

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告書

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）

体内で過度の高ず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もしばしばである。本 AVeC（The acquired von Willebrand syndrome co existing with cardiovascular diseases Study）研究では肥大型心筋症や肺高血圧症等の循環器難病や、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。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、2017 年 7 月の国際血栓止血学会シンポジウムで発表した。平成 30 年 3 月 20 日までに 613 例・2,431 検体が登録された。300 例以上の症例登録があった大動脈弁狭窄症に関しては、予備解析を行い、2018 年 3 月の日本循環器学会学術集会で発表した。補助人工症例については、本研究開始以前の症例とともに、解析し、論文発表した。今後、さらに、症例登録を追加し、当初の目的を達成する計画である。

(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 |
| 羽生 道弥(平成28年度) | 小倉記念病院 | 主任部長 |
| 坂口 元一(平成29年度) | 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 | 准教授 |

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

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。

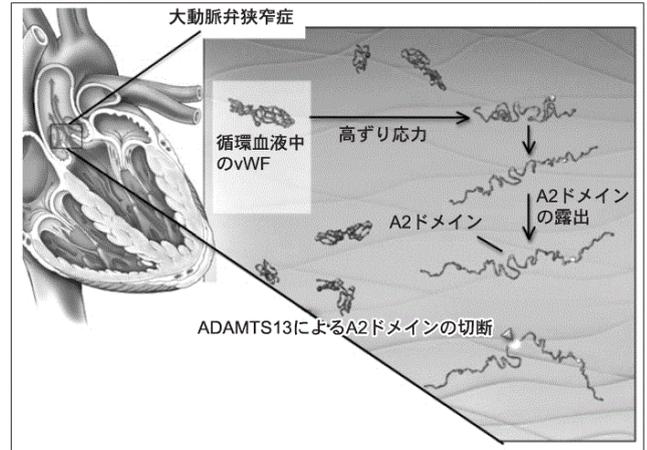
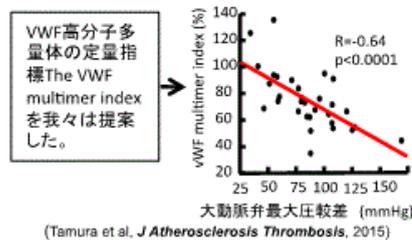


図1 大動脈弁狭窄症に伴う後天性フォンウィルブランド病形成の概念図
速い流速下にvWFのA2ドメインが露出し、そこをADAMTS13が切断する。
(Loscalzo J, NEJM 367 : 1954-1956, 2012 より改変)

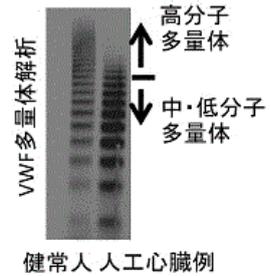
図2. VWF高分子多量体の定量指標VWF multimer indexを考案し、それを用いて重症大動脈弁狭窄症に合併する後天性フォンウィルブランド症候群 (AVWS) を評価した。(健康人を100%とて、患者の高分子量VWFの値を表している)。

ほとんどの重症大動脈弁狭窄症は血液学的にはAVWSを来していた(31例の解析)。



(Tamura et al, J Atherosclerosis Thombosis, 2015)

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。なお、最近、カテーテル型補助人工心臓IMPELLAが我が国でも認可された。そのポンプ内での非常に高度のずり応力のため高度のAVWS発症が危惧される。そのため、平成29年度には、この症例を追加した。

- 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 (本年度より、IMPELLA治療症例50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。平成29年度は、前年度より進めていた、シスメックス社との共同研究契約を締結した。それによって、東北大検査部において、VWF活性/VWF抗原量を自動計測可能となった。
- (3) VWF多量体解析: VWF多量体解析は登録時に実施する。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)を基に定量法をほぼ確立した。2017年度には、さらに改良を加え、完成させた。その方法を今後、論文として発表する計画である。
- (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。なお論文化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。平成28年度ほぼ完成したが、実行する段になりいくつかの問題点が出た。平成29年度にはそれらを修正し、現在は、登録症例の解析に取りかかっている。平成28年度の報告書の記載を再掲しつつ、平成29年の改良を加え、現在、以下のように解析している。

(1) アガロース濃度は1.0%を用いる。

- (2) 1次抗体はDAKO社製ポリクローナル抗体に統一。
- (3) 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。
- (4) 標準血清をシーメンス社製標準血漿と定めた。
- (5) 解析時には解析対象血漿の可能な限り横のレーンに流す。少なくとも、1つのゲルには3レーンの標準血漿を症例の血漿とともに解析する。

< 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（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、2016年よ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、国際機械的補助循環学会の国際共同研究費を獲得した。2017年には米国症例の血漿が送付され、東北大加齢研にて解析を行った。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した。

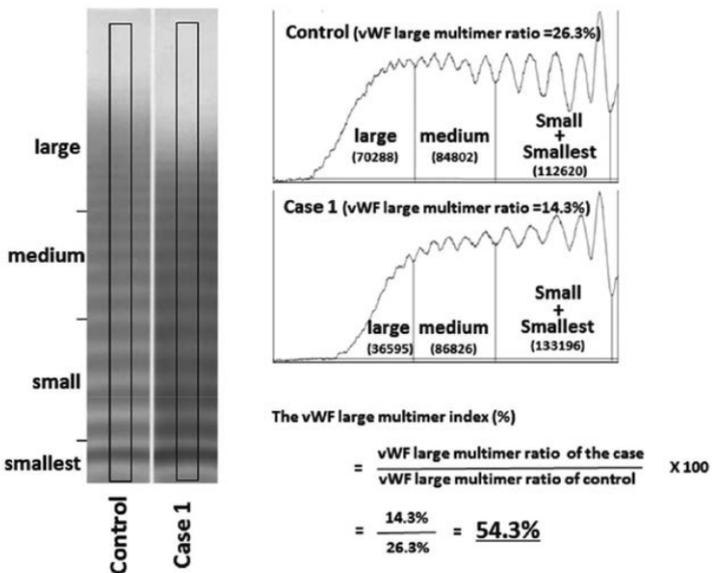


図4 vWF多量体解析とvWF高分子多量体の定量化 (Tamura et al, J Atheroscler Thromb, 2015)

2. 循環器分野の症例登録：

参加診療施設より平成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。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（表参照）。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。300例以上の症例登録があった大動脈弁狭窄症に関しては、予備解析を行い、2018年3月の日本循環器学会学術集会で発表した。今後、さらに詳細を詰め、論文課する計画である。他の循環器疾患については、本研究を継続し、症例登録を蓄積して、当初の計画を完遂する計画である。

3. 消化器分野の症例登録：

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）と平成29年度に変更した。若干の登録を見たが（表参照）、解析可能なほどには蓄積できておらず、今後さらに症例を蓄積する計画である。

| 2018.3.20現在 | | |
|---------------------|---------------|-----------------|
| 疾患別 ※併発例を含む | 症例数(例) | 試料数(個) |
| 大動脈弁狭窄症(AS) | 387 | 1,728 |
| 僧帽弁閉鎖不全症(MR) | 68 | 234 |
| 肥大型閉塞性心筋症(HOCM) | 10 | 26 |
| 肺高血圧症(PH) | 38 | 65 |
| 急性肺塞栓症(APE) | 2 | 4 |
| 機械的補助循環装着症例 | 5 | 9 |
| 先天性心疾患 | 25 | 104 |
| 大動脈弁閉鎖不全症(AR) | 16 | 57 |
| 弁置換後弁周囲逆流症例 | 6 | 6 |
| 肺移植症例 | 7 | 54 |
| 末梢動脈疾患 | 38 | 119 |
| 大動脈疾患 | 6 | 18 |
| 下部消化管出血確定診断例 | 3 | 5 |
| 下部消化管出血疑い例 | 2 | 2 |
| (表)疾患別 症例登録数 | 合計 613 | 合計 2,431 |

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。そのため、平成29年度よりは、補助人工心臓症例についてはLVAD-AVWS Studyに登録している。本AVEC研究に登録されていた症例と、本研究開始以前の症例とともに解析し、論文発表した（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)）。LVAD装着41症例の全例に、大動脈弁狭窄症と比べても相当に高度のAVWSを認め、約30%の発生した消化管出血は、非常に低いVWF高分子多量体INDEXを持つ高度なAVWS症例に頻発していた。なお、最近、カテーテル型補助人工心臓IMPELLAが我が国でも認可された。そのポンプ内での非常に高度のずり応力のため高度のAVWS発症が危惧される。そのため、平成29年度には、この症例を追加した。今後、IMPELLA症例も解析していく。

5. 診療ガイドライン：平成29年度、日本血栓止血学会では、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った。われわれは、このガイドラインでも、循環器疾患にとまなう後天性フォンウィルブランド病に関して1章設ける。作成にあたり、本件級よりすこしでも、日本人を対象としたエビデンスを供給したいと考えている。

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。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。2017年度には、適宜内容を充実させた。

D. 考察

平成29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。

AVWSの標準的診断法であるVWF多量体解析は多くの場合、VWF多量体解析は定量化されることなく評価されてきた。疾患の重症度分類には定量的な評価が必要である。そこで我々が提案しているのが上述の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。本研究では、解析に用いるアガロース濃度を1%とし、DAKO社製の一次抗体を用い、コントロール血漿として、シーメンス社製スタンダード血漿を用いることなど、細部に至るまで、解析施設間で同様の結果を得られるようにVWF多量体解析を標準化・定量化した。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。

本指標（INDEX）について、2016年には国際機械的補助循環学会で発表した。そこで、高く評価したペンシルベニア大心臓外科のグループと共同研究を開始することとなった。そして、2017年には国際血栓止血学会のシンポジウムで発表し、世界に向けて提案した。近々に論文として発表し、世界標準となるよう解析を進めたい。また、VWF活性/VWF抗原量比は、遺伝性フォンウィルブランド病の診断に際して参考値として用いられる。VWF多量体解析は煩雑であるが、VWF活性/VWF抗原量比は機械で自動計測が可能であり、この指標でAVWSの診断ができれば非常に有益である。現状ではVWF高分子多量体INDEXとの相関等に関して問題があるが、改良を行い、AVWSの診断法に構築したい。

これまでに多くの症例が登録されたが、大動脈弁狭窄症は300例以上集積し、解析を開始することができた。大動脈弁狭窄症に関する予備解析のデータを、研究グループを代表して、分担研究施設である小倉記念病院から、三浦瑞樹氏に2018年3月に行われた日本循環器学会学術集会で発表していただいた。結果は大動脈弁狭窄症の重症度とVWF高分子多量体INDEXが良好に逆相関すること、出血例のINDEXが低かったことなどを報告した。今後は解析

を完成させ、論文発表する計画である。

補助人工心臓 LVADに関しては、登録された20例を供出し、計41例の解析を進め、論文化できた。約30%に発生していた消化管出血は、VWF高分子多量体INDEX40%以下の高度のAVWS合併例に頻発していた(業績論文1)。本INDEXはLVADに合併する消化管出血の予測因子となる可能性がある。今後、LVAD-AVWS研究にて症例を積み重ね、多数症例でもこのことが正しいか検証する計画である。もし、本INDEXがLVADに合併する消化管出血の予測因子となるのであれば、高度のAVWS、すなわち低いINDEXの症例には、併用する抗血栓療法の強度を減弱すべきかもしれない。LVADに関しては、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 の治療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、我が国の実臨床でも使用されるようになった。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。

登録症例数がいまだ解析可能な域に達していない疾患には、今後さらに症例を進め、当初の計画を完遂する計画である。2017年には、日本血栓止血学会でガイドラインを作成することとなり、循環器疾患に伴うAVWSに関しても1つしよ設けることとなった。本研究結果によって、本疾患の実態を明らかにし、また、重症度分類を構築し、日本人のデータとして、そのガイドライン作成に貢献したいと考えている。また、本研究には、いくつかの循環器難病が含まれるが、研究結果が出た疾患より、それぞれの研究班と連携を計り、それぞれの診療ガイドラインに反映させていただければと考えている。

E. 結論

平成29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。研究計画を完遂するため、本研究を継続する。

F. 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 (2018) ADAMTS13 retards progression of diabetic nephropathy by inhibiting intrarenal thrombosis in mice 臨床検査 62(3), 256-261, 2018.
- (3) 田村俊寛(2017) 後天性フォンウィルブラント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.
- (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) 舩越康智, 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, Hirotooshi 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.
- (21) 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. 56, 2431-2433
- (22) 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
- (23) 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. 15, 538-548.
- (24) K. Kokame (2016) Subsequent Response of VWF and ADAMTS13 to Aortic Valve Replacement. J. Atheroscler. Thromb. 23, 1141-1143
- (25) 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.
- (26) 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
- (27) 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
- (28) 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
- (29) 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
- (30) 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
- (31) Ichikawa S, Sasaki K, Takahashi T, Hayakawa M, Matsumoto M, Harigae H. (2016) Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with Klebsiella pneumonia in the background of alcoholic liver cirrhosis. Case Reports in Internal Medicine 3, 30-35
- (32) 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

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ド病第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 α IIb β 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、安藤献児、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

G. 知財登録：なし