみられるが、産生機序は不明である。TF モデルは臓器障害がないことが特徴であり、同モデルにおける NO 産生機序解明により、新しい DIC 治療開発につながる可能性がある。

2. 研究の目的

播種性血管内凝固症候群 (DIC) の本態である持続性の著しい凝固活性化状態と微小循環障害、および炎症と血管作動性物質との関連について、組織因子 (TF) 誘発 DIC モデルと、LPS 誘発 DIC モデルの 2 種類の DIC モデルを用いて究明する。

臓器障害や血管内皮障害の見られない TF 誘発 DIC モデルでは、臓器障害が高度な LPS 誘発 DIC モデルを凌駕する一酸化窒素 (NO: 血管拡張性物質) の産生が見られるが、その産生機序を解明することで、DIC における NO の役割を明らかにする。

また、炎症と凝固のクロストークを遮断するために、血管作動性物質を制御する方法を開発することで新規治療法開発へつなげる。

3. 研究の方法

(1) 動物 DIC モデルの作成と凝血的検討: Wistar 雄性ラットを使用し、DIC 惹起物質である LPS または TF を尾静脈より 4 時間かけて持続点滴し、DIC モデルを作成する。経時的な血小板数、フィブリノゲン、PT、DD、AT、TAT、PAI の測定により DIC の発症、病型を確認する。

(2) ET および NO の動態および各種臓器中における発現

1) 血中濃度の経時的推移: 上記二種類の動物 DIC モデルにおいて、血中 ET (ELISA) および NOX (比色法) を経時的に追跡し、両 DIC モデルにおける動態を比較検討する。

2) NO 合成酵素 (NOS) アイソザイム特異的インヒビター投与による NO 産生への影響: 両 DIC モデルにおける NO 産生への影響を評価し、両モデルにおいて NO 産生がいずれのサブタイプ (eNOS, iNOS) によるかを評価する。

3) 活性型凝固因子の特異的インヒビターと NO&ET 産生:特異的 Xa 阻害薬またはトロンピン阻害薬を用いて、両血管作動性物質産生に対する影響を評価する (NO 産生に關与する活性型凝固因子の同定)。

4) 各種臓器における ET および NO 合成酵素 (NOS) 発現量: DIC 発症後に臓器をとりだし、ET については免疫組織染色および Western blot 法による蛋白発現量の半定量、RT-PCR 法による mRNA 発現量の半定量を行う。NOS については、eNOS と iNOS を分別して RT-PCR 法による mRNA 発現量の半定量および両 NOS の活性を測定する。

(3) 臓器障害および血栓形成の評価: 両 DIC モデルの臓器障害、血栓形成を血中 Cr、ALT の経時的推移、PTAH 染色により評価する。

(4) DIC における炎症と凝固のクロストークの遮断と血管作動性物質: 両 DIC モデルに対して種々の薬物を投与し、血管作動性物質の動態に対する影響、DIC 病態に対する効果、微小血栓の形成状態に対する効果、臓器障害、血行動態に対する効果を評価する。

4. 研究成果

(1) TF 誘発 DIC モデルに対して iNOS 阻害薬である L-NIL または eNOS 阻害薬である L-NAME を投与したところ止血マーカーに対しては影響を与えなかった。亢進していた NO 産生 (血中 NOX 上昇) は、L-NIL による影響は全く見られなかった。一方、L-NAME によって有意に抑制された。

(2) TF 誘発 DIC モデルにおける血中 NOX 上昇は、トロンピン阻害薬であるアルガトロバンおよび Xa 阻害薬である DX-9065a によって強力的に抑制された。

(3) iNOS-mRNA は LPS 誘発 DIC モデルにおいて発現が亢進していたが、TF 誘発 DIC モデルにおいては発現亢進は見られなかった。一方、eNOS-mRNA は TF 誘発 DIC モデルにおいて発現が亢進していたが、LPS 誘発 DIC モデルにおいては発現亢進は見られなかった。

(4) TF 誘発 DIC モデルにおける eNOS-mRNA の過剰発現は、アルガトロバンによって有意に抑制された。

(5) TF 誘発 DIC モデルにおける NO 産生において eNOS は重要な意義を有している (iNOS の關与はない) ものと考えられた。そして、トロンピンがこの発現の重要な刺激因子と考えられた。

(6) LPS 誘発 DIC モデルにおいても大量のトロンピン産生が観察されたが、eNOS-mRNA の発現は見られなかった。この理由については更なる検討が必要であるが、トロンピンによる eNOS-mRNA の発現刺激が、LPS によって相殺された可能性が考えられる (LPS は eNOS-mRNA の発現を抑制することが知られている)。

(7) TF 誘発 DIC モデルにおいては過剰なトロンピン形成が見られたにも関わらず臓器障害はほとんど見られなかった。本モデルにおいて線溶活性化が高度なために多発した微小血栓が溶解したことに加えて、NO による血管拡張作用が、微小循環障害を阻止したのではないかと考えられた。

(8) DIC の臓器障害阻止の観点から、凝固線溶の調整薬のみならず、血管作動性物質の調整薬は有望と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計56件（うち査読付論文 32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 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, Morishita E	4. 巻 188
2. 論文標題 Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thromb Res	6. 最初と最後の頁 115-118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.thromres.2020.03.009.	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 Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, Kadohira Y, Yamada S, Ichinose A, Asakura H	4. 巻 111
2. 論文標題 Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid.	5. 発行年 2020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/s12185-019-02811-x.	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 Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, Asakura H, Yamane T, Ogi Y, Ochiai K, Nakayama D	4. 巻 9
2. 論文標題 Idarucizumab for Emergency Reversal of Anticoagulant Effects of Dabigatran: Interim Results of a Japanese Post-Marketing Surveillance Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiol Ther	6. 最初と最後の頁 167-188
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40119-020-00165-8.	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 Yamada S, Okumura H, Morishita E, Asakura H	4. 巻 31
2. 論文標題 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.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Coagul Fibrinolysis	6. 最初と最後の頁 274-278
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MBC.0000000000000902.	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 Asakura H, Ogawa H	4. 巻 18
2. 論文標題 Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Thromb Haemost	6. 最初と最後の頁 1521-1522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14858.	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 Asakura H, Ogawa H	4. 巻 8
2. 論文標題 Perspective on fibrinolytic therapy in COVID-19: The potential of inhalation therapy against suppressed-fibrinolytic-type DIC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Intensive Care	6. 最初と最後の頁 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-020-00491-y.	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 Ogawa H, Asakura H	4. 巻 35
2. 論文標題 The adjunctive therapies for early withdrawal from extracorporeal membrane oxygenation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Card Surg	6. 最初と最後の頁 3671-3672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jocs.15024.	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 Ogawa H, Asakura H	4. 巻 100
2. 論文標題 Consideration of Tranexamic Acid Administration to COVID-19 Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiol Rev	6. 最初と最後の頁 1595-1596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/physrev.00023.2020.	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 Asakura H, Ogawa H	4. 巻 8
2. 論文標題 Overcoming bleeding events related to extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lancet Respir Med	6. 最初と最後の頁 87-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2213-2600(20)30467-7.	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 Asakura H, Ogawa H	4. 巻 113
2. 論文標題 COVID-19 associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 45-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03029-y.	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 Asakura H	4. 巻 113
2. 論文標題 Diversity of disseminated intravascular coagulation and selection of appropriate treatments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 10-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03030-5	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 Yamada S, Asakura H	4. 巻 113
2. 論文標題 Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 15-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03028-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 Takahashi W, Yoneda T, Koba H, Ueda T, Tsuji N, Ogawa H, Asakura H	4. 巻 102
2. 論文標題 Potential mechanisms of nafamostat therapy for severe COVID-19 pneumonia with disseminated intravascular coagulation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 529-531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2020.10.093.	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 Yamada S, Ogawa H, Asakura H	4. 巻 28
2. 論文標題 Etiology and management of bleeding during ECMO in a COVID-19 patient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 402-403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.61747.	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 Suga Y, Kubo A, Katsura H, Staub Y, Tashiro K, Yamada Y, Morishita E, Asakura H	4. 巻 -
2. 論文標題 Detailed exploration of pathophysiology involving inflammatory status and bleeding symptoms between lipopolysaccharide- and tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03158-y.	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 Suga Y, Takahashi Y, Shimada T, Yamada S, Morishita E, Asakura H	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of NOS inhibitors and anticoagulants on nitric oxide production in a tissue-factor induced rat DIC model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 -
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 朝倉英策	4. 巻 125
2. 論文標題 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 536-537
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 125
2. 論文標題 プロトロンピン時間 (PT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 538-539
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 125
2. 論文標題 フィブリノゲン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 540
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 125
2. 論文標題 トロンボテスト (TT)、ヘパプラスチンテスト (HPT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 541
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 125
2. 論文標題 アンチトロンピン(AT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 542
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 無
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 朝倉英策、山田真也	4. 巻 125
2. 論文標題 トロンピン-アンチトロンピン複合体(TAT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 543
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 125
2. 論文標題 プロトロンピンフラグメントF1+2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 544
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 109
2. 論文標題 播種性血管内凝固(DIC)の診断と治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1378-1385
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 朝倉英策	4. 巻 81
2. 論文標題 COVID-19感染と凝固系異常	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 649-658
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 21
2. 論文標題 COVID-19と検査血液学	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本検査血液学会雑誌	6. 最初と最後の頁 344-357
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 朝倉英策	4. 巻 31
2. 論文標題 COVID-19と凝固検査。	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本血栓止血学会誌	6. 最初と最後の頁 604-618
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 朝倉英策、小川晴彦	4. 巻 8
2. 論文標題 COVID-19と血栓症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 心血管薬物療法	6. 最初と最後の頁 9-20
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 無
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 山田真也、朝倉英策	4. 巻 22
2. 論文標題 大動脈瘤・血管奇形とDIC。	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本検査血液学会雑誌	6. 最初と最後の頁 58-67
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 朝倉英策	4. 巻 72
2. 論文標題 血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 薬局	6. 最初と最後の頁 508-522
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 無
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 Asakura H, Ogawa H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Potential of Heparin and Nafamostat Combination Therapy for COVID-19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Thromb Haemost	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14858.	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 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, Morishita E.	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thromb Res	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2020.03.009.	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 Yamada S, Okumura H, Morishita E, Asakura H.	4. 巻 -
2. 論文標題 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	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Coagul Fibrinolysis	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MBC.0000000000000902.	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 Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, Asakura H, Yamane T, Ogi Y, Ochiai K, Nakayama D.	4. 巻 -
2. 論文標題 Idarucizumab for Emergency Reversal of Anticoagulant Effects of Dabigatran: Interim Results of a Japanese Post-Marketing Surveillance Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiol Ther	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40119-020-00165-8.	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 Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, Kadohira Y, Yamada S, Ichinose A, Asakura H.	4. 巻 111
2. 論文標題 Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid	5. 発行年 2020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/s12185-019-02811-x.	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 Togashi T, Nagaya S, Nagasawa M, Meguro-Horike M, Nogami K, Imai Y, Kuzasa K, Sekiya A, Horike SI, Asakura H, Morishita E.	4. 巻 111
2. 論文標題 Genetic analysis of a compound heterozygous patient with congenital factor X deficiency and regular replacement therapy with a prothrombin complex concentrate.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 51-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02767-y.	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 Yamada S, Arahata M, Morishita E, Ichinose A, Asakura H.	4. 巻 25
2. 論文標題 The first reported case of acquired haemophilia A in which bleeding episodes were successfully treated via administration of a single-dose mixture of activated factor VIIa/X	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haemophilia	6. 最初と最後の頁 350-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hae.13843.	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 Ito T, Thachil J, Asakura H, Levy JH, Iba T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions-a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Crit Care	6. 最初と最後の頁 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-019-2552-0.	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 朝倉英策	4. 巻 30
2. 論文標題 DICの診断	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本血栓止血学会誌	6. 最初と最後の頁 193-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2491/jjsth.30.193	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 朝倉英策	4. 巻 20
2. 論文標題 悪性腫瘍と血栓症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本検査血液学会誌	6. 最初と最後の頁 89-97
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 朝倉英策	4. 巻 120
2. 論文標題 出血と凝固	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本外科学会誌	6. 最初と最後の頁 475-477
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 63
2. 論文標題 播種性血管内凝固症候群	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床検査	6. 最初と最後の頁 510-511
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 77
2. 論文標題 血栓症 (血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 187-192
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 60
2. 論文標題 DIC 診療の最前線	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 659-665
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 朝倉英策	4. 巻 36
2. 論文標題 PT、APTTでは出血の原因は分からない	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 1933
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 9
2. 論文標題 線溶亢進型DIC-造血管腫瘍-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis Medicine	6. 最初と最後の頁 333-339
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 71
2. 論文標題 血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 薬局	6. 最初と最後の頁 498-512
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 無
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 山田真也、朝倉英策	4. 巻 10
2. 論文標題 腹部大動脈瘤とDIC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Medicine	6. 最初と最後の頁 55-59
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 125
2. 論文標題 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 536-537
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 125
2. 論文標題 プロトロンピン時間 (PT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 538-539
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 125
2. 論文標題 フィブリノゲン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 540
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 無
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 朝倉英策、山田真也	4. 巻 125
2. 論文標題 トロンボテスト (TT)、ヘパプラスチンテスト (HPT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 541
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 無
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 朝倉英策、山田真也、林朋恵	4. 巻 125
2. 論文標題 アンチトロンピン(AT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 542
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 125
2. 論文標題 トロンピン-アンチトロンピン複合体(TAT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 543
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 125
2. 論文標題 プロトロンピンフラグメントF1+2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 544
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 無
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 朝倉英策	4. 巻 109
2. 論文標題 播種性血管内凝固(DIC)の診断と治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 朝倉英策
2. 発表標題 COVID-19と検査血液学
3. 学会等名 第21回 日本検査血液学会学術集会（大会長講演）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 朝倉英策
2. 発表標題 臨床に直結する凝固線溶検査の第一歩
3. 学会等名 第21回 日本検査血液学会学術集会（大会長講演）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田真也、朝倉英策
2. 発表標題 大動脈瘤、血管奇形とDIC
3. 学会等名 第21回 日本検査血液学会学術集会（大会長シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒幡昌久、朝倉英策
2. 発表標題 A Lアミロイドーシスにおける出血傾向と凝固線溶異常（第3報）
3. 学会等名 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
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 朝倉英策、山田真也
2. 発表標題 COVID-19 の凝固線溶異常とその意義
3. 学会等名 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
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅 幸生、朝倉英策
2. 発表標題 ラット DIC モデルを用いた研究のピットフォール DIC 誘発物質による病態の違い
3. 学会等名 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
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田真也、朝倉英策
2. 発表標題 後天性第V因子インヒビター
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会 (シンポジウム)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 57) 荒幡昌久、朝倉英策
2. 発表標題 A L アミロイドーシスにおける凝固線溶異常 (第2報)
3. 学会等名 第14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 2020年

1. 発表者名 朝倉英策
2. 発表標題 DIC診断のPitfall
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会（教育講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 朝倉英策
2. 発表標題 止血系検査結果の読み解き方
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会（エキスパートセミナー）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計17件

1. 著者名 永井良三（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2114、5（分担）
3. 書名 今日の診断指針第8版、播種性血管内凝固症候群（分担）	

1. 著者名 矢崎義雄（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2002、5（分担）
3. 書名 新臨床内科学第10版、凝固関連データの読み方（分担）	

1. 著者名 矢崎義雄（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2002、4（分担）
3. 書名 新臨床内科学第10版、播種性血管内凝固症候群（分担）	

1. 著者名 大西宏明（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 1120、6（分担）
3. 書名 臨床検査ガイド2020年改訂版、プロトロンビン時間（PT）/活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）/ フィブリノゲン（分担）	

1. 著者名 清井仁/宮本敏浩（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 366、6（分担）
3. 書名 白血病治療マニュアル改訂第4版、播種性血管内凝固（DIC）に対する対策（分担）	

1. 著者名 猿田享男、北村惣一郎（編集）、門平靖子、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医事新報	5. 総ページ数 1568、29（分担）
3. 書名 私の治療（2019-2020年度版）、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症（分担）	

1. 著者名 南学正臣（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 3000、7（分担）
3. 書名 内科学書（改訂第9版）、播種性血管内凝固症候群（分担）	

1. 著者名 丸山征郎（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 436、12（分担）
3. 書名 ファーマナビゲーター DIC編（改訂版）、凝固と線溶のダイナミズムからみた分類（分担）	

1. 著者名 丸山征郎（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 436、8（分担）
3. 書名 ファーマナビゲーター DIC編（改訂版）、病態基盤と病型（分担）	

1. 著者名 日本血液学会（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 660、4（分担）
3. 書名 血液専門医テキスト（改訂第3版）、播種性血管内凝固症候群（DIC）（分担）	

1. 著者名 中尾眞二、松村到、神田善伸（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 390、4（分担）
3. 書名 血液疾患最新の治療（2020-2022）、播種性血管内凝固症候群（DIC）（分担）	

1. 著者名 日本静脈学会（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルビュー社	5. 総ページ数 520、6（分担）
3. 書名 新臨床静脈学、血栓・止血・凝固線溶について（分担）	

1. 著者名 日本静脈学会（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルビュー社	5. 総ページ数 520、2（分担）
3. 書名 新臨床静脈学、トラネキサム酸は血栓症に禁忌か？（分担）	

1. 著者名 福井次夫、高木誠、小室一成（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2192、3（分担）
3. 書名 今日の治療指針（2020年版）、播種性血管内凝固症候群（DIC）（分担）	

1. 著者名 永井良三（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2079、5（分担）
3. 書名 今日の診断指針（第8版）、播種性血管内凝固症候群（分担）	

1. 著者名 矢崎義雄（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1960、5（分担）
3. 書名 新臨床内科学（第10版）、凝固関連データの読み方（分担）	

1. 著者名 矢崎義雄（編集）、朝倉英策（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1960、4（分担）
3. 書名 新臨床内科学（第10版）、播種性血管内凝固症候群（分担）	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------