

## 平成27年度 血小板委員会活動報告

小児血液・がん学会血小板委員会活動報告とH28年度活動予定

[血小板委員会委員構成] (○前委員長)

- 中舘尚也、北澤淳一、酒井道生、松原康策 (任期2015/12/31 まで)
- 菊田 敦(担当理事) (任期2015/12/31 まで)

以上、任期満了で退任

現委員(8名)

- 高橋幸博(現委員長)、太田 茂、笹原洋二 (任期2017/12/31 まで)
- 前田尚子 (任期2017/12/31 まで)
- 石黒 精、國島伸治、小林尚明 (任期2019/12/31 まで)

[2013-2015年度活動報告]

### A. 疾患登録事業を活用した小児ITP疫学観察研究(現行研究)

現在、それぞれの疫学研究担当者が取組み、疫学研究の核として、派生する様々な個別課題として、ワクチン接種後ITPや先天性疾患との鑑別などについて、個別の発表をおこない、論文化を目指している。

ITP 疫学観察研究(第一次調査研究: 2010-2015 年)

#### a. 学会報告および論文化

1. 小児慢性ITP診療の実態
2. 本邦のリツキサンの投与小児ITP症例の長期予後(論文化)
3. 先行ワクチン接種・感染を有するITP 症例の臨床像の解析(論文化)
4. 1 歳未満のITP 児の臨床的解析結果
5. 小児の特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に関する疫学調査研究

#### b. 論文発表(2012 - 2015)

これまで、委員から計38編の報告があった。(別紙参照)

### B. 先天性血小板減少症の調査・コンサルテーション体制

先天性血小板減少症の調査・コンサルテーションが、名古屋医療センターと東北大学小児科がコンサルテーションおよび解析を担当する研究体制が構築され、診断アルゴリズムの学会HP掲載を契機に相談・検査依頼が増加し、先天性血小板減少症・異常症の調査と研究を継続中である。これらの成果は別紙参照の論文発表(2012 - 2015)で記載する。

### C. 「小児血小板疾患ML(Mailing List)」の活用推進

ITP、血小板異常症に関する相談、討論の場としての活用を継続する。

(資料として学会HP上のポスターを添付します。)

1) MLアドレス: Ped\_Platt\_ML@umin.ac.jp (2012年4月正式運用開始)

ML登録メンバー: 99名

MLメンバー登録方法: ML管理者にメールで依頼(Ped.Platt.ML@gmail.com)

2) 過去ML掲載記事の閲覧 <https://center4.umin.ac.jp/ml/archive/PedPlattML/>

### D. 「ITP診療参照ガイド(案)」作成の取組み

ITP診療ガイドラインの改訂と情報提供

ITP診療を取巻く医療情勢が国内外で大きく変化しており、ITP診療ガイドラインの改訂に相

当するものとして、「用語の国際標準化」も含む、学会会員が臨床の場で利用できるような「小児ITP診療の参照ガイド(案)」の作成を前向きに検討中である。

- E. 患者家族に対する疾患の啓蒙などの診療支援  
疾患の啓蒙などの診療支援の一環として、委員会作成ITPパンフレットの改訂作業ならびにITP患者会(なんくるないさー)と連携した取り組みを行っている。

## 今後の活動予定と委員数

- ① 現在進行中の現行研究疾患登録事業を活用した小児ITP疫学観察研究の成果報告(4名)  
すでに、本邦のリツキサンの投与小児ITP症例の長期予後は論文化終了し、  
先行ワクチン接種・感染を有するITP 症例の臨床像の解析は論文化中である。
  1. 小児慢性ITP診療の実態
  2. 1歳未満のITP 児の臨床的解析結果
  3. 小児の特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に関する疫学調査研究
  4. ITP国際新基準の本邦での運用に関する研究
- ② これまで製薬会社からの買い取りで約100万円以上の学会への収益が得られた委員会作成ITPパンフレットの改訂作業(3名)
- ③ 今後は多くの論文成果が出ている「先天性血小板減少症の調査・コンサルテーション体制」の継続(4名)
- ④ ITP、血小板異常症に関する相談、討論の場としての小児血小板疾患ML(Mailing List)」の活用を継続する。(全委員)
- ⑤ 学会会員が臨床の場で利用できるようなITP診療ガイドラインの改訂に相当するものとして、「小児ITP診療の参照ガイド(案)」を学会HP上に作成する。(1名)
  - a 「用語の国際標準化」関連情報
  - b 最新のITP 診療情報第1回目はITPに対するTPO mimetics(レボレード、ロミプロスティム)の小児期での使用の国内外の現状報告を予定している。

以上の活動内容から次期委員数は12名が必要と考えています。

(文責、中舘尚也)

論文発表(2013 – 2015)

これまで、委員(下線部)から計38編の報告があった。

論文

2013

01. Kobayashi Y, Matsui H, Kanai A, Tsumura M, Okada S, Miki M, Nakamura K, **Kunishima S**, Inaba T, Kobayashi M: Identification of integrin  $\beta 3$  L718P mutation in a pedigree with autosomal dominant thrombocytopenia with anisocytosis. *Br J Haematol* 160:521-9, 2013.
02. Murayama S, Akiyama M, Namba H, Wada Y, Ida H, **Kunishima S**: Familial cases with MYH9 disorders caused by MYH9 S96L mutation. *Pediatr Int* 55:102-4, 2013.
03. **Kunishima S**, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Muramatsu H, Chiba K, Tanaka H, Miyazaki K, Sakai M, Ohtake M, Kobayashi R, Iguchi A, Niimi G, Otsu M, Takahashi Y, Miyano S, Saito H, Kojima S, Ogawa S: ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 92:431-8, 2013.
04. Kashiwagi H, **Kunishima S**, Kiyomizu K, Amano Y, Shimada H, Morishita M, Kanakura Y, Tomiyama Y: Demonstration of novel gain-of-function mutations of  $\alpha IIb\beta 3$ : association with macrothrombocytopenia and Glanzmann thrombasthenia-like phenotype. *Mol Genet Genomic Med* 1:77-86, 2013.
05. **Kunishima S**, Imai T, Kobayashi R, Kato M, Ogawa S, Saito H: Bernard-Soulier syndrome caused by a hemizygous GPIIb mutation and 22q11.2 deletion. *Pediatr Int* 55:434-7, 2013.
06. Suzuki N, **Kunishima S**, Ikejiri M, Maruyama S, Sone M, Takagi A, Ikawa M, Okabe M, Kojima T, Saito H, Naoe T, Matsushita T: Establishment of mouse model of MYH9 disorders: Heterozygous R702C mutation provokes macrothrombocytopenia with leukocyte inclusion bodies, renal glomerulosclerosis and hearing disability. *PLoS One* 8:e71187, 2013.
07. Hirata S, Takayama N, Jono-Ohnishi R, Endo H, Nakamura S, Dohda T, Nishi M, Hamazaki Y, Ishii E, Kaneko S, Otsu M, Nakauchi H, **Kunishima S**, Eto K: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia iPS cells exhibit defective MPL-mediated signaling. *J Clin Invest* 123:3802-14, 2013.
08. **Kunishima S**, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Muramatsu H, Chiba K, Tanaka H, Miyazaki K, Sakai M, Ohtake M, Kobayashi R, Iguchi A, Niimi G, Otsu M, Takahashi Y, Miyano S, Saito H, Kojima S, and Ogawa S. ; 2ACTN1 Mutations Cause Congenital Macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 92, 431–438, 2013
09. Noris P, Favier R, Alessi MC, Geddis AE, **Kunishima S**, Heller PG, Giordano P, Niederhoffer K, Bussel JB, Podda M, Vianelli N, Kersseboom R, Pecci A, Gnam C, Marconi C, Auvrignon A, Cohen W, Yu JC, Iguchi A, Imahiyerobo AM, Boehlen F, Ghalloussi D, De Rocco D, Magini P, Civaschi E, Biino G, Seri M, Savoia A, Balduini CL: ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood* 122:1987-9, 2013.
10. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E, Vesely SK, Adix L, Blanchette VS, Kühne T, **Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II Participants**.; Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 121(22) 4457-4462, 2013
11. 笹原 洋二、大内 芽里、今泉 益栄; 小型・正常大血小板を有する先天性血小板減少症の診断と分子病態における最近の知見. *日本小児血液・がん学会雑誌* 50 : 186-191, 2013
12. 一宮優子, 石黒 精, 中館尚也, 前川貴伸, 藤田秀樹, 國島伸治, 阪井裕一: ロミプロスチムが慢性自己免疫性血小板減少症に奏功して開心術を施行し得た小児例. *日小血がん誌* 2013;50(4):635-638.

2014

01. Sato T, **Kunishima S**, Shirayama R, Ichikawa S, Sakai M, Kusuhara K: Bernard-Soulier syndrome due to compound heterozygosity for a novel glycoprotein I $\beta$  mutation. *Acta Haematol* 131:46-9, 2014.
02. Kitamura K, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Furukawa K, Miyano S, Ogawa S, **Kunishima S**:

- Normal neutrophil myosin IIA localization in an immunofluorescence analysis can rule out MYH9 disorders. *J Thromb Haemost* 12: 2071-3, 2013.
03. **Kunishima S**, Nishimura S, Suzuki H, Imaizumi M, Saito H: TUBB1 mutation disrupting microtubule assembly impairs proplatelet formation and results in congenital macrothrombocytopenia. *Eur J Haematol* 92:276-82, 2014.
  04. Kuzmanović M, **Kunishima S**, Putnik J, Stajić N, Paripović A, Bogdanović R: Congenital thrombocytopenia with nephritis-the first case of MYH9 related disorder in Serbia. *Vojnosanit Pregl* 71:395-8, 2014.
  05. **Kunishima S**, Kitamura K, Matsumoto T, Sekine T, Saito H: Somatic mosaicism in MYH9 disorders: the need to carefully evaluate apparently healthy parents. *Br J Haematol* 165:885-7, 2014.
  06. Noris P, Biino G, Pecci A, Civaschi E, Savoia A, Seri M, Melazzini F, Loffredo G, Russo G, Bozzi V, Notarangelo LD, Gresele P, Heller P, Pujol-Moix N, **Kunishima S**, Cattaneo M, Bussel J, De Candia E, Cagioni C, Ramenghi U, Cagioni C, Fabris F, Balduini CL: Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: Analysis of 376 patients with all known disorders. *Blood* 124:e4-e10, 2014.
  07. Savoia A, **Kunishima S**, De Rocco D, Zieger B, Rand ML, Pujol-Moix N, Caliskan U, Pecci A, Noris P, Srivastava A, Ward C, Kopp MC, Alessi MC, Bellucci S, Beurrier P, de Maistre E, Favier R, Hezard N, Hurtaud-Roux MF, Latger-Cannard V, Lavenu-Bombled C, Meunier S, Negrier C, Nurden A, Proulle V, Randrianaivo H, Fabris F, Platokouki H, Gargouri AF, Heller P, Karimi M, Balduini CL, Pastore A, Lanza F: Spectrum of the mutations in Bernard-Soulier syndrome. *Hum Mut* 35:1033-45, 2014.
  08. Abe Y, Kikuchi A, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, **Kunishima S**, Kure S, Haginoya K: Xq26.1-26.2 gain identified on array comparative genomic hybridization in bilateral periventricular nodular heterotopia with overlying polymicrogyria. *Dev Med Child Neurol* 56:1221-4, 2014.
  09. **Matsubara K, Takahashi Y, Hayakawa A, Tanaka F, Nakadate H, Sakai M, Maeda N, Oka T, Ishii E, Bessho F, Morimoto T, Goto H, Hashii Y, Hatakeyama N, Shirahata A, Imaizumi M**; Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab. *Int J Hematol*. 99:429-36, 2014.
  10. Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. Kawaguchi K, **Matsubara K**, Takafuta T, Shinzato I, Tanaka Y, Iwata A, Nigami H, Takeuchi Y, Fukaya T. *Int J Hematol* 2014 May;99(5):570-6
  11. **Kunishima S**, Nishimura S, Suzuki H, Imaizumi M, Saito H.; TUBB1 mutation disrupting microtubule assembly impairs proplatelet formation and results in congenital macrothrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 92(4):276-82, 2014
  12. Minowa K, Arai K, Kasahara M, Sakamoto S, Shimizu H, Nakano N, Ito R, Obayashi N, Nakazawa A, **Ishiguro A**: Romiplostim treatment allows for platelet transfusion-free liver transplantation in pediatric thrombocytopenic patient with primary sclerosing cholangitis. *Pediatr Transplant* 2014 18(6):E212-215.
  13. 宮川義隆、柏木浩和、高蓋寿朗、藤村欣吾、倉田義之、小林隆夫、木村正、安達知子、渡辺尚、**今泉益榮、高橋幸博、松原康策**、照井克生、桑名正隆、金川武司、村田満、富山佳昭:妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド作成委員会. 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. *臨床血液*2014;55:934-947.
- 2015
01. Bottega R, Marconi C, Faleschini M, Baj G, Cagioni C, Pecci A, Pippucci T, Ramenghi, U, Pardini S, Ngu L, Baronci C, **Kunishima S**, Balduini CL, Seri M, Savoia A, Noris P: ACTN1-related thrombocytopenia: identification of novel families for phenotypic characterization. *Blood* 125:869-72, 2015.
  02. Nishimura S, Nagasaki M, **Kunishima S**, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, Ohmori T, Manabe I, Italiano JJ, Ryu T, Takayama N, Komuro I, Kadowaki T, Eto K, Nagai R: IL-1 $\alpha$  induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *J Cell Biol* 209:453-66, 2015.
  03. Okano S, Takase M, Iseki K, Toriumi N, Kaneda M, **Kunishima S**: Genotype-phenotype correlation of

- the p.R1165C mutation in the MYH9 disorder: Report of a Japanese pedigree. *J Pediatr Hematol/Oncol* 37:e352-5, 2015.
04. Yamanouchi J, Hato T, **Kunishima S**, Niiya T, Nakamura H, Yasukawa M: A novel MYH9 mutation in a patient with MYH9 disorders and platelet size-specific effect of romiplostim on macrothrombocytopenia. *Ann Hematol* 94:1599-600, 2015.
  05. Hatta K, **Kunishima S**, Suganuma H, Tanaka N, Ohkawa N, Shimizu T: A family having type 2B von Willebrand disease with a novel VWF p.R1308S mutation : characteristic platelet aggregation on peripheral blood smears as the key aspect of diagnosis. *Thromb Res* 136:813-7, 2015.
  06. Makino S, **Kunishima S**, Ikumi A, Awaguni H, Shinozuka J, Tanaka S, Maruyama R, Imashuku S: Sporadic Epstein syndrome with macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss and renal failure. *Pediatr Int* 57:977-81, 2015.
  07. Miyazaki K, Koike Y, **Kunishima S**, Ishii R, Danbara M, Horie R, Yatomi Y, Higashihara M: Immature platelet fraction measurement is influenced by platelet size and is a useful parameter for discrimination of macrothrombocytopenia. *Hematology* 20:587-592, 2015.
  08. **Kunishima S**, Kitamura K, Yasutomi M, Kobayashi R: Diagnostic biomarker for ACTN1 macrothrombocytopenia. *Blood* 126:2525-6, 2015.  
Eto K, Kunishima S: Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis. *Blood* in press.
  09. Ouchi-Uchiyama M, **Sasahara Y**, Kikuchi A, Goi K, Nakane T, Ikeno M, Noguchi Y, Uike N, Miyajima Y, **Matsubara K**, Koh K, Sugita K, **Imaizumi M**, Kure S. ; Analyses of genetic and clinical parameters for screening patients with inherited thrombocytopenia with small or normal-sized platelets. *Pediatr. Blood Cancer*, 62(12), 2082-2088, 2015.
  10. **Sasahara Y**. The WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr. Int.*, in press.
  11. Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, **Sasahara Y**, Kaneko T, Hashii Y, Irie M, Sato A, Saitoh-Nanjyo Y, Funayama R, Nagashima T, Inoue S, Nakayama K, Ozono K, Kure S, Matsubara Y, **Imaizumi M**, Aoki Y.; Mutation in MECOM, encoding oncoprotein EVI1, cause amegakaryocytic thrombocytopenia with radioulnar synostosis. *Am. J. Hum. Genet.*, in press.
  12. **中舘尚也** ; 小児期自己免疫血小板減少性紫斑病、免疫症候群(第2版) 319-323、日本臨床社、東京

(文責: 中舘尚也)