

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書循環器難病に随伴する後天性フォンウィルブランド症候群の診断基準・重症度分類の確立
研究代表者：堀内 久徳 東北大学教授

(研究要旨)

体内で過度の高張り応力が生じる病態では止血必須因子フォンウィルブランド因子（VWF）の分解が亢進し、出血性疾患である後天性フォンウィルブランド症候群（aVWS）を合併する。我が国では少なくとも数万人がaVWSを合併していると推測されるが、疾患毎のaVWS及びaVWSが原因となる出血頻度等は不明である。診療現場では本合併病態はあまり認識されておらず、そのため適切な治療が選択されていないことしばしばである。本AVeC（The acquired von Willebrand syndrome co existing with cardiovascular siseases Study）研究では肥大型心筋症や肺高血圧症、大動脈弁狭窄症や等種々の循環器疾患に随伴するaVWSの診断基準及び重症度分類を確立することを目的として対象循環器疾患症例を登録して、前向きに2年間観察し、横断的及び縦断的解析によって循環器疾患毎におけるaVWSの頻度、大出血をきたす状況・頻度、出血予知のための指標等を明らかにする。平成29年5月17日までに452例・1517検体が登録されたが、29年度も症例登録を継続し、出血性合併症を追跡する。症例が集積した疾患から順次解析に取りかかる。また、VWF多量体解析は50万～2,000万ダルトンという超巨大分子を解析するウェスタンブロットであり、それぞれの研究室で独自の方法で行われてきていたが、本研究では平成28年度中にその方法を標準化し、さらに定量法を構築した。

(研究分担者)

仲瀬 裕志	札幌医科大学	教授
下川 宏明	東北大学	教授
齋木 佳克	東北大学	教授
下瀬川 徹	東北大学	教授
山口 拓洋	東北大学	教授
木村 剛	京都大学	教授
松浦 稔	京都大学	助教
安田 聡	国立循環器病研究センター病院	副院長
小亀 浩市	国立循環器病研究センター研究所	部長
中川 義久	天理よろづ相談所病院	部長
山中 一朗	天理よろづ相談所病院	部長
大花 正也	天理よろづ相談所病院	部長
土井 拓	天理よろづ相談所病院	部長
松本 雅則	奈良県立医科大学	教授
安藤 献児	小倉記念病院	主任部長
羽生 道弥	小倉記念病院	副院長・主任部長
福本 義弘	久留米大学	主任教授

A. 研究目的

止血必須因子 VWF は巨大多量体として産生され、ずり応力依存的に切断される。高分子量領域の多量体が止血機能に重要であり、高分子多量体欠損は出血性疾患フォンウィルブランド病 2 型となる。最近大動脈弁狭窄症に合併する消化管出血（ハイド症候群）の原因が狭窄部での過度に高いずり応力による VWF 高分子多量体欠損による後天性フォンウィルブランド症候群（aVWS）と解明された（図 1）。我々は重症大動脈弁狭窄 31 症例を評価し、ほとんどの症例が aVWS を合併していることを報告した（図 2）（T. Tamura, H. Horiuchi, et al (2015) J Atherosclerosis Thombosis 22, 1115-1123）。この結果より我が国でも数万人は aVWS 合併例が存在すると見込まれるが多くの診療現場では本病態は存在すら知られていない。さらに高ずり応力が生じ得る肺動脈性肺高血圧や慢性血栓塞栓性肺高血圧症、（閉塞性）肥大型心筋

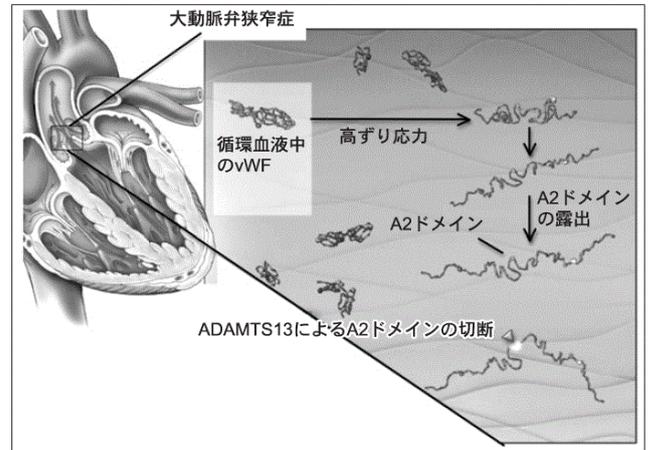


図1 大動脈弁狭窄症に伴う後天性フォンウィルブランド病形成の概念図
速い流速下にvWFのA2ドメインが露出し、そこをADAMTS13が切断する。
(Loscalzo J, NEJM 367 : 1954-1956, 2012 より改変)

症、ファロー四徴症等の難病や、重症の拡張型心筋症（難病）等による重症心不全治療の最終治療手段である機械的補助循環でも aVWS 合併の報告があり我々も確認している（図 3）。しかし現状ではそれぞれの疾患での aVWS 合併頻度や aVWS が原因の大出血の頻度すら不明である。そこで、循環器内科、心臓外科、消化器内科のいくつかの診療科と、我が国で VWF 多量体解析を手がけている血栓止血学分野の 3 施設が共同して本 AVeC（The acquired von Willebrand syndrome co-existing with cardiovascular diseases Study）研究を行うこととなった。本研究では上記の難病を含む循環器疾患を体系的に評価し、aVWS 合併の実態を解明し、その診断基準・重症度分類を確立することを目的とする。また、循環器難病毎の解析により、特徴を明らかにすることも目的とする。

図2. VWF高分子多量体の定量指標VWF multimer indexを考案し、それを用いて重症大動脈弁狭窄症に合併する後天性フォンウィルブランド症候群（AVWS）を評価した。（健康人を100%とて、患者の高分子量VWFの値を表している）。

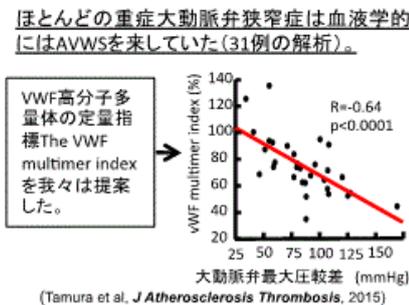
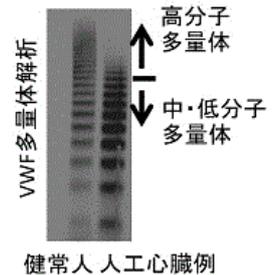


図3. 制御不能の出血を来した人工心臓植込例では、非常に高度のAVWSを認めた。



(Sakatsume et al, J Artificial Organs, 2016)

B. 研究方法

- (1) 対象症例：以下の症例の登録を2017年8月31日まで行う。登録数が少なければ適宜延長する。
- ① 大動脈弁狭窄症500例（大動脈弁部最大圧較差30mmHg以上）
 - ② 肺高血圧症（慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、心室中隔欠損症等の先天性心疾患に伴う肺高血圧等；三尖弁部の最大圧較差 40 mmHg 以上）500例
 - ③ 肥大型心筋症(左室内圧較差20mmHg以上)200例
 - ④ 急性肺塞栓100例
 - ⑤ 僧帽弁閉鎖不全（II度以上）500例
 - ⑥ 機械的補助循環症例(PCPS150例, 体外式LVAD15例, 植込型補助人工心臓35例)計200例
 - ⑦ 先天性心疾患例（ファロー四徴症等高ずり応力が想定される症例、成人例を含む）200例

別添 3

- ⑧ 小腸出血例:循環器疾患に伴うaVWSでは消化管血管異形成からの出血が多い。血管異形成の30%は小腸に生ずる。本研究では、明らかな腫瘍や炎症性腸疾患を認めない小腸出血例を登録し、同様の解析を行い、小腸出血におけるaVWSの寄与度を明らかにする。200例。

(2) 評価項目・評価時期:一般的な病歴及び検査結果を診療録より得る。病歴では特に消化管出血及び脳出血の既往に留意する。一般検査ではPT値やaPTT値、リストセチン刺激血小板凝集能(VWF活性;可能な施設)、出血時間、またHb値やFe、UIBC、便潜血等貧血関連所見に留意する。さらに心エコー検査を施行し大動脈弁部や三尖弁・僧帽弁部の最大流速や最狭窄部の面積等を評価する。奈良医大輸血部が担当してVWF切断酵素ADAMTS13の活性等の血栓関連特殊解析を行う。VWF抗原量・活性測定は共同研究として東北大学病院臨床検査部が担当する可能性を現在、検討中である。

(3) VWF多量体解析:VWF多量体解析は登録時及び1年後に実施する。出血時や侵襲的治療時にはVWF多量体解析を頻回に行い、経時的変化を明らかにする。本研究でVWF多量体解析を担当する3施設間でも方法結果が異なり、若干結果にも影響する。そのため、3施設で2016年度中に、標準血漿を作成し、ゲル濃度や抗体の種類等を統一することによって解析法を標準化し、さらに考案したVWF高分子量多量体の定量法(JAT, 2015)を基に定量法を確立した。今後、その方法を論文として発表する。VWF多量体解析では一度に解析できるサンプル数は限られ、また結果を得るまでに数日を要するので、3施設にてリサーチ・レジデントあるいは実験補助員を雇用・教育し、解析効率を上げたい。

(4) 観察項目: 2017年8月まで原則として1年毎に臨床経過(出血イベント発症)を追跡し、その頻度を明らかにする。また侵襲的治療や出血性合併症時の経過や治療効果についても評価する。大出血は、ISTH基準に従い、小出血に関してはBARC基準に準拠する。

(5) 解析方法: 連結可能匿名化したデータをデータセンターである東北大学加齢研に集積し、外部と交通のないコンピュータで管理する。登録時の既往症と検査所見(特に多量体解析の結果)について横断的解析を、前向きに出血イベントを追跡する縦断的解析によって、対象循環器疾患毎に、aVWSをきたす頻度、aVWSを来すそれぞれの循環器疾患重症度、aVWSから出血性合併症を来す頻度や、来しやすい状況等を明らかにする。抗血栓療法の影響についても明らかにする。機械的補助循環においては機種毎にaVWSが生じる頻度や回転数等も明らかにする。研究グループで定期的に研究全体会議を持ち横断的解析に関し、学会・論文発表を行う。なお論文は登録症例数が十分な疾患から行う、登録症例数が少ない症例には登録期間、観察期間を適宜延長する。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学の倫理委員会の承認はすでに得られており、また各施設の倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に則って執り行う。本研究は治療介入を行うものではなく、採血を除いて侵襲を与えないので、倫理上大きな問題はない。参加者には、口頭および書面で丁寧に研究内容を説明し、書面による同意書をいただく。データは連結可能匿名化を行い、データセンターとして東北大学加齢医学研究所基礎加齢研究分野に集積し、外部につながっていないコンピュータで管理する。研究発表は個人が特定できない形で行う。

C. 本年度の研究結果・進捗状況

1. 解析法の標準化・定量化:

<1>標準化:循環器疾患に伴う後天性フォンウィルブランド症候群(AVWS)の理解が我が国の診療現場で進まないひとつの原因は、解析法が標準化されておらず、適切な定量法が無いことに起因する。本解析は、VWF多量体解析法あるいはVWFマルチマー解析と呼ばれる方法であり、約2,000万ダルトンにおよぶVWF多量体の非還元条件下のSDS-agarose電気泳動とその後のウェスタンブロットである。超巨大分子を扱わざるを得ず、多くのノウハウを要し、技術的に高度である。平成28年度には、国立循環器病研究センター分子病態部の小亀浩市博士チーム、奈良医大輸血部の松本雅則チーム、そして私たちの東北大加齢研チームが会合を重ねて、標準化を試みた。この3チームが、診断可能なクオリティで解析を頻度高く行っている3施設と考えている。詳細については分担研究者小亀浩市博士の分担研究報告書に記載されているが、要点を下記する。

(1) 手技に関してはそれぞれの施設の蓄積を尊重し、あえて統一しない。

(2) 標準血清を作成し、解析時には解析対象血漿の横のレーンに流す。なお、標準血清に関しては、奈良

別添 3

医大輸血部において作成された。詳細は、分担研究者、松本雅則博士の分担研究報告書に記載されている。

(3) 解析する血漿は、用量を併せるのではなく、事前にVWF抗原量を測定し、同一抗原量のVWFを解析する。

(4) アガロース濃度は1.0%を用いる。

(5) 1次抗体はDAKO社製ポリクローナル抗体に統一。

< 2 > 定量化：本研究では、the VWF large multimer index (T. Tamura, H. Horiuchi, et al (2015) J Atherosclerosis Thrombosis 22, 1115-1123) を用いて評価することとした。VWF マルチマー解析では VWF ダイマーのバンドを 1 番として低分子量側から数え、1~5 番を低分子領域、6~10 番を中分子領域、11 番以上のすべてを高分子領域と呼ぶ。デンシトメータで各領域のシグナル強度を取得し、標準血漿において高分子領域の強度が全体（3 領域の合計）の

20-30%（目標は 25%）となるように像を調整した上で、隣接レーンの患者血漿の高分子領域の割合を求める。その値を、標準血漿の高分子領域の値（20-30%）で除し、%表示したものを the VWF large multimer index と定義する（図 4）。この Index を用いることによって、施設間や検査者間等の影響をできるだけ排除し、標準血漿を 100%としたときの患者 VWF 高分子多量体量を%表示で定量評価することができる。この方法で施設間のばらつきが減少し、患者高分子多量体を評価できるようになることをすでに確認している。近々に論文発表したいと考えている。

なお、本定量指標 the VWF large multimer index は世界的にも認められつつあり、ペンシルベニア大心臓外科と米国の同施設の補助人工心臓（LVAD）症例を定量評価する国際共同研究を開始した。この研究は、国際機械的補助循環学会の国際共同研究費を獲得した。さらに、2017年7月ベルリンで行われる国際血栓止血学会の学術標準化委員会シンポジウムで発表予定である。標準的な定量法として提案する計画である。

2. 循環器分野の症例登録：

参加診療施設より平成29年5月17日までに、循環器疾患452例が登録され、1517検体が東北大学加齢研に送付され、超低温冷凍庫に保管されている。VWFマルチマー解析の準備も整い、順次解析を行う計画である。疾患別では大動脈弁狭窄症が多く、今後、肺高血圧や肥大型心筋症を増やしていく計画である。

3. 消化器分野の症例登録：

症例登録がスムーズに行えるか確認するため、平成28年度は循環器疾患で症例登録を開始した。消化器系では当初、原因不明の小腸出血を対象とする計画であったが、症例が集まりにくいとの指摘があり、明らかな腫瘍や憩室、炎症を認めない、下部消化管（小腸・大腸）と変更した。そのような症例におけるAVWSの寄与度を明らかにしていく計画である。

4. 補助人工心臓LVADに随伴するAVWSに関する研究：

植込型補助人工心臓装着症例は約20例の登録があった。我々の東北大におけるこれまでの小規模な成果発表や、国内外での研究成果によって、我が国における人工心臓装着症例の出血性合併症発症におけるAVWSの寄与度の大きな関心が寄せられ、平成28年度に全国のLVAD医療を積極的に行っている10施設と、本AVEC研究における3つのVWF多量体解析施設が共同して、LVAD症例を登録し、AVWSを評価しつつ出血性合併症を前向きに評価する多施設共同前向き臨床研究LVAD-AVWS Studyを開始した。このLVAD-AVWS Studyは、平成29年度の日本医療研究開発機構（AMED）の研究費に採択され、本AVEC Studyと互いに協調しつつも、独立して研究を進めることとなった。

5. ホームページの作成・公開：

循環器疾患に伴うAVWSは、診療現場ではあまり認識されておらず、そのため適切な治療が選択されていないこともしばしばである。そのため周知が重要である。そのため、本疾患および本厚労省政策研究についてホーム

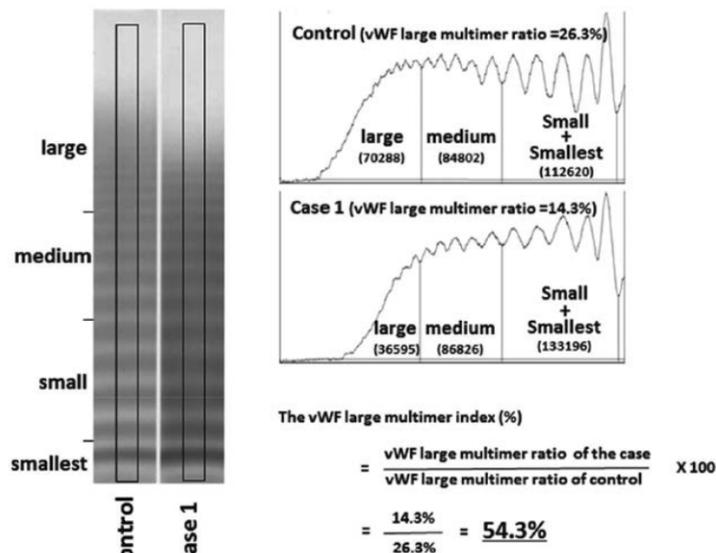


図4 vWF多量体解析とvWF高分子多量体の定量化
(Tamura et al, J Atheroscler Thromb, 2015)

ページ (<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/avec/>) を作成し、厚労省難病研究のホームページにリンクして頂いた。

D. 考察

初年度である平成 28 年度は上記のようにおおむね順調に進行した。それぞれの項目毎に、現状および今後の課題などについて考察する。

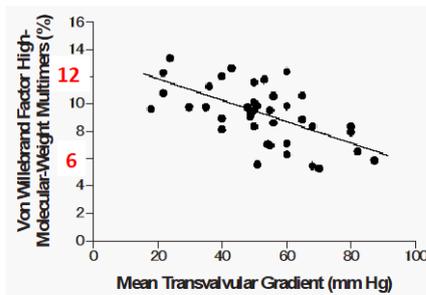
1. 解析法の標準化・定量化：

歴史的には、VWF 多量体解析は希少なフォンウィルブランド病診断や、VWF 特異的切断酵素 ADAMTS13 の欠損によって引き起こされる血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の診断のために用いられてきた。いずれの疾患も希少であり、多くの場合、VWF 多量体解析は定量化されることなく評価されてきた。しかしながら、循環器疾患に伴う AVWS の症例数は多く、我々の報告から推察しても数万人は存在する。さらに血液学的な重症度も様々であり、定量的な評価が必要である。定量的な評価のためには、きれいな VWF 多量体解析のウェスタンブロットのデータが必要であるが、そのハードルをクリアして定量評価を示した論文もある。それらの論文中で、用いられているのは「VWF multimer ratio」である。この値は、患者の VWF 多量体解析のセータをスキャンし、患者 VWF 高分子多量体面積を患者 VWF 総面積で除した割合である。しかし、この方法では、患者間、施設間の変動が大きくなりすぎる。なぜなら、VWF 多量体解析は、ウェスタンブロットであり、最終発色時間 (露光時間) によって、薄くもなり、濃くもなるからである。実際、大動脈弁狭窄症を評価した Vincentelli 等の論文 (N Engl J Med, 349, 343-349) (図5) では患者の VWF multimer ratio は 4-14%と報告されているが、我々の大動脈弁狭窄症では 5-35%の範囲と報告した (T. Tamura, H. Horiuchi, et al (2015) J Atherosclerosis Thrombosis 22, 1115-1123)。また、Meyer 等の LVAD 装着症例での解析では VWF multimer ratio は 15-60%と報告された (Meyer et al, JACC Heart Fail. 2014 Apr;2(2):141-5. doi: 10.1016/j.jchf.2013.10.008) (図5)。このように、VWF large multimer ratio で評価すると研究毎に大きなばらつきが生じる。そこで想起したのが、the VWF large multimer index である。この方法では、健常コントロールを 100%として、患者 the VWF large multimer の減少度を表現しており、一般臨床医にとっても理解しやすい。今後、本指標を、AVWS 評価の際の世界的な標準指標として提案していく計画である。

しかしながら、現状では、VWF 多量体解析は数日という時間を要する。各施設で時間短縮に務めているが、最短でも 2 日間を要する。そのため、簡便な方法の開発が待たれる。なお、臨床検査に組み込まれている VWF 活性/VWF 抗原量という値は、予備実験として測定したが、VWF large multimer index とは良好な相関は得られなかった。フォンウィルブランド病の診断基準では、この値が採用されており、検討を進めて、そう考えられなかった原因を追及し、この指標が出血性合併症の予知因子となるか、結論づけたいと考えている。

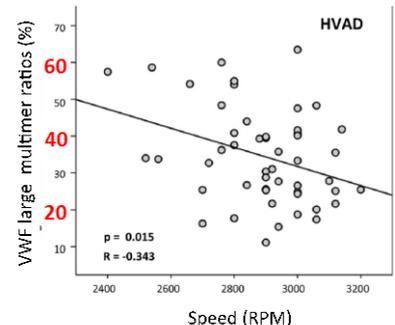
図5. The VWF multimer ratio。The VWF multimer ratioで評価した場合、研究毎のばらつきが非常に大きくなる。

大動脈弁狭窄症例 \$
The VWF multimer ratio: 4-14%



n engl j med 349:4 www.nejm.org july 24, 2003

LVAD装着症例 \$
The VWF multimer ratio: 15-60%



(Meyer et al, JACC HF, 2014)

2. 循環器分野の症例登録：

これまでに多くの症例が登録されたが、若干、大動脈弁狭窄症に偏っている。平成 29 年度には、大動脈弁狭窄症の解析によって VWF large multimer index で AVWS の重症度と出血性合併症の関係を横断的に評価して、出血リスクとなる VWF large multimer index 値を明らかにする計画である。また、肺高血圧症や、僧帽弁閉鎖不全、肥大型心筋症などの症例をさらに募り、それらの疾患毎の評価にも尽力する計画である。

3. 消化器分野の症例登録：

小腸出血症例を登録し、解析しようとする当初の計画では症例数の集積が少ないことが解り、検討の結果、大腸出血も含めることとなった。また、症例登録を循環器疾患より開始したため、平成 28 年度は消化器分野か

別添 3

らの登録はない。現在、症例登録のシステムが機能するようになり、また、消化器系の登録症例の基準も広くなったので、平成 29 年度は多くの消化管出血症例を登録して、(腫瘍、炎症、憩室が明らかでない) 原因不明の出血の原因としての消化管血管異形成および AVWS の寄与度を明らかにしたい。

4. 補助人工心臓 LVAD に随伴する AVWS に関する研究:

2011 年に我が国でも植込型補助人工心臓 (LVAD) が認可されて以来、症例数が急増している。現在では、心臓移植までのつなぎ医療としてのみ認められているが、心臓移植が年間 40 例を超えない中、植込型 LVAD 症例数は年間 150 例を超えるに至っており、重症心不全の治療手段として欠くべからざるものとなっている。さらに、2016 年よりは、終生補助人工心臓での治療といういわゆる destination therapy の治験が我が国でも始まった。すでに destination therapy が軌道に乗っている米国では年間 1,000 例がこの治療を受けている。また、カテーテル型補助人工心臓である Impella® が、我が国 PMDA にてすでに承認されている。Impella® が実臨床でも使用されるようになれば大変多くの症例に用いられるようになるであろう。LVAD 治療には、AVWS の合併が不可避であり、その実態を報告するのは診療現場に大きな意義を持つと考えられる。本年度から、我が国での LVAD 前向き研究 (LVAD-AVWS Study) が開始されるが、本 AVeC Study にすでに約 20 症例が登録されており、小規模でも、そのデータを解析、評価して公開することは重要と考えている。

E. 結論

平成 28 年度には、解析系である VWF 多量体解析の標準化・定量化を完了し、おおくの症例が集積されおおむね順調に研究は進行した。平成 29 年度には、現在の課題を克服しつつ、研究の完成に向け邁進したい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 K. Kokame (2016) Subsequent Response of VWF and ADAMTS13 to Aortic Valve Replacement. *J. Atheroscler. Thromb.* 23, 1141-1143
- 2 K. Sakatsume, M. Akiyama, K. Saito, S. Kawamoto, H. Horiuchi, Y. Saiki (2016) Intractable bleeding tendency due to acquired von Willebrand syndrome after Jarvik 2000 implant. *J Artificial Organs* 9, 289-292.
- 3 Yamashita K, Yagi H, Hayakawa M, Abe T, Hayata Y, Yamaguchi N, Sugimoto M, Fujimura Y, Matsumoto M, Taniguchi S. (2016) Rapid restoration of thrombus formation and high-molecular-weight von Willebrand factor multimers in patients with severe aortic stenosis after valve replacement. *J Atheroscler Thromb.* 23, 1150-1158
- 4 Akutagawa T, Shindo T, Yamanouchi K, Hayakawa M, Ureshino H, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Noguchi R, Furukawa K, Morita S, Iwakiri R, Kimura S, Matsumoto M, Fujimoto K. (2017) Persistent gastrointestinal angiodysplasia in Heyde' s syndrome after aortic valve replacement. *Intren Med.* in press.
- 5 N. Tsujii, I. Shiraishi, K. Kokame, M. Shima, Y. Fujimura, Y. Takahashi, M. Matsumoto (2016) Severe hemolysis and pulmonary hypertension in a neonate with Upshaw-Schulman syndrome. *Pediatrics* 138, e20161565
- 6 Fujino Y, Inoue Y, Onodera M, Kikuchi S, Sato M, Kojika M, Sato H, Suzuki K, Matsumoto M. (2016) Acute pancreatitis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura with recurrent acute pancreatitis. *Clin J Gastroenterol.* 9, 104-108
- 7 Miyata T, Uchida Y, Yoshida Y, Kato H, Matsumoto M, Kokame K, Fujimura Y, Nangaku M. (2016) No association between dysplasminogenemia with p.Ala620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome. *Int J Hematol.* 104, 223-227

別添3

- 8 Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Nishio K, Abe T, Murata M, Ueda Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S. (2016) Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol.* 104, 228-235
- 9 Ichikawa S, Sasaki K, Takahashi T, Hayakawa M, Matsumoto M, Harigae H. (2016) Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with *Klebsiella pneumoniae* in the background of alcoholic liver cirrhosis. *Case Reports in Internal Medicine* 3, 30-35
- 10 Tsujii N, Nogami K, Yoshizawa H, Hayakawa M, Isonishi A, Matsumoto M, Shima M. (2016) Influenza-associated thrombotic microangiopathy with unbalanced von Willebrand factor and a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 levels in a heterozygous protein S-deficient boy. *Pediatr Int* 58, 926-929
- 11 Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H, on behalf of the international working group for Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). (2017) Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 15, 312-322
- 12 Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Ozeki Y, Sakurai Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y. (2017) Mutant botrocetin-2 inhibits von Willebrand factor-induced platelet agglutination. *J Thromb Haemost.* in press.
- 13 堀内久徳, 松本雅則, 小亀浩市 (2016) 循環器疾患随伴後天性フォンウィルブランド症候群の臨床的インパクト. *日本血栓止血学会誌*27, 316-321
- 14 堀内久徳 (2016) Significance of bleeding complications, *Coronary Intervention* 12 (6), 58-63
- 15 秋山正志, 小亀浩市 (2016) 腸内細菌代謝産物TMAOは血小板の反応性亢進と血栓症リスクを増強する. *日本血栓止血学会誌* 27, 384
- 16 堀内久徳 (2016) 循環異常そのものが招く出血傾向 *BIO Clinica* 31, 562-563
- 17 松本雅則 (2016) フォンウィルブランド因子とその切断酵素ADAMTS13, *BIO Clinica* 31, 564-568
- 18 田村俊寛 (2016) 大動脈弁狭窄症の伴い消化管出血: ハイD症候群, *BIO Clinica* 31, 569-572
- 19 大場豊治, 福本義弘 (2016) 肺高血圧に伴う後天性フォンウィルブランド症候群, *BIO Clinica* 31, 573-576
- 20 坂爪公, 齋木佳克 (2016) 機械的補助循環治療の現況とその合併症としての後天性フォンウィルブランド症候群, *BIO Clinica* 31, 577-580
- 21 本澤有介, 松浦稔, 仲瀬裕志 (2016) 消化管血管異形成 (angiodysplasia) の病態とその対処法, *BIO Clinica* 31, 581-584
- 22 坂爪公, 齋木佳克 (2016) 「人工循環中の出血凝固因子」人工臓器 45, 221-224
- 23 坂爪公, 堀内久徳 (2016) 「高ざり応力が引き起こす後天性フォンウィルブランド症候群」人工臓器 45, 225-228
- 24 近藤博和, 下村大樹, 中川義久, 堀内久徳 (2016) 血小板凝集検査と循環器疾、循環器内科79, 65-68

2. 学会発表

- 1 24th congress of the International Society for Rotary blood Pumps (ISRBP 2016) (2016. 9. 20-22, Mito Japan) Special Lecture: H. Horiuchi, Ko Sakatsume, Masatoshi Akiyama, Yoshikatsu Saiki 「Acquired von Willebrand Syndrome associated with left ventricular assist devices」
- 2 24th congress of the International Society for Rotary blood Pumps (ISRBP 2016) (2016. 9. 20-22, Mito Japan) Ko Sakatsume, Masatoshi Akiyama, Kenki Saito, Shunsuke Kawamoto, Hisanori Horiuchi, Yoshikatsu Saiki Acquired von Willebrand syndrome associated with implantable left ventricular assist device
- 3 第25回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 (2016. 7. 7-9, 東京国際フォーラム) 日米欧産官学共催セッション「最新テクノロジー (デバイス) の福音とリスク」にて、第4部 「Prevention from bleeding」Key Lecture H. Horiuchi 「Significance of bleeding complication」
- 4 K. Yamato, Y. Nakajo, H. Yamamoto-Imoto, K. Kokame, T. Miyata, H. Kataoka, Jun C. Takahashi, H. Yanamoto: Activated protein C (APC) in the acute phase suppresses the development of cerebral infarction after focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 2016, San Diego, USA, November 12-16, 2016.
- 5 M. Matsumoto, K. Kokame, T. Miyata, Y. Fujimura Analysis of thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency in a Japanese registry. The 9th Congress of the Asian-Pacific

- Society on Thrombosis and Hemostasis, Taipei, Taiwan, October 6-9, 2016.
- 6 Hayakawa M, Kato S, Matsui T, Sakai K, Yoshii Y, Yagi H, Fujimura Y, Matsumoto M. Quantitative ELISA Using N10 Antibody, Targeting on VWF-Y1605 Residue, Indicates That N-Linked Blood Group Type A Carbohydrate on VWF Molecule Functions Against ADAMTS13 Cleavage. The 58th Annual meeting of American Society of Hematology. San Diego Convention Center. 2016年12月5日
 - 7 第81回日本循環器学会学術集会 (2017. 3. 17-19、金沢)、AHA-JCS Joint Symposium「Current status of antiplatelet therapy」にて、Hisanori Horiuchi「Is the optimal intensity of antiplatelet efficacy of ADP receptor blockers for Japanese weaker than that for Westerners?」
 - 8 第81回日本循環器学会学術集会 (2017. 3. 17-19、金沢)、ラウンドテーブルディスカッション「高リスク症例への抗血栓療法：合併症ゼロを目指す」にて堀内久徳「A pit fall in antithrombotic therapy: acquired von Willebrand syndrome associated with cardiovascular diseases」
 - 9 第81回日本循環器学会学術集会 (2017. 3. 17-19、金沢) T. Tamura Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Percutaneous Cardiopulmonary Support System
 - 10 第11回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム (2017. 1. 21、東京野村コンファレンスプラザ日本橋) VWD/TMA 部会「VWD/TMA の診断と治療の進歩」にて、堀内久徳、松本雅則、小亀浩市、The Avec Study Group. 「標準化した VWF マルチマー解析によって評価した循環器疾患 AVWS の重症度と出血性合併症の関係」
 - 11 松本雅則. TMA における血漿療法と病因に基づいた新規治療法の選択. 第64回日本輸血・細胞治療学会総会国立京都国際会館、2016年4月28日 (シンポジウム)
 - 12 松本雅則. 病因に基づいた TMA の診断と治療法の選択. 第38回日本血栓止血学会学術集会. 奈良春日野国際フォーラム. 2016年6月17日 (教育講演)
 - 13 小亀浩市, 内田裕美子, 宮田敏行, 松本雅則, 藤村吉博, 吉田瑤子, 加藤秀樹, 南学正臣: デジタルPCRを用いたaHUS関連遺伝子異常の検出. 第38回日本血栓止血学会学術集会, 奈良, 2016年6月16日-18日
 - 14 早川正樹, 松本雅則, 山下慶吾, 阿部毅寿, 谷口繁樹. 大動脈弁置換術で小腸血管異常まで改善した Heyde 症候群のマルチマー解析. 第38回日本血栓止血学会学術集会. 奈良春日野国際フォーラム. 2016年6月18日
 - 15 松本雅則, 錦織直人, 小山文一, 早川正樹, 畠山金太, 高津峯, 藤村吉博, 中島祥介. 大腸がん化学療法後の肝臓障害は von Willebrand 因子による血小板血栓形成により発症する. 第38回日本血栓止血学会学術集会. 奈良春日野国際フォーラム. 2016年6月18日
 - 16 Hayakawa M, Kato S, Fujimura Y, Matsumoto M. Quantitative evaluation of degradation products in von Willebrand factor A2 domain by ADAMTS13. 第78回日本血液学会学術集会. パシフィコ横浜. 2016年10月15日
 - 17 Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Matsumoto M, Hayakawa M, Fujimura Y. The point-mutated botrocetin-2 inhibits VWF-induced platelet agglutination. 第78回日本血液学会学術集会. パシフィコ横浜. 2016年10月13日
 - 18 早川正樹, 酒井和哉, 長谷川真弓, 前田美和, 辻内智美, 馬場由美, 下村志帆, 隅志穂里, 上野華恵, 松下彰利, 杉邑俊樹, 梅木弥生, 松本雅則. 大動脈弁狭窄症の根治術により難治性消化管出血が改善した症例. 第60回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会. 大阪国際交流センター. 2016年11月26日
 - 19 大和恵子, 中城有香子, 井本(山本)ひとみ, 小亀浩市, 宮田敏行, 片岡大治, 高橋淳, 柳本広二: Activated protein C (APC) in the acute phase suppresses the development of cerebral injuries after focal cerebral ischemia. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 2016年7月20日-22日
 - 20 堀内久徳, 坂爪公, 松本雅則, 小亀浩市, 齋木佳克: 人工心臓内の高張り応力が引き起こす出血性疾患: 後天性フォンウィルブランド症候群. 第89回日本生化学会大会, フォーラム「生体材料・人工臓器の現状と未来」(座長、小亀浩市、堀内久徳), 仙台, 2016年9月25日-27日

H. 知財登録

なし