

厚生労働科学研究費補助金  
(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。さらに標準的診断法である VWF 多量体解析はこれまでほとんど定量的に評価されてきておらず、そのため重症度分類もない。そのためか、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もしばしばである。本 AVeC (The acquired yon 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の確立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。我々は、VWF 多量体解析の定量法を構築し、2017年7月に行われた国際血栓止血学会のシンポジウムにて、発表・提案した。平成30年3月20日までに循環器疾患症例を中心に613例 (2,431検体) (肺高血圧症38例等) が登録された。387例が集積した大動脈弁狭窄症に関しては解析を行い、予備的ながら、大半の大動脈弁狭窄が血液学的には AVWS を合併しており、VWF 多量体解析の定量法で評価した AVWS の重症度は大動脈弁狭窄症の重症度に相関することなどを2018年3月の日本循環器学会学術集会シンポジウムにて発表した。今後、さらに症例を集積し、症例が十分に集積した疾患から解析を行い、成果を発表する計画である。そして、その成果を基に、診断基準・重症度分類を構築し、日本血栓止血学会で現在作成中のフォンウィルブランド病診療ガイドラインや、それぞれ循環器難病の研究班と連絡をとり、診療指針等に反映させていく計画である。

(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
坂口 元一	小倉記念病院	主任部長
福本 義弘	久留米大学	主任教授
鳥村 拓司	久留米大学	主任教授
海北 幸一	熊本大学医学部附属病院	准教授

A. 研究目的：止血必須因子であるフォンウィルブランド因子（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後天性フォンウィルブランド症候群（AVWS）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（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症や慢性血栓塞栓性肺高血圧症、（閉塞性）肥大型心筋症、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。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。また、標準的診断法であるVWF多量体解析法がこれまで定量的に評価されることがほとんどなかったため、重症度分類もない。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施設が共同して多施設共同前向き臨床研究にて、本AVeC（The acquired von Willebrand syndrome co-existing with cardiovascular diseases Study）研究として、レジストリーを構築し、評価を行うこととなった。そのため、本研究では、まず標準的診断法であるVWF多量体解析法を標準化し、さらに定量化する。そして、それを用いて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。

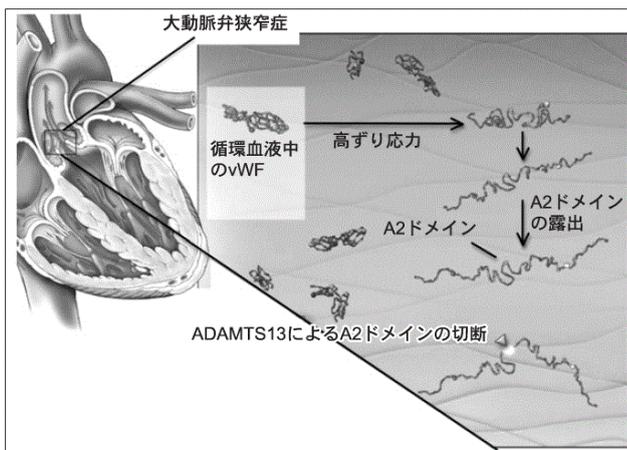


図1 大動脈弁狭窄症に伴う後天性フォンウィルブランド病形成の概念図  
速い流速下にVWFのA2ドメインが露出し、そこをADAMTS13が切断する。  
(Loscalzo J, NEJM 367 : 1954-1956, 2012より改変)

## B. 研究方法

### (1) 対象症例：

- 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症等；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
- 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%は小腸に生じる。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、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々を評価する。奈良医大輸血部が担当してVWF切断酵素ADAMTS13の活性等、血栓関連特殊解析を行う。平成29年度には、VWF抗原量・活性測定をシスメックス社との共同研究によって東北大学病院臨床検査部が測定することになった。

(3) VWF多量体解析:VWF多量体解析を実施する。出血時や侵襲的治療時にはVWF多量体解析を頻回に行い、経時の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高分子多量体の定量法 (Tamura et al, JAT, 2015) を用いて定量する。今後、その方法を論文として発表する。

(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: 連結可能な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をすでに得ており、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。データは連結可能な匿名化を行い、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、外部につながら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. 研究結果・進捗状況

1. **VWF 多量体解析の標準化・定量化:** 標準的診断法である VWF 多量体解析を、解析担当の 3 施設で同様の結果が出るように、抗体の種類や、コントロール血漿を定め、いわゆる標準化を行った。さらに、この AVWS の重症度分類、出血リスクの層別化がないのは、VWF 多量体解析が定量的に評価されて来なかったからであり、定量法を構築した。

(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29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博士チーム、そして私たちの東北大加齢研チームが会合を重ねて、標準化を構築した。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。ゲル濃度、一次抗体、発色法、コントロール血漿 (シーメンス社製標準血漿)、定量法を統一した。

(2) **定量化:** 本研究では、the VWF large multimer index (T. Tamura, H. Horiuchi, et al (2015) J Atherosclerosis Thombosis 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。デンス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。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。the VWF

large multimer indexがAVWS重症度を表す良い指標になることを、国内では2017年1月および2018年2月に開催された日本血栓止血学会学術標準化シンポジウムにて、国外では2017年7月に開催された国際血栓止血学会学術標準化シンポジウムにて、報告・提案した。本方法については、近々に論文化する計画である。

2. **簡易診断法の構築に向けて：**遺伝性フォンウィルブランド病では、VWF活性（リストセチン結合性）をVWF抗原量で除した値が、診断の参考になるとされる。2017年10月シスメックス社と共同研究契約を締結し、VWF活性とVWF抗原量の自動測定が可能となり、測定を開始した。予備的に測定した646検体のVWF活性/VWF抗原量の値は、 $R=0.547$ と比較的良好に相関した。しかし、大動脈弁狭窄症の重症度は、INDEXと良好に逆相関したのに対し、VWF活性/VWF抗原量との相関はそれほど良くなかった。今後、原因を突き止め、VWF活性/VWF抗原量を診断的価値を持つよう改良したい。
3. **症例登録状況：**2015年度に研究を開始し、研究計画が東北大倫理委員会に認められた。また、UMIN登録を行った。倫理委員会の承認をえられた参加施設から、症例登録を行った。平成30年3月20日までに循環器疾患症例を中心に613例・2,431検体が登録された。内訳は、大動脈弁狭窄症387例、僧帽弁閉鎖不全68例、肺高血圧症38例、肥大型閉塞性心筋症10例、先天性心疾患25例、その他85例である。なお、症例登録がスムーズに行えるか確認するため、平成29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、研究班会議にて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。そのため、消化管出血例の解析を目指したが、症例登録は少数例にとどまった。
4. **大動脈弁狭窄症症例の予備解析：**重症大動脈弁狭窄症は時に消化管出血を合併することがあり、ハイド症候群と呼ばれる。その出血に、AVWSが深く関与することが最近明らかとなった。我々は、31例の重症大動脈弁狭窄症例（大動脈弁を介した最大圧較差50 mmHg以上）のVWF large multimer indexを解析し、大動脈弁狭窄の重症度を示す大動脈弁を介した最大圧較差とINDEXが逆相関し、大半の症例が血液学的にはAVWSを来しており、我が国では数万人にAVWSが存在すると推測した（T. Tamura, H. Horiuchi, et al (2015) J Atherosclerosis Thombosis 22, 1115-1123）。この解析は31例と少数例であり、多くの症例で確認する必要があると考えた。そして、大動脈弁狭窄症に関して登録が300例を超えたため、解析を進め、INDEXは、大動脈弁狭窄症の重症度と比較的良好に相関し（ $R=0.45$ ）、同様に多くの症例がAVWSを発症していることを確認した。また、便潜血等の出血性合併症と相関した。これらの予備解析の結果を2018年3月に行われた日本循環器学会で発表した。今後、解析を完遂し、論文発表する計画である。
5. **植込型補助人工心臓LVAD症例の解析：**
  - (1) **LVAD-AVWS 研究：**定常流を採用することによって、補助人工心臓は小型化され、胸腔内に埋め込むことが可能となり、2011年に我が国でも、心移植までのつなぎとして認可になった。植込例では退院可能となり、著しくQOLが改善するので、増加の一途を辿り、最近、我が国では年間150例が、留置術を受けている。合併症としては、感染症、ポンプ内血栓・塞栓症とともに、出血が多く、約30%の症例に消化管出血を認めるとの報告がある。この出血の原因として、高速回転するポンプ内の非生理的高ずり応力によるAVWSが重要な働きをすることが注目された。そこで本AVeC研究グループの活動等も参考にされ、我が国の植込型LVAD医療の主要10施設が参集し、植込型LVADに合併するAVWSの多施設共同前向き観察研究、LVAD-AVWS研究が開始された。この研究では、診療施設で症例を登録し、本AVeC研究の血液解析グループが、構築したVWF多量体解析の定量法を用いて解析に当たることとなった。LVAD-AVWS研究は平成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になった。
  - (2) **論文採択：**LVAD-AVWS研究が開始されたので、それまでにAVeC研究に登録されていた症例とAVeC研究開始以前の東北大心臓血管外科の症例をあわせて解析した論文である（K. Sakatsume, K. Saito, M. Akiyama, K. Sasaki, S. Kawatsu, G. Takahashi, O. Adachi, S. Kawamoto, H. Horiuchi, Y. Saiki (2018) Association between severity of acquired von willebrand

syndrome and gastrointestinal bleeding after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, in press (accepted Mar 29, 2018)。LVAD 症例では大動脈弁狭窄症と比べて極めて高度な AVWS が発症し、約 30%に発生した消化管出血は、VWF 高分子量多量体 INDEX40%以下というより高度の AVWS 合併例が頻発したことを報告した。

- (3) **ペンシルベニア大との共同研究**：ペンシルベニア大心臓血管外科から依頼があり、共同研究として、LVAD 症例の血漿が送付され、東北大加齢医学研究所、堀内研究室で VWF 多量体解析を行った。
  - (4) **PCPS**:PCPS は急性循環不全の治療に用いられる機械的補助循環であり、我が国では年間数千例がこの治療を受けるが、PCPS においても出血が大きな問題となっている。天理よろづ相談所病院の研究協力者田村等が少数ながら、自験例を解析し、大動脈弁狭窄症と比べて相当に高度の AVWS を全例発症していることを見だし、現在、論文投稿中である。
6. **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。ゆえに周知が重要であり、本疾患および本厚労省政策研究についてホームページ (<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/avec/>) を平成28年度に作成し、難病情報センターのホームページにリンクして頂いた。平成29年度は最新成果について情報更新を行った。
7. **診療ガイドラインへの反映**：日本血栓止血学会で、2017年度にフォンウィルブランド病の診療ガイドラインを作成することとなり、循環器疾患に伴う後天性フォンウィルブランド症候群についても1章設けることになった。本研究をさらに推進し、我が国におけるエビデンスとしてデータを供する計画である。さらに、種々の循環器難病についても症例が集積され次第、解析を行うが、その結果を基に、それぞれの研究班と連絡をとり、その診療ガイドラインに反映させていただく計画である。

#### D. 考察

本研究は平成28・29年度の2年計画で行った。定量的診断法を構築でき、さらに順調に登録症例数も増加した。本研究では、多くの疾患を対象としており、まだ登録が少ない症例もある。そのため、今後も本研究を継続し、研究の完成をめざす。

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の診断や、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 多量体解析のデータをスキャンし、患者 VWF 高分子量多量体面積を患者 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) 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)。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。

本定量法 (INDEX) で解析した大動脈弁狭窄症例では、大動脈弁狭窄症の重症度と INDEX がよく逆相関した (2018年3月日本循環器学会学術集会報告)。さらにLVAD症例では、INDEX40%という、重症AVWS症例に出血性合併症が頻発していた (K. Sakatsume, K. Saito, M Akiyama, K. Sasaki, S. Kawatsu, G. Takahashi, O. Adachi, S. Kawamoto, H. Horiuchi, Y. Saiki (2018) Association between severity of acquired von willebrand syndrome and

gastrointestinal bleeding after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, in press)。これらの結果は、本定量指標が臨床的に有用な指標となる可能性を示唆する。

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努めているが、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、VWF 活性/VWF 抗原量は、遺伝性フォンウィルブランド病では診断の参考になると考えられており、この指標が有用であれば使いやすい。そのため、平成29年度にはシスメックス社と共同研究にて、VWF 活性/VWF 抗原量を自動計測することになった。予備解析の結果で、VWF large multimer index とは比較的良好な相関が得られた。しかし、出血性合併症との相関はそれほど良くなく、改良を要すると考えられた。

本研究では、症例数が十分に集積した疾患から、疾患毎に解析を開始している。上述のように大動脈弁狭窄症に関しては解析を開始した。300例を超える解析でも、INDEXと大動脈弁狭窄症の重症度はよく逆相関した

(2018年3月日本循環器学会学術集会報告)。さらに、AVWSの重症度は、出血性合併症の頻度と相関しているようであった。今後、さらに詳細な解析を行い、近々に論文発表する計画である。本2年計画の研究が終了してもAVeC研究を継続し、肺高血圧症や閉塞性肥大型心筋症、先天性心疾患等の難病を含む種々の循環器疾患を登録し、それぞれの疾患におけるAVWS発症、およびAVWSと出血性合併症の関連を明らかにしていく計画である。

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。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)が開始されたが、本AVeC Studyにすでに約20症例が登録されており、この症例とAVeC Study以前の症例を合わせ、41例のデータを解析し、論文化したK. Sakatsume, K. Saito, M Akiyama, K. Sasaki, S. Kawatsu, G. Takahashi, O. Adachi, S. Kawamoto, H. Horiuchi, Y. Saiki (2018) Association between severity of acquired von willebrand syndrome and gastrointestinal bleeding after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, in press (accepted Mar 29, 2018)。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。平成29年度にはImpella®治療例を対象疾患として加えた。早急にデータを出したいと考えている。

## E. 結論

平成28、29年度と2年計画で、解析系であるVWF多量体解析の標準化・定量化を完了し、多くの症例が集積され概ね順調に研究は進行した。今後も、この循環器疾患、循環器難病に伴う止血異常症であるAVWSの実態解明を目指し、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. Sakatsume, K. Saito, M Akiyama, K. Sasaki, S. Kawatsu, G. Takahashi, O. Adachi, S. Kawamoto, H. Horiuchi, Y. Saiki (2018) Association between severity of acquired von willebrand syndrome and gastrointestinal bleeding after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, in press (accepted Mar 29, 2018)
2. 田村俊寛 (2017) 後天性フォンウィルブランド病を合併した大動脈弁狭窄症(ハイド症候群)に対するTAVI治療、*天理医学紀要* 20, 107-113, 2017.
3. 田村俊寛 (2018) ADAMTS13 retards progression of diabetic nephropathy by inhibiting intrarenal thrombosis in mice *臨床検査* 62(3), 256-261, 2018.
4. Sex Differences in Severe Aortic Stenosis - Clinical Presentation and Mortality. Toyofuku M, Taniguchi T, Morimoto T, Yamaji K, Furukawa Y, Takahashi K, Tamura T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato

- M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS Registry Investigators. *Circ J*. 2017 Apr 8.
5. Severe Aortic Stenosis in Dialysis Patients. Kawase Y, Taniguchi T, Morimoto T, Kadota K, Iwasaki K, Kuwayama A, Ohya M, Shimada T, Amano H, Maruo T, Fuku Y, Izumi C, Kitai T, Saito N, Minamino-Muta E, Kato T, Inada T, Inoko M, Ishii K, Komiya T, Hanyu M, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS Registry Investigators. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 14;6(7).
  6. Impact of the left ventricular mass index on the outcomes of severe aortic stenosis. Minamino-Muta E, Kato T, Morimoto T, Taniguchi T, Inoko M, Haruna T, Izumi T, Miyamoto S, Nakane E, Sasaki K, Funasako M, Ueyama K, Shirai S, Kitai T, Izumi C, Nagao K, Inada T, Tada E, Komasa A, Ishii K, Saito N, Sakata R, Minatoya K, Kimura T. *Heart*. 2017 Dec;103(24):1992-1999.
  7. Prognostic Impact of Peak Aortic Jet Velocity in Conservatively Managed Patients With Severe Aortic Stenosis: An Observation From the CURRENT AS Registry. Nakatsuma K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Nagao K, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS Registry Investigators. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 24;6(7).
  8. Prognostic Impact of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Severe Aortic Stenosis. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kadota K, Izumi C, Nakatsuma K, Sasa T, Watanabe H, Kuwabara Y, Makiyama T, Ono K, Shizuta S, Kato T, Saito N, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS Registry Investigators. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Jan 22;11(2):145-157.
  9. Causes of Death in Patients with Severe Aortic Stenosis: An Observational study. Minamino-Muta E, Kato T, Morimoto T, Taniguchi T, Shiomi H, Nakatsuma K, Shirai S, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Miyake M, Izumi C, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Nagao K, Inada T, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Tada E, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Jinnai T, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Morikami Y, Saito N, Sakata R, Minatoya K, Kimura T. *Sci Rep*. 2017 Nov 7;7(1):14723.
  10. Malignant Disease as a Comorbidity in Patients with Severe Aortic Stenosis: Clinical Presentation, Outcomes, and Management. Minamino-Muta E, Kato T, Morimoto T, Taniguchi T, Nakatsuma K, Kimura Y, Inoko M, Shirai S, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Miyake M, Izumi C, Mitsuoka H, Hirano Y, Sasa T, Nagao K, Inada T, Nishikawa R, Takeuchi Y, Yamagami S, Yamane K, Su K, Komasa A, Ishii K, Yamashita Y, Kato Y, Takabayashi K, Saito N, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS registry Investigators. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018 Mar 27. [Epub ahead of print]
  11. 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. Persistent Gastro-intestinal Angiodysplasia in Heyde's Syndrome After Aortic Valve Replacement. *Intren Med* 56:2431-2433, 2017
  12. Yamashita M, Matsumoto M, Hayakawa M, Sakai K, Fujimura Y, Ogata N. Intravitreal injection of aflibercept, an anti-VEGF antagonist, down-regulates plasma von Willebrand factor in patients with age-related macular degeneration. *Sci Rep* 24:1491, 2018
  13. Matsunaga Y, Ishimura M, Nagata H, Uike K, Kinjo T, Ochiai M, Yamamura K, Takada H, Tanoue Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Hara T, Ohga S. Thrombotic microangiopathy in a very young infant with mitral valvuloplasty. *Pediatr Neonatol*. In press
  14. Nirav Dhanesha, Prakash Doddapattar, Mehul R. Chorawala, Manasa K. Nayak, Koichi Kokame, Janice M. Staber, Steven R. Lentz, and Anil K. Chauhan: ADAMTS13 retards progression of

- diabetic nephropathy by inhibiting intrarenal thrombosis in mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 37 (7), 1332-1338 (2017)
15. Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Hideo Wada, Koichi Kokame, Yoshitaka Miyakawa, Yasunori Ueda, Satoshi Higasa, Takanori Moriki, Hideo Yagi, Toshiyuki Miyata, and Mitsuru Murata: Diagnostic and Treatment Guidelines for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int. J. Hematol.* 106 (1), 3-15 (2017)
  16. Madoka Fujisawa, Hideki Kato, Yoko Yoshida, Tomoko Usui, Munenori Takata, Mika Fujimoto, Hideo Wada, Yumiko Uchida, Koichi Kokame, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, and Masaomi Nangaku: Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin. Exp. Nephrol.*, in press.
  17. 松本雅則, 藤村吉博, 和田英夫, 小亀浩市, 宮川義隆, 上田恭典, 日笠聡, 森木隆典, 八木秀男, 宮田敏行, 村田満: 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド2017. *臨床血液* 58 (4), 271-281 (2017)
  18. 船越康智, 岡田雅彦, 松本雅則, 小亀浩市, 森内浩幸: 先天性血栓性血小板減少性紫斑病の兄弟例. *臨床血液* 58, 933-937 (2017)
  19. Shinya Ito, Hirotohi Watanabe, Takeshi Morimoto, Yusuke Yoshikawa, Hiroki Shiomi, Satoshi Shizuta, Koh Ono, Kyohei Yamaji, Yoshimitsu Soga, Makoto Hyodo, Shinichi Shirai, Kenji Ando, Hisanori Horiuchi, Takeshi Kimura, (2018) Impact of Baseline Thrombocytopenia on Bleeding and Mortality After Percutaneous Coronary Intervention, *The American Journal of Cardiology*, in press.
  20. Kawakami K, Minami N, Matsuura M, Iida T, Toyonaga T, Nagaishi K, Arimura Y, Fujimiya M, Uede T, Nakase H. Osteopontin attenuates acute gastrointestinal graft-versus-host disease by preventing apoptosis of intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;485:468-475.

## 2. 学会発表

- 1 日本血栓止血学会SSCシンポジウム、2018年2月10日、東京、堀内久徳「後天性von Willebrand症候群 (循環器疾患)」
- 2 第82回日本循環器学会学術集会 (2018. 3.23-25、大阪) Ko Sakatsume, Masatoshi Akiyama, Yusuke Suzuki, Satoshi Kawatsu, Ichiro Yoshioka, Goro Takahashi, Kiichiro Kumagai, Osamu Adachi, Hisanori Horiuchi, Yoshikatsu Saiki. vWF large multimer index could be a predictive value of gastrointestinal bleedings after LVAD implantation.
- 3 第82回日本循環器学会学術集会 (2018. 3.23-25、大阪) Yoshikatsu Saiki. Gastrointestinal bleeding event during left ventricular assist device therapy.
- 4 大林祐樹、田村俊寛 PCPSを装着した急性心筋梗塞3症例に合併した後天性フォンウィルブラント病 第31回日本冠疾患学会学術集会 2017年12月16日
- 5 小亀浩市: 先天性TTPの遺伝子解析を通して分かること. 第39回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 6 Hisanori Horiuchi, Masanori Matsumoto, and Koichi Kokame: A proposal of VWF large multimer index for standardization of the quantitative description of VWF multimers among laboratories. The 63rd Annual Scientific and Standardization Committee Meeting, Berlin, Germany, July 8-13, 2017.
- 7 H Kato, Y Ito, H Kashiwagi, Y Morikawa, K Akuta, N Nishiura, S Honda, K Kokame, T Miyata, Y Kanakura, and Y Tomiyama: Complete failure of integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 activation in kinetic assay associates with severe bleeding problems in a patient with kindlin-3 deficiency. The 26th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany, July 8-13, 2017.
- 8 Koichi Kokame: Platelet aggregation balanced by von Willebrand factor (VWF) and ADAMTS13. ACCDiS Workshop, Santiago, Chile, September 25, 2017.
- 9 根木玲子, 伊田和史, 光黒真菜, 岡本章, 小亀浩市, 宮田敏行: 稀な部位で静脈血栓症を発症した発端者を契機に遺伝子解析を行った先天性アンチトロンビン欠乏症タイプI家系の検討. 日本人類遺伝学会第62回大会, 神戸, 2017年11月15-18日.

- 10 伊田和史, 根木玲子, 光黒真菜, 岡本章, 辻明宏, 小亀浩市, 宮田敏行: 静脈血栓症の再発を認めたプロテインS欠乏症患者におけるPROS1 遺伝子解析. 日本人類遺伝学会第62回大会, 神戸, 2017年11月15-18日.
- 11 三浦瑞樹、安藤猷児、松本雅則、小亀浩市、堀内久徳: Aortic Stenosis and Acquired von Willebrand Syndrome: Insights from the AVeC Study. 第82回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2018年3月24日
- 12 江森啓悟, 井上博人, 田中寛士, 久永 宏, 国武泰史, 於保和彦, 豊永 純, 鶴田 修, 鳥村拓司. 内科的治療が奏効した小腸静脈瘤破裂の2例. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 2017/05 大阪市
- 13 吉岡慎一郎, 竹田津英稔, 光山慶一, 森 敦, 福永秀平, 山内亨介, 山崎 博, 桑木光太郎, 柳忠宏, 河野弘志, 鶴田 修, 鳥村拓司. 当院における小児大腸内視鏡検査の現状-前処置や鎮静における実際と工夫. 第93回日本消化器内視鏡学会総会. 2017/05大阪市
- 14 江森啓悟, 井上博人, 久永 宏, 國武泰史, 春田 剛, 於保和彦, 豊永 純, 鶴田 修, 鳥村拓司. 出血性小腸静脈瘤の2例. 第24回日本門脈圧亢進症学会総会. 2017/09東京
- 15 國武泰史, 江森啓悟, 久永 宏, 井上博人, 於保和彦, 豊永 純, 鳥村拓司. Budd-Chiari症候群の経過観察中に小腸静脈瘤破裂を来した1例. 第24回日本門脈圧亢進症学会総会. 2017/09東京
- 16 國武泰史, 江森啓悟, 井上博人, 春田 剛, 久永 宏, 中根智幸, 於保和彦, 豊永 純, 鶴田 修, 鳥村拓司. 当院高度救命救急センターにおける静脈瘤出血症例に対する成績と治療方針. 25th JDDW (第94回日本消化器内視鏡学会大会). 2017/10福岡市

#### H. 知財登録

なし