

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）

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

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀内 久徳

平成 30（2018）年 5 月

## 目 次

I. 総括研究報告	
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	1
堀内 久徳	
II. 分担研究報告	
1. VWF多量体解析の標準化・解析	11
小亀 浩市	
2. VWF多量体解析の標準化・解析、ADAMTS13活性測定	16
松本 雅則	
3. 補助人工心臓における後天性フォンウィルブランド研究の新たな展開	19
齋木 佳克	
4. 循環器疾患症例の登録	21
下川 宏明	
5. 循環器疾患症例の登録	22
木村 剛	
6. 循環器疾患症例の登録	24
安田 聡	
7. 循環器疾患症例の登録	25
中川 義久	
8. 循環器疾患症例の登録	26
山中 一朗	
9. 循環器疾患症例の登録	27
土井 拓	
10. 循環器疾患症例の登録	28
安藤 献児	
11. 循環器疾患症例の登録	29
坂口 元一	
12. 循環器疾患症例の登録	30
福本 義弘	
13. 循環器疾患症例の登録	31
海北 幸一	
14. 消化器疾患症例の登録検討	32
仲瀬 裕志	
15. 消化器疾患症例の登録検討	35
下瀬川 徹	
16. 消化器疾患症例の登録検討	36
松浦 稔	
17. 消化器疾患症例の登録検討	38
大花 正也	

別紙2

18. 消化器疾患症例の登録検討	39
鳥村 拓司	
19. 統計解析法の検討	42
山口 拓洋	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	43

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。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。

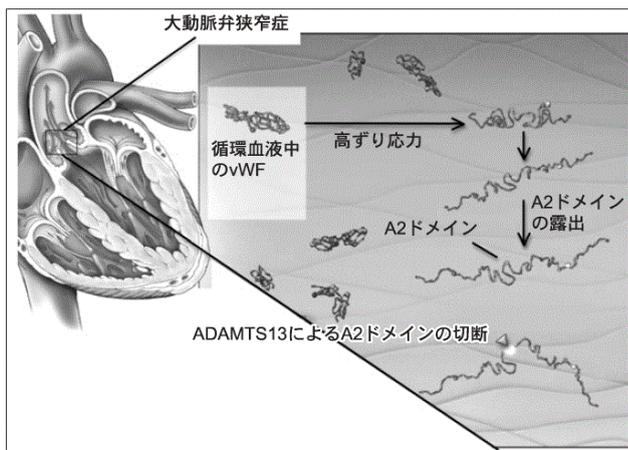


図1 大動脈弁狭窄症に伴う後天性フォンウィルブランド病形成の概念図  
速い流速下にvWFのA2ドメインが露出し、そこをADAMTS13が切断する。  
(Loscalzo J, NEJM 367 : 1954-1956, 2012より改変)

## 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. 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  $\alpha$ 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

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

VWFマルチマー解析の標準化とADAMTS13活性測定

研究分担者	松本雅則	奈良県立医科大学	輸血部	教授
研究協力者	早川正樹	奈良県立医科大学	輸血部	助教
	酒井和哉	奈良県立医科大学	輸血部	診療助教

**研究要旨**

von Willebrand因子 (VWF) は、ずり応力依存的にADAMTS13により分解され、様々な分子量で血液中に存在する。VWFは分子量が大きいほど血小板血栓形成能が強く、高分子量VWFマルチマーの欠損は2型のvon Willebrand病 (VWD) として出血傾向を示す。最近、大動脈弁狭窄症 (AS) に合併する消化管出血 (Heyde症候群) の原因が、大動脈弁狭窄部での高いずり応力によりVWFがADAMTS13により過剰に切断される後天性von Willebrand症候群 (AVWS) であることが報告された。AS以外の様々な循環器疾患や、機械的補助循環等でもAVWS合併例が発見されているが、現状では体系的な解析の報告はなく、それぞれの疾患でAVWSや出血傾向を来す頻度すら明らかになっていない。

そこで我々はAVeC studyにおいて、様々な循環器疾患に伴うAVWSの病態解析を多施設共同研究で実施し、症例の登録及び検体の収集をすでに開始している。まず、診断の中心となるVWFマルチマー解析の検査を担当する3施設の標準化を実施し、ほぼ完成した。また、これらの検体のADAMTS13活性の測定は全て奈良医大が実施する予定で、168検体の解析では70.9±21.6%とやや低めの結果であった。

このようにAVeC studyで実施する検査は、準備が整ったので、次年度以降本格的な検査を行い、病態解析を進めて、日本の循環器疾患に伴うAVWSの実体解明を行う予定である。

**A. 研究の目的**

止血因子であるvon Willebrand因子 (VWF) は、主として血管内皮細胞で産生され、ずり応力依存的にADAMTS13により分解され、様々な分子量で血液中に存在するが、最大で2,000万ダルトンの巨大分子である。VWFの先天的欠損や機能異常は、出血性疾患であるvon Willebrand病 (VWD) となる。VWFは分子量が大きいほど血小板血栓形成能が強く、VWFの高分子量マルチマーの欠損は2型VWDとして出血傾向を示す。

最近、大動脈弁狭窄症 (AS) に合併する消化管出血 (Heyde症候群) の原因が、大動脈弁狭窄部での高いずり応力によりVWFが過剰に切断される後天性von Willebrand症候群 (AVWS) であることが報告された。このAVWSは2A型VWDと同様の病態であるが、未だ我が国の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性肺高血圧症、(閉塞性) 肥大型心筋症等の難病や、重症の拡張型心筋症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等でもAVWS合併例が発見されている。このように種々の循環器疾患で驚くほど高頻度に出血素因が出現しているが、現状では体系的な解析の報告はなく、それぞれの疾患でAVWSや出血傾向を来す頻度すら明らかになっていない。

ADAMTS13による過剰切断によるAVWSの診断は、VWFマルチマー解析が中心となる。この解析は、巨大分子のwestern blotであり、高度な技術を要する。本年度我々は、解析施設のVWFマルチマー解析において標準化した結果を得るために検査条件を検討し、AVeC studyで集積した検体でADAMTS13活性の測定を開始した。

**B. 研究方法**

AVeC study は、事務局を東北大加齢学研究所基礎加齢研究分野 (堀内久徳教授) に置き、解析施設3施設 (東北大、奈良医大、国立循環器病研究センター：国循) と9つの医療施設が参加している。症例登録や検体採取はすでに開始されているが、AS症例が最も多く、2018年3月現在で387症例1728検体を集積し、解析を始めている。その他の疾患では僧帽弁狭窄症が68症例、234検体、肺高血圧症38症例65検体、先天性心疾患25症例、104検体などである。それ以外にも機械的補助循環に発生するAVWSも対象としているが、補助人工心臓 (LVAD) 研究は、東北大学心臓血管外科 齊木佳克先生がAMED研究費を取得され、LVAD-AVWS研究班として発展した。AVeC study と協調しながら症例の登録を進めている。

奈良医大のVWFマルチマー解析では、1.2%アガロ

ースゲル(グリセロール入)を用いて電気泳動を行い、タンク式のブロッキング装置を用いて、ニトロセルロース膜に転写した。検体の泳動は、標準血漿(NP:シーメンス社製)を同じゲル内で実施した。その結果を densitometry で解析したが、一番低分子のバンドを1番とし、11番目以降を高分子量マルチマーと定義した。患者血漿の高分子量VWFマルチマー領域の面積を標準血漿の高分子量マルチマー面積で除した値を高分子量VWFマルチマーindexとした。

ADAMTS13活性は、Katoら(Transfusion, 2005)によって報告されたELISAを用いた。この方法は、ADAMTS13によってVWFが切断された場合の断端である1605番目のチロシンを特異的に認識するモノクローナル抗体を利用している。

なお、解析した検体の臨床症状は、現在のところ我々には開示されていない。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、奈良医大をはじめ参加施設の倫理委員会の許可を受けて実施した。

### C. 研究成果

2018年3月末までに奈良医大で解析した102検体の高分子量VWFマルチマーindexは $67.7 \pm 24.9\%$  (mean $\pm$ SD)であった。健常人では100%となると考えられるので、今回解析した症例はかなり低いと考えられ、高分子量マルチマーの欠損が予想された。この結果を他の2つの解析施設の結果と比較すると、国循とは $r=0.68$ 、東北大学とは $r=0.59$ であり高い相関を認めた。ただ、国循と東北大との相関は、 $r=0.85$ と非常に高い結果であった。

ADAMTS13活性は168検体で測定し、 $70.9 \pm 21.6\%$ であった。健常人のADAMTS13活性は50-150%と考えられており、やや低いと考えられる。特にADAMTS13活性が50%未満の検体が23/168(13.7%)もあり、今後活性が低い検体はどのような症例であるのか確認する必要がある。

### D. 考察

VWFマルチマー解析は、実施する3施設において、ほぼ標準化できたと考えられる。ただし、奈良医大のVWFマルチマー解析の方法は、他の2施設と全く異なるため、高分子量VWFマルチマーindexの比較では他の2施設と奈良医大の相関係数はやや低かった。散布図で確認すると低いものは低く、高いものは高く一致しているが、今後AVWSの診断基準を決定するときに、このindexのばらつきが問題となる可能性がある。診断基準の境界領域の数値が出た場合は、複数の施設で解析して比較するなどの工夫が必要であるかもしれない。

ADAMTS13活性は、健常人と比較するとやや低い傾向が認められた。50%未満の検体も約10%あり、最低値は30.5%であった。奈良医大で検討した重症ASの手術前のADAMTS13活性は中央値50.5%で、手術後3週間まではさらに低下していた。AVeC studyに登録される症例は、高齢であり、重症AS症例が多いと考えられるため、妥当なADAMTS13活性のレベルかもしれない。今後ADAMTS13活性測定を継続し、解析を重ねていきたい。

### E. 結論

VWFマルチマー解析は、ほぼ標準化できた。ADAMTS13活性は今後も測定を継続するが、やや低い傾向が認められた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

論文発表

1. 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
2. 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
3. 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

学会発表

1. 久保政之, 酒井和哉, 早川正樹, 松本雅則, 八木秀男. 本態性血小板症におけるフォンウィルブランド因子マルチマー解析の重要性について. 第39回日本血栓止血学会学術

#### 別紙 4

集会, 名古屋国際会議場、2017 年 6 月 10 日

2. Horiuchi H, Matsumoto M, Kokame K. 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, July 8th, 2017.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

フォンウィルブランド因子マルチマー解析法の標準化

研究分担者 小亀浩市 (国立循環器病研究センター・分子病態部・部長)  
研究協力者 樋口由佳 (国立循環器病研究センター・分子病態部・上級研究員)

研究要旨: ある種の循環器難病や大動脈弁狭窄症、補助人工心臓装着等では、血液に過度の高ずり応力がかかり、血漿タンパク質であるフォンウィルブランド因子 (VWF) の分解が亢進する。そのため、後天性フォンウィルブランド症候群 (aVWS) と呼ばれる出血性疾患を合併することがある。これを正確に診断するには、VWF のマルチマー解析が必須である。VWF マルチマー解析では、超巨大分子を解析するための高度な技術が要求されるため、実施可能な施設は限られ、さらに各施設独自の方法で行われる。本研究では、標準化を進めた VWF マルチマー解析方法から得られたデータを 3 施設で比較し、そのマルチマー状態の反映具合や解析精度を精査した。この検討は、aVWS の重症度を見極める目的に適した解析方法の開発に大いに貢献できると期待される。

A. 研究目的

ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓性肺高血圧症等の循環器難病や大動脈弁狭窄症、補助人工心臓装着等では、血液に過度の高ずり応力がかかる。そのため、止血に必要な血漿タンパク質であるフォンウィルブランド因子 (von Willebrand factor; VWF) の分解が亢進し、出血性疾患を合併することがある。この病態を診断するには、VWF の解析が必須である。

VWF の生合成においては、約 250kDa の VWF モノマー (1 本のポリペプチド鎖) が小胞体でダイマー (二量体、約 500kDa) となり、さらにゴルジ体で数十個が連結したマルチマー (多量体、<20000kDa) となる。血中に分泌されたのち、血漿プロテアーゼ ADAMTS13 で切断され、様々なサイズの VWF マルチマー (500~15000kDa) として血中を循環する。

VWF マルチマーのサイズが大きいほど、血小板凝集能は高い。ADAMTS13 活性の著減によって超高分子量マルチマーが蓄積すると、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) と呼ばれる血栓性疾患につながる。これと対照的に、高分子量マルチマーが不足すると、フォンウィルブランド病 (von Willebrand disease; VWD) あるいはフォンウィルブランド症候群 (von Willebrand syndrome; VWS) と呼ばれる出血性疾患につながる。

VWF マルチマーは、その構造的特性上、物

理的力 (引張力) を受けることで伸展し、ADAMTS13 による切断効率が上昇する。ある種の循環器難病や大動脈弁狭窄症、補助人工心臓装着等では、VWF マルチマーは引張力を受ける。そのため、ADAMTS13 による切断が異常に亢進し、高分子量マルチマーが不足する。このような病態を後天性 VWS (acquired VWS; aVWS) と呼ぶ。

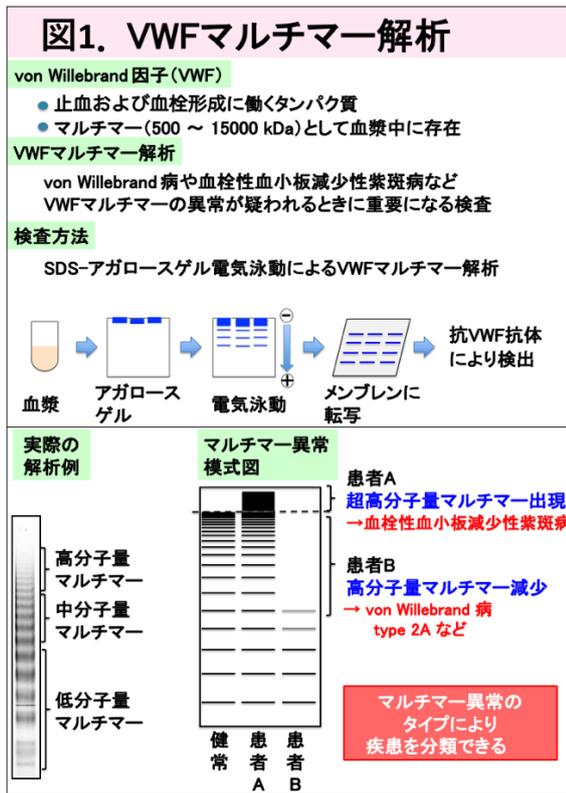
aVWS を正確に診断するには、VWF マルチマーの状態を調べる必要がある。しかし、500~15000kDa におよぶ巨大分子を解析することは、一般のタンパク質化学的手法になく、特殊な技術を要する。そのため、施行可能な研究室は限られている。また、それぞれの研究室で独自の方法で行われてきており、共通の指標でデータを解釈することが難しい。そこで本研究では、3 施設で VWF マルチマーの解析方法および定量法を標準化することを目的とした。

B. 研究方法

VWF マルチマー解析の標準化

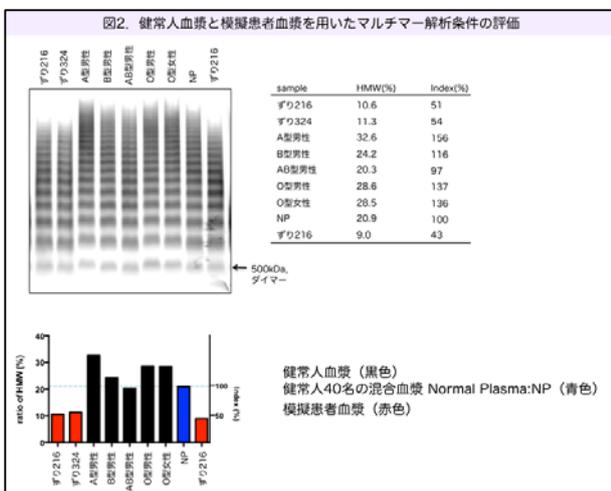
基礎解析を担当する 3 施設 (東北大学、奈良県立医科大学、国立循環器病研究センター) が会合し、マルチマー解析の解析条件について討議した (図 1)。

これら 3 施設には従来からマルチマー解析の実施実績はあったが、その方法には異なる点が多かった。そこで、解析方法を標準化



するために、まず大まかな解析条件を揃え、同一のサンプルを解析した結果を比較検討しつつ、さらに標準化を進めていった。主な内容は、アガロース組成、アガロース濃度、バッファ組成、電気泳動装置、泳動条件、転写条件などであった。また、得られた泳動結果の解析方法についても、デンストメトリーでのバンドの定義の差異(例えば、どのバンドをVWFマルチマーのダイマーと見なすか、その指標に何をを用いるか)等について検討した。

マルチマー解析結果の数値化(定量化)にあたっては、東北大学堀内教授が提唱しているVWF高分子マルチマーindex (Tamura et

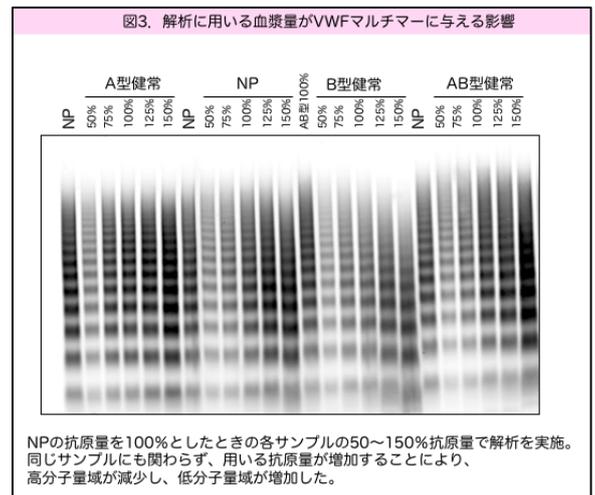


al, J Atheroscler Thromb, 22, 1115-23, 2015) を用いることとした。

標準化した方法を用いて、1) 健常人の血漿、2) 40名の健常人の血漿を混合した標準血漿、3) 人工的なずり応力負荷でVWFマルチマーを切断して高分子量を欠失させた血漿(模擬aVWS患者血漿)で解析し、数値化を試みた(図2)。その結果、健常人と模擬aVWS患者血漿は、どの施設においても分離よく区別されたことから、この方法でさらに次の検討へと進めた。

### マルチマー解析に用いる血漿量の影響

解析のための泳動に供する血漿の量について、VWF抗原量一定、あるいは血漿容量一定のどちらがより適しているかについて検討した。解析を進めるなかで、同じサンプルであっても、用いた血漿量が増加するにつれて高分子量が相対的に減弱していくことが明らかとなった(図3)。このことより、解析に用いる血漿量は解析結果に大きな影響を与えるファクターであり、まずはVWF抗原量一定または血漿容量一定の両方法で解析を実施し、どちらがaVWSの発症リスクや重症度と強く関連するかを判断することとなった。

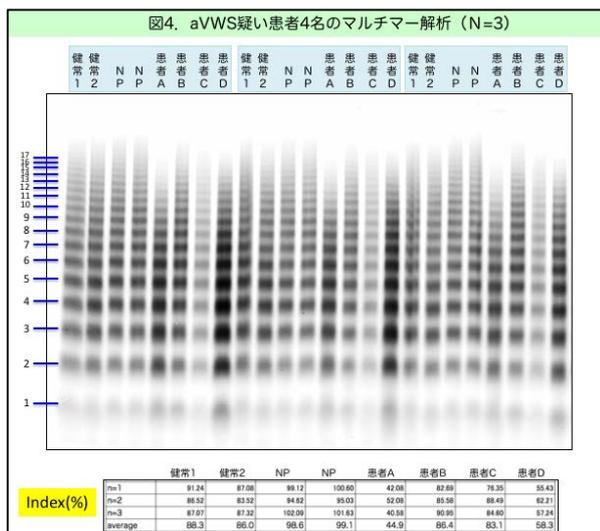


### C. 研究結果

得られたデータの一例を示す。aVWS疑いの患者血漿を用いて、これまでに標準化した方法にて解析をおこなった。まず血漿容量一定での解析をおこなった。その結果、標準血漿に比べて、再現性良く高分子量域の減弱化

を検出し、VWF 高分子マルチマーindex の値も標準血漿に比べて低い数値を示した (図 4)。この結果より、患者間でも VWF 高分子マルチマーindex の値に開きがあることも判明した。aVWS 重症度と関連する可能性があることから、今後の検討課題となった。現在は、大動脈弁狭窄症の患者約 300 名の術前術後等の約 1000 検体について、順次、3 施設での解析を進めているところである。

#### D. 考察



今回、標準化を進めた VWF マルチマー解析方法から得られたデータを 3 施設で比較し、その精度や効果について検討した。また、用いる血漿量が VWF 高分子マルチマーindex に与える影響や、抗原量と血漿容量のどちらが aVWS の重症度を見極める本研究の目的に適した方法かなど、昨年度よりさらに踏み込んだ検討をおこなった。

#### E. 結論

VWF マルチマーの解析法の 3 施設による共同検討を行い、方法の標準化、特に血漿量がマルチマーに与える影響について精査し、重症度の判定に適した解析方法について検討できた。臨床検体を用いた病態解析もすでに開始し、今後も継続して進める予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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)

Natalia Torrealba, Mario Navarro-Marquez, Valeria Garrido, Zully Pedrozo, Diego Romero, Yuka Eura, Elisa Villalobos, Juan Carlos Roa, Mario Chiong, Koichi Kokame, and Sergio Lavandero: Herpud1 negatively regulates pathological cardiac hypertrophy by inducing IP3 receptor degradation. *Sci. Rep.* 7 (1), 13402 (2017)

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)

Mario Navarro-Marquez, Natalia Torrealba, Rodrigo Troncoso, Cesar Vasquez-Trincado, Marcelo Rodriguez, Pablo E Morales, Elisa Villalobos, Yuka Eura, Lorena Garcia, Mario Chiong, Amira Klip, Enrique Jaimovich, Koichi Kokame, and Sergio Lavandero: Herpud1 impacts insulin-dependent glucose uptake in skeletal muscle cells by controlling the Ca<sup>2+</sup>-calcineurin-Akt axis. *Biochim. Biophys. Acta* 1864 (5 Pt A), 1653-1662 (2018)

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.

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)

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)

## 2. 学会発表

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.

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.

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.

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: 活性化プロテイン C (APC) の臨床的用量が実験的脳梗塞の進展を抑制する. 第 40 回日本神経科学大会, 千葉, 2017 年 7 月 20-23 日.

菅原有佳, 加藤秀樹, 藤澤まどか, 吉田瑤子, 内田裕美子, 小亀浩市, 宮田敏行, 秋岡祐子, 三浦健一郎, 服部元史, 南学正臣: 全ゲノム解析により CFHR 領域の新規融合遺伝子を認めた C3 腎症例. 第 54 回日本補体

学会学術集会, 福島, 2017 年 9 月 1-2 日.

Koichi Kokame: Platelet aggregation balanced by von Willebrand factor (VWF) and ADAMTS13. ACCDiS Workshop, Santiago, Chile, September 25, 2017.

Koichi Kokame and Yuka Eura: Genetic, biochemical, and physiological approach to understanding the function of Herp and Derlin family proteins in ER-associated degradation machinery. XL Annual Meeting of Chilean BMB Society, Puerto Varas, Chile September 26-29, 2017.

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: 活性化プロテイン C (APC) の急性期投与がマウス脳梗塞の進展を抑制する. 日本脳神経外科学会第 76 回学術総会, 名古屋, 2017 年 10 月 12-14 日.

K. Yamato, Y. Nakajo, H. Yamamoto-Imoto, K. Kokame, T. Miyata, H. Kataoka, J.C. Takahashi, and H. Yanamoto: A clinically relevant dose of activated protein C (APC) suppresses the development of experimental cerebral infarction. Neuroscience 2017, Washington, DC, USA, November 11-15, 2017.

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: 活性化プロテイン C (APC) の脳梗塞縮小効果とそのメカニズム: マウスを用いた検討. 第 60 回日本脳循環代謝学会学術集会, 大阪, 2017 年 11 月 3-4 日.

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.

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

別紙 4

日.

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: エダラボンとの比較における活  
性化プロテインC (APC)の脳保護効果の検討.  
第 43 回日本脳卒中学会学術集会, 福岡,  
2018 年 3 月 15-18 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 下川宏明 ・ 東北大学医学系研究科循環器内科学・教授

研究要旨：ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症等の循環器難病や大動脈弁狭窄症を有する患者では出血傾向を認めることがあるが、原因は不明であった。これらの病態では共通して体内で過度の高張り応力が生じており、止血必須因子である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)を合併している可能性が考えられる。しかし、疾患毎のaVWSおよびaVWSが原因となる出血頻度は不明であり、そのため適切な治療がしばしば選択されていない。そこで、上記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、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患症例を登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が平成28年度に開始された。今年度は、症例登録を行い、平成30年3月20日までに循環器系疾患を中心に613例・2,431検体が登録された。我々は平成29年度に大動脈弁狭窄症1例、肺高血圧症患者16名、僧帽弁閉鎖不全症患者2名の登録を行った。

A. 研究目的

種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。そして、出血性合併症について、患者ごとのカルテを参照しイベントの有無を追う。さらに疾患毎に横断的・縦断的に解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患症例の登録を担う。平成29年度は症例登録を行った。

(倫理面の配慮)

インフォームドコンセントを得て、研究を行った。さらにオプトアウトの機会を設けている。

C. 研究結果

我々の施設からは、大動脈弁狭窄症1例、肺高血圧症患者16名、僧帽弁閉鎖不全症患者2名の登録を行った。さらに血漿を東北大学加齢医学研究所に送付した。

D. 考察：

症例は順調の集積しており、順次解析を施行する。症例登録は順調に進んでいるが、未だ十分ではなく、さらに蓄積していかなければならない。

E. 結論

平成29年度は症例登録を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

特記すべきことなし

2. 学会発表

特記すべきことなし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

**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**

研究分担者 齋木佳克・東北大学・心臓血管外科学分野・教授

研究要旨：種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度と、それによって生じる出血性合併症の頻度を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立することを目的とした多施設共同研究に参画した。当該年度では、診断法を標準化し診断基準とする測定値の定量化を行うために循環器疾患症例のうち、当施設の特性を生かし、機械的補助循環を必要とした症例を中心とした登録を担当した。全体では、平成30年3月20日までに循環器系疾患を中心に613例・2431検体が登録されたが、当施設としては、機械的補助循環症例を41例・60検体の登録を行った。平成28年度より全国のLVAD医療を行っている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、本AVeC Studyと互いに協調しつつ、実施することとなり、平成29年7月より正式に症例登録を開始した。そのため、これまで当施設からAVeC studyへ主に登録していた植込型LVAD症例は、平成29年7月以降LVAD-AVWS Studyへと登録していくこととなった。なお、AVeC研究に登録されていたLVAD症例に関しては、AVeC研究開始以前の東北大学心臓血管外科の症例と合わせて解析を行い、その成果を論文発表した。

A. 研究目的

種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド因子多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。そして、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患症例の登録を担う。平成29年度は症例登録として、機械的補助循環症例を41例・60検体登録した。

C. 研究結果

我々の施設からは、機械的補助循環症例を41例・60検体の登録を行い、血漿を東北大学加齢医学研究所に送付した。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。LVAD-AVWS Studyは、平成29年7月より正式に症

例登録を開始した。そのため、これまで当施設からAVeC studyへ主に登録していた植込型LVAD症例は、平成29年7月以降LVAD-AVWS Studyに登録していくこととなった。なお、AVeC studyで登録されていたLVAD症例に関しては、AVeC study開始以前の東北大学心臓血管外科の症例と合わせて解析を行い、その成果を論文発表した。

D. 考察：

植込型LVAD症例に関しては、AVeC studyから発展する形で、LVAD-AVWS Studyに引き継がれた。

E. 結論

平成29年度は症例登録として、機械的補助循環症例を41例・60検体登録した。植込型LVAD症例の登録は、平成29年7月以降、LVAD-AVWS Studyに引き継がれることとなったが、これまでにAVeC studyで登録したLVAD症例に関しては、AVeC study開始以前の東北大学心臓血管外科の症例と合わせて解析を行い、その成果を論文発表した。

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 学会発表

1. 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
2. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 下瀬川徹・東北大学・消化器内科講座・教授

研究要旨

ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症等の循環器難病や大動脈弁狭窄症、また末期心不全の治療に用いられる人工心臓等、体内で過度の高張り応力が生じる病態には、止血必須因子である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)を合併することがある。しかしながら、疾患毎のaVWSおよびaVWSが原因となる出血頻度は不明であり、診療現場では本合併病態はほとんど認識されておらず、そのため適切な治療がしばしば選択されていない。そこで、上記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、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患症例を登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が開始された。我々は原因不明の小腸出血症症例1例の登録を行った。

A. 研究目的

種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。そして、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患を合併した消化器症例、主に小腸出血症例の登録を担う。

C. 研究結果

昨年度より解析法の標準化・定量化の確立、循環器系症例を中心に症例登録プロセスがされており、本年度は、1例の弁膜症を合併した原因不明小腸出血症を登録した。また、植

込型LVADに合併する小腸出血症例を複数経験したが、こちらは本年度より独立したLVAD-aVWS研究に登録を進めた。

D. 考察

循環器疾患に合併する小腸出血症例を登録した。今後も症例の登録を継続予定である。

E. 結論

消化管出血症例の登録が順調に進んだ。

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 山口 拓洋・東北大学大学院医学系研究科・医学統計学・教授

研究要旨：ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症等の循環器難病や大動脈弁狭窄症、また末期心不全の治療に用いられる人工心臓等、体内で過度の高張り応力が生じる病態には、止血必須因子である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)を合併することがある。しかし、疾患毎のaVWSおよびaVWSが原因となる出血頻度は不明であり、診療現場では本合併病態はほとんど認識されておらず、そのため適切な治療がしばしば選択されていない。そこで、上記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、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患症例を登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が平成28年度に開始された。今年度は、症例登録に費やされた。

A. 研究目的：種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

2. 学会発表  
なし。

B. 研究方法：種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。そして、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的解析を行う。本分担研究者は、統計解析を担う。  
(倫理面への配慮)  
ヘルシンキ宣言に則り施行する。

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

C. 研究結果：解析法の標準化、定量化はなされた。平成29年度は、症例登録を行い、解析は未施行である。

D. 考察：症例は順調の集積しており、順次解析を施行する。

E. 結論：平成29年度、統計的解析は未施行である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 木村剛・京都大学大学院医学研究科・循環器内科学講座・教授

研究要旨：重症大動脈弁狭窄症、ファロー四徴症、肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓性肺高血圧症等の循環器難病や、末期心不全の治療に用いられる埋め込み型人工心臓等、体内で過度の高張り応力が生じる病態には、止血必須因子である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)を合併することがある。しかし、疾患毎のaVWSおよびaVWSが原因となる出血頻度は不明であり、診療現場では本合併病態はほとんど認識されておらず、そのため適切な治療がしばしば選択されていない。そこで、上記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、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患症例を登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が平成28年度に開始された。平成29年度も症例登録を行い、我々はaVWS症14例の登録を行った。

#### A. 研究目的

大動脈弁狭窄症をはじめとした種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

#### B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。また、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的に解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患症例の登録を担う。

#### C. 研究結果

我々の施設からは、平成29年度 大動脈弁狭窄症に起因するaVWS症14例の登録を行い、血漿を東北大学加齢医学研究所に送付した。

#### D. 考察：

症例は順調に集積しており、順次解析を施行する。

#### E. 結論

平成29年度は重度大動脈弁狭窄症 14症例を行った。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

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).

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.

Prognostic Impact of Peak Aortic Jet Velocity in Conservatively Managed Patients With Severe Aortic

## 別紙 4

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).

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.

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.

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]

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

**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**

研究分担者 松浦 稔 (京都大学医学部附属病院内視鏡部・助教)

研究要旨

大動脈弁狭窄症、肥大型閉塞性心筋症、肺動脈性高血圧症などの循環器疾患や種々の循環補助装置(補助人工心臓、経皮的補助循環など)を用いる症例では、体内(あるいは機器)内で病的に速い血流(過度の高ずり応力)を生じるために止血必須因子である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)を合併することがある。しかし、疾患毎のaVWSおよびそれが原因となる出血頻度は不明であり、実際の診療現場ではその病態に対する認識はきわめて低い。そこで循環器疾患に合併するaVWSの診断基準及び重症度分類を確立することを目的に、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患および対照群として微小血管病変からの下部消化管出血例を前向きに登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が平成28年度に開始された。本年(H29年)度からは、小腸のみならず大腸の微小血管病変に由来する消化管出血症例も解析対象に加え、症例登録の促進を図った。しかしながら、本年度、当施設では登録基準を満たす下部消化管出血例はなく、今後も引き続き登録可能な下部消化管出血症例のスクリーニングを継続していく必要がある。

A. 研究目的

循環器疾患、慢性肝疾患や腎疾患では時に消化管血管異形成を認め、しばしば原因不明の消化管出血(Obscure gastrointestinal bleeding: OGIB)の原因となる。中でも大動脈弁狭窄症に合併する消化管出血はHyde症候群として知られ、その病態は大動脈弁狭窄によって引き起こされたフォンウィルブランド病(IIA型)の存在下に生じる消化管血管異形成部位からの出血である。一方、大動脈狭窄症以外にも、生体内で過度な速い血流(高ずり応力)を生じるさまざまな循環器疾患(肥大型閉塞性心筋症、肺高血圧症など)で後天性フォンウィルブランド病(IIA型)が生じることも報告されているが、疾患毎の合併頻度やそれが原因となる出血リスクについては不明である。そこで、種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立することを目的とする。  
(倫理面への配慮)

本研究は「GCPの遵守」およびヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則に準拠して臨床試験実施計画書を作成し、当院倫理委員会(IRB)の承認を得た(平成28年5月2日)。また臨床試験実施に際しては、研究対象者に本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からの自主的な同意(インフォームド・コンセント)を得た上で実施する。さらに症例毎に決められ

たコード番号により臨床情報や検査データを管理し、被験者の個人情報保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努める。

B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。また対照群として、下部消化管(小腸および大腸)出血例(微小血管病変からの下部消化管出血確定診断例、腫瘍性病変・炎症性腸疾患・感染性腸炎・薬剤性腸炎を除外された下部消化管出血例)を登録し、同様の解析を行う。さらに、出血性合併症について、疾患毎について横断的・縦断的な解析を行う。

C. 研究結果

本研究の分担研究者として私が担当したのは微小血管病変に由来する下部消化管出血症例の登録である。微小血管病変に由来する小腸出血例の頻度が必ずしも高くないことから、本年(H29年)度からは、小腸のみならず大腸の微小血管病変に由来する消化管出血例も解析対象に加え、症例登録の促進を図った。しかしながら、本年度に当施設で原因精査を行った下部消化管出血症例は計12例(小腸 4例、大腸 8例)あったが、腫瘍性疾患が2例、炎症性腸疾患が5例、憩室出血が4例、その他(原因不明) 1例であり、いずれも本研究の症例登録のエントリー基

#### 別紙 4

準を満たすものではなかった。

#### D. 考察

本研究での症例登録手順や解析方法の準備は完成し、循環器症例を中心に症例登録とその解析が進行している。本年度、当施設では本研究の登録基準を満たす下部消化管出血症例はなく、今後も引き続き、登録可能な症例のスクリーニングに努める。

#### E. 結論

本研究における対照群となる消化管出血症例の解析には、下部消化管出血例の幅広いスクリーニングと効率的な症例登録の推進が今後の課題と考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 安田聡 国立循環器病研究センター副院長

研究要旨：フォンウィルブランド病（IIA型）を来す可能性のある循環器疾患において、その頻度や重症度、および出血性合併症の出現様態、抗血栓薬の影響、侵襲的治療の効果を明らかにする。

A. 研究目的

大動脈弁狭窄症や人工弁周囲の弁逆流を有する患者では狭窄部や逆流部位での高度のずり応力が生じる可能性がありフォンウィルブランド因子の立体構造の変化が高分子マルチマーの欠損に関連し出血傾向を惹起する可能性が指摘されている。フォンウィルブランド病（IIA型）を来す可能性のある循環器疾患において、その頻度や重症度、および出血性合併症の出現様態、抗血栓薬の影響、侵襲的治療の効果を明らかにする。

B. 研究方法

重症大動脈弁狭窄症や人工弁周囲の弁逆流を有する患者に血液検査を実施。血液検体は東北大学加齢医学研究所に送付されウエスタンブロット方法を用いて高分子マルチマーの定量を行い評価する。

(倫理面への配慮) ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び試験実施計画書を遵守して実施している。文書による説明同意を行っている。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

C. 研究結果

現在までに30例の大動脈弁狭窄症、人工弁術後患者に対して血液検査を実施した。うち29例を東北大学へ試料送付済みである。うち診療上、緊急性を要した一例については高分子マルチマー迅速診断を行い、主治医チームに報告を行った。

D. 考察

高度のずり応力を生じる疾患として大動脈弁狭窄症に加え人工弁置換術後の弁周囲逆流が挙げられ当院では対象疾患に追加し検討を行っている。  
マルチマー解析については現在主幹施設で検討を行っている。

E. 結論

本年度は主に症例の登録を行った。マルチマー解析については現在主幹施設で検討を行っている。

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

分担施設では予定していない。

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 中川義久 天理よろづ相談所病院 副院長・循環器内科部長

研究要旨：ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症等の循環器難病や大動脈弁狭窄症、また末期心不全の治療に用いられる人工心臓等、体内で過度の高張り応力が生じる病態には、止血必須因子である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)を合併することがある。しかし、疾患毎のaVWSおよびaVWSが原因となる出血頻度は不明であり、診療現場では本合併病態はほとんど認識されておらず、そのため適切な治療がしばしば選択されていない。そこで、上記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、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患症例を登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が平成28年度に開始された。平成29年度には、一層の症例の収集・登録に務め、我々は5例の登録を行った。

A. 研究目的

種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。そして、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患症例の登録を担う。平成29年度は症例登録を行った。

C. 研究結果

我々の施設からは、大動脈弁狭窄症5例の登録を行い、血漿を東北大学加齢医学研究所に送付した。

D. 考察：

症例は今後積極的に集積をすすめ、順次解析を施行する。現時点では症例登録は、未だ十分ではなく、さらに蓄積していかなければな

らない。平成28年度は1例のみの症例登録であったが、平成29年度は5例に増加させることができた。

E. 結論

平成29年度は5症例の登録を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 田村俊寛(2018) 症例から学ぶ後天性 von Willebrand 病, 大動脈弁狭窄症に合併する後天性 von Willebrand 病 臨床検査 62(3), 256-261, 2018.

2. 学会発表

1. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 山中一朗 天理よろづ相談所病院 心臓血管外科 部長

研究要旨：ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓性肺高血圧症等の循環器難病や大動脈弁狭窄症、また末期心不全の治療に用いられる人工心臓等、体内で過度の高張り応力が生じる病態には、止血必須因子である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)を合併することがある。しかし、疾患毎のaVWSおよびaVWSが原因となる出血頻度は不明であり、診療現場では本合併病態はほとんど認識されておらず、そのため適切な治療がしばしば選択されていない。そこで、上記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、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患症例を登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が平成28年度に開始された。今年度は、症例登録を行い、平成30年3月20日までに循環器系疾患を中心に621例・2,436検体が登録された。我々も平成30年度より積極的に症例登録を行う予定である。平成30年度に詳細な解析がなされる計画である。

A. 研究目的

種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。そして、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的に解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患症例の登録を担う。平成29年度は症例登録を行った。

C. 研究結果

我々の施設からは、大動脈弁狭窄症1例の登録を行い、血漿を東北大学加齢医学研究所に送付した。

D. 考察：

症例は今後積極的に集積をすすめ、順次解析を施行する。現時点では症例登録は、未だ十分ではなく、さらに蓄積していかなければならない。

E. 結論

平成29年度は院内の体制を整えるのに時間がかかり、症例登録が少なかった。今後積極的に登録していく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 土井 拓 天理よろづ相談所病院 小児科 部長

研究要旨：ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症等の循環器難病や大動脈弁狭窄症、また末期心不全の治療に用いられる人工心臓等、体内で過度の高ずり応力が生じる病態には、止血必須因子である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、そうした症例につき我々は報告した。ただ、疾患毎のAVWSおよびAVWSが原因となる出血頻度は不明であり、診療現場では本合併病態はなおほとんど認識されておらず、そのため適切な治療がしばしば選択されていない。そこで、上記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、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患症例を登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が平成28年度に開始された。昨年度フォンウィルブランド(VWF)多量体解析の標準化を行い、またVWF活性とVWF抗原量の自動測定が可能となったため、今年度は、症例登録を継続しつつ解析を行い、出血性合併症を追跡する計画である。

A. 研究目的

種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

B. 研究方法

後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析が標準化された。これにより種々の循環器疾患症例を登録し、同多量体を定量的に解析する。そして、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患症例の登録を担う。

(倫理面への配慮)

当施設の倫理委員会の審査を完了し、患者登録においては、十分な説明と同意を得た上で患者個人を特定できないよう配慮しており、倫理面での問題はないものと考えている。

C. 研究結果

先天性心疾患の症例が20例あまり登録され、血漿が東北大学加齢医学研究所に送付されたが、当施設では、小児先天性心疾患手術を行わなく

なり症例の蓄積がいっそう乏しくなったため、登録が進んでいない。

D. 考察：

症例は今後積極的に集積をすすめ、順次解析を施行する。現時点では症例登録は、未だ十分ではなく、さらに蓄積していかなければならない。先天性心疾患でのAVWS発症が想定され、実態を解明したいと考えている。体制を立て直し、今後症例登録に努めたい。

E. 結論

平成29年度は登録を行っておらず、今後体制を立て直し積極的に登録していく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 大花正也 天理よろづ相談所病院 消化器内科部長

研究要旨

ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症等の循環器難病や大動脈弁狭窄症、また末期心不全の治療に用いられる人工心臓等、体内で過度の高張り応力が生じる病態には、止血必須因子である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)を合併することがある。しかし、疾患毎のaVWSおよびaVWSが原因となる出血頻度は不明であり、診療現場では本合併病態はほとんど認識されておらず、そのため適切な治療がしばしば選択されていない。そこで、上記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、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患症例を登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が平成28年度に開始された。平成29年度までに循環器系疾患を中心に症例登録が進んだが、消化器系について体制整備が遅れていたこともあり、残念ながら登録できる症例がなかった。平成30年度は、消化器系に関しても主に小腸出血症例を登録し、解析にあたる計画である。

A. 研究目的

種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

考えられたため、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。平成30年度は、そのような症例についての登録を進め、AVWSの寄与度を明らかにしていく計画である。

B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。そして、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患症例の登録を担う。平成29年度までに、循環器系を中心に症例登録を行った。

E. 結論

循環器系症例の登録が順調に進んでいるので、消化器系についても引き続き該当症例の登録を進めていく。

C. 研究結果

解析法の標準化・定量化の確立、循環器系症例を中心に症例登録プロセスを確立できた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

D. 考察

症例登録がスムーズに行えるか確認するため、平成28年度から循環器疾患で症例登録を開始していたが、消化器系については体制が整っていなかったこともあり、症例登録の開始が遅れた。当初は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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 安藤献児・小倉記念病院循環器内科・主任部長

研究要旨：種々の循環器疾患症例を体系的に登録・解析し、その予後を追跡することで我が国における循環器疾患に合併する後天性フォンウィルブランド病の頻度や診療上の留意点を明らかにする。2018年3月9日現在、当院では325例の患者登録を行った。

A. 研究目的

後天性フォンウィルブランド病をきたしうる循環器疾患を体系的に評価し、後天性フォンウィルブランド病の病態を解明し、その対処法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

多施設前向き観察研究であり、それぞれの対象循環器疾患ごとに、後天性フォンウィルブランド病および出血合併症の発症頻度・発症を来す臨床状況(検査値等)を横断的、縦断的解析により明らかにする。

(倫理面の配慮)

インフォームドコンセントを得て、研究を行った。さらにオプトアウトの機会を設けている。

C. 研究結果

2018年3月9日現在、当院では325例の患者登録を行った。

D. 考察：

症例は順調の集積しており、順次解析を施行する。症例登録は順調に進んでいるが、未だ十分ではなく、さらに蓄積していかなければならない。なお、平成29年度は当施設心臓外科の協力も得て325例の患者を登録した。平成30年度は、種々の対象疾患を多く登録したいと考えている。

E. 結論

平成29年度は症例を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 坂口 元一・小倉記念病院心臓血管外科・主任部長

研究要旨：種々の循環器疾患症例を体系的に登録・解析し、その予後を追跡することで我が国における循環器疾患に合併する後天性フォンウィルブランド病の頻度や診療上の留意点を明らかにする。2018年3月9日現在、当院では325例の患者登録を行った。

A. 研究目的

後天性フォンウィルブランド病をきたしうる循環器疾患を体系的に評価し、後天性フォンウィルブランド病の病態を解明し、その対処法を確立することを目的とする。

1. 論文発表  
該当なし。

B. 研究方法

多施設前向き観察研究であり、それぞれの対象循環器疾患ごとに、後天性フォンウィルブランド病および出血合併症の発症頻度・発症を来す臨床状況（検査値等）を横断的、縦断的解析により明らかにする。

2. 学会発表  
該当なし。

（倫理面の配慮）

インフォームドコンセントを得て、研究を行った。さらにオプトアウトの機会を設けている。

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

C. 研究結果

2018年3月9日現在、当院では325例の患者登録を行った。

D. 考察：

症例は順調の集積しており、順次解析を施行する。症例登録は順調に進んでいるが、未だ十分ではなく、さらに蓄積していかなければならない。なお、平成29年度は当施設循環器内科の協力も得て325例の患者を登録した。平成30年度は、種々の対象疾患を多く登録したいと考えている。

E. 結論

平成29年度は症例を行った。

G. 研究発表

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 福本義弘 久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門・教授

研究要旨：出血性疾患を合併しやすい循環器疾患として、ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓性肺高血圧症等の循環器難病や大動脈弁狭窄症、また末期心不全の治療に用いられる人工心臓等、体内で過度の高張り応力が生じる病態が挙げられるが、これらには、止血必須因子である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)を合併することがある。しかし、疾患毎のaVWSおよびaVWSが原因となる出血頻度は不明であり、診療現場では本合併病態はほとんど認識されておらず、そのため適切な治療がしばしば選択されていない。そこで、上記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、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患症例を登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が平成28年度に開始された。今年度は、症例登録を行い、平成30年3月24日までに循環器系疾患を中心に621例・2436検体が登録された。我々は大動脈弁狭窄症を中心に、36例・37検体の登録を行った。今後、詳細な解析がなされる計画である。

A. 研究目的

種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

症例は順調の集積しており、順次解析を施行する。症例登録は順調に進んでいるが、未だ十分ではなく、さらに蓄積していかなければならない。特に久留米大学では肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓性肺高血圧症を中心に症例登録していく予定とした。

B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。そして、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患症例の登録を担う。平成29年度は症例登録を行った。

E. 結論

平成29年度は大動脈弁狭窄症症例を中心にサンプル集積を行った。

C. 研究結果

我々の施設からは、大動脈弁狭窄症、36例・37検体の登録を行い、血漿を東北大学加齢医学研究所に送付した。

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

D. 考察：

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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  
に関する研究

研究分担者 鳥村拓司・久留米大学医学部・内科学講座消化器内科部門・教授

## 研究要旨

本研究の目的は、様々な臓器における原因不明の出血性疾患の原因として、多種の循環器疾患や末期心不全の治療に用いられる人工心臓等によって引き起こされる後天性フォンウィルブランド症候群 (aVWS) がどの程度関与しているか。さらにaVWSを実臨床の場で正確に診断するために、aVWSの診断基準及び重症度分類を確立することである。このため、平成28年度から多くの循環器患者の合併する出血性病変の登録が多施設間で行われて平成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。我々は平成29年度に循環器疾患に合併する原因不明の小腸出血1例の登録を行った。本年度の当科における下部消化管出血症例の内訳は、小腸出血3例、大腸出血4例。うち1例はクローン病による出血であった。このうち救急搬送された原因不明の下部消化管出血症例の登録を行った。現在、多施設から登録された多くの症例を基に出血性合併症について横断的・縦断的に解析がなされている。我々も平成30年度も引き続き、主に原因不明の下部消化管出血症例を登録する計画である。

### A. 研究目的

様々な循環器疾患に合併する後天性フォンウィルブランド症候群 (aVWS) の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

### B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド因子多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。そして、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患を合併する原因不明の下部消化管出血症例の登録をおこなった。

### C. 研究結果

平成29年度の当科における消化管出血症例は26例であり、このうち、食道・胃静脈瘤破裂が1例、胃腫瘍12例、膵臓癌からの出血2例、GAVE1例、小腸出血3例、大腸出血4例、うち1例はクローン病による出血、肝細胞癌による胆道出血3例であった。

平成29年度は、救急搬送された原因不明の下部消化管出血症例の登録を行った。今後さらに、循環器疾患に合併した明らかな出血原を認めない下部消化管(空腸、回腸、結腸)出血

症例を登録していく予定である。

### D. 考察

原因不明消化管出血は上部、下部消化管内視鏡検査では原因が特定されず、カプセル内視鏡、小腸内視鏡検査によっても出血例の約半数で出血源は特定できないとされている。原因不明消化管出血は全消化管出血症例の約5%程度と考えられている。この5%の症例のうち、循環器疾患を合併するaVWSがどの程度存在しているのかは全く明らかにされていない。本研究での症例登録は循環器系症例で順調に進んでいる。しかし、循環器疾患を合併する原因不明の下部消化管出血症例はそれほど多くなく、症例の蓄積に苦慮しているのが実情である。平成30年度はあらゆる循環器疾患に合併した下部消化管出血症例をより一層、積極的に登録していく。

### E. 結論

平成29年度は体制が整い、循環器系症例の登録が順調に進んだ。我々の施設でも消化管出血症例のうち循環器疾患を合併し、明らかな腫瘍や憩室、炎症を認めない、下部消化管(空腸、回腸、結腸)症例の登録を加速する予定である。

### F. 研究発表

## 1. 論文発表

1. Yoshida T, Akiba J, Matsui T, Nakamura K, Hisamoto T, Abe M, Ikezono Y, Wada F, Iwamoto H, Nakamura T, Koga H, Yamagishi SI, Torimura T. Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Prevents Hepatic Fat Storage Inflammation, and Fibrosis in Dietary Steatohepatitis of Mice. *Dig Dis Sci*. 62: 1527-1536, 2017.
2. Nagata S, Mitsuyama K, Kawano H, Noda T, Maeyama Y, Mukasa M, Takedatsu H, Yoshioka S, Kuwaki K, Akiba J, Tsuruta O, Torimura T. Endoscopic analysis of colorectal serrated lesions with cancer. *Oncol Lett*. 2017 in press.
3. Yamauchi R, Kominato K, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Kuwaki K, Yamasaki H, Fukunaga S, Mori A, Akiba J, Tsuruta O, Torimura T. Stereomicroscopic features of colitis-associated tumors in mice: Evaluation of pit pattern. *Oncol Lett*. 14; 3675-3682, 2017.
4. Yoshioka S, Takedatsu H, Fukunaga S, Kuwaki K, Yamasaki H, Yamauchi R, Mori A, Kawano H, Yanagi T, Mizuochi T, Ushijima K, Mitsuyama K, Tsuruta O, Torimura T. Study to determine guidelines for pediatric colonoscopy. *World J Gastroenterol*. 23: 5773-5779, 2017.
5. 河野弘志, 鶴田 修, 上野恵里奈, 深水 航, 長 知徳, 柴田 翔, 渡邊裕次郎, 山田康正, 伊藤陽平, 光山慶一, 鳥村拓司. 主題: 大腸小・微小病変に対する cold polypectomy の意義と課題 大腸小・微小病変に対する内視鏡診断-拡大観察 胃と腸 52: 1535-1543, 2017

## 2. 学会発表

1. 山内亨介, 米湊 健, 光山慶一, 竹田津英稔, 山崎 博, 吉岡慎一郎, 桑木光太郎, 福永秀平, 森 敦, 秋葉 純, 鶴田 修, 鳥村拓司. マウス大腸炎関連腫瘍における実体顕微鏡を用いた観察: pit pattern の評価. 第 103 回日本消化器病学会総会. 2017/04 東京
2. 永田 務, 鶴田 修, 鳥村拓司. 鋸歯状病変を併存した大腸癌の臨床病理学的特徴. 第 103 回日本消化器病学会総会. 2017/04 東京
3. Yamasaki H, Mitsuyama K, Meifu S, Mori A, Yamauchi R, Fukunaga S, Kuwaki K, Yoshioka S, Torimura T. Expression of Transient Receptor Potential Channels in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Inflammatory Bowel Disease Patients. DDW-2017(Meeting of the American Gastroenterological Association) (AGA). 2017/05 Chicago
4. Fukunaga S, Kuwaki K, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, Yamauchi R, Mori A, Tsuruta O, Torimura T. Detection of Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease: Fecal and Serum Levels and Immunohistochemical Localization. DDW-2017(Meeting of the American Gastroenterological Association) (AGA). 2017/05 Chicago
5. 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
6. 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
7. 杉山 元, 久賀征一郎, 堀まいさ, 緒方 啓, 山口 倫, 鳥村拓司. 便潜血陽性を契機に発見された血管肉腫術後多発小腸転移の 1 例. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会、第 103 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同. 2017/05 福岡市
8. 永田 務, 鶴田 修, 草場喜雄, 森田拓, 徳安秀紀, 進藤洋一郎, 火野坂淳, 前山泰彦, 向笠道太, 光山慶一, 鳥村拓司. 貧血精査にて指摘された collagenous colitis の 1 例. 第 109

- 回日本消化器病学会九州支部例会、第 103 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同. 2017/05 福岡市
9. 草場喜雄, 鶴田 修, 永田 務, 徳安秀紀, 進藤洋一郎, 火野坂淳, 前山泰彦, 向笠道太, 秋葉 純, 光山慶一, 鳥村拓司. 便潜血陽性で施行した大腸内視鏡検査で赤痢アメーバ症の診断となった 1 例. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会、第 103 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同. 2017/05 福岡市
10. 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
11. 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
12. 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
13. 荒木俊博, 山内亨介, 森 敦, 福永秀平, 吉岡慎一郎, 鶴田 修, 光山慶一, 鳥村拓司. 原発性肺癌に対するニボルマブ投与に起因したと考えられる大腸炎の一例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会、第 104 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同. 2017/11 那覇市
14. 吉岡慎一郎, 光山慶一, 鶴田 修, 鳥村拓司. エビデンスに基づいて再考した潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡検査の検討. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会、第 104 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同. 2017/11 那覇市

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 海北幸一 熊本大学循環器内科学 准教授

研究要旨

後天性フォンウィルブランド症候群を体系的に評価し、その実態を解明し、その診断基準・重症度分類を確立することを目的とする本研究において、分担研究施設として上記症候群に該当する疾患の血液サンプルを採取し、症例の収集に寄与した。

A. 研究の目的

後天性フォンウィルブランド症候群を体系的に評価し、その実態を解明し、その診断基準・重症度分類を確立することを目的とする。

B. 研究方法

当施設では、高度大動脈弁狭窄症の患者を中心に術前、術後1日、2日に血液サンプルを採取し、中心施設である東北大学に郵送した。

(倫理面への配慮)

全参加患者に口頭及び文書で説明し、文書による同意書をいただき、ヘルシンキ宣言に則り施行する。

C. 研究成果

現時点で3例登録し、15検体を送付した。郵送した血液サンプルについては東北大学にて集中解析を依頼した。後天性フォンウィルブランド症候群を診断するための解析法、フォンウィルブランド因子(VWF)多量体解析を標準化し、定量法を構築した。

D. 考察

今後上記症例を集積することにより、後天性フォンウィルブランド症候群の病態解明が進み、至適抗血栓療法が展開できるものと考えられる。

E. 結論

本研究で後天性フォンウィルブランド症候群合併時の適切な対処法を明らかにし、難病治療を向上させることが可能になる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載。

G. 研究発表

1. 論文発表  
分担者としては無し。
2. 学会発表  
分担者としては無し。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
無し。
2. 実用新案登録  
無し。
3. その他  
特記すべきこと無し。

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

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

研究分担者 仲瀬 裕志・札幌医科大学医学部・消化器内科学講座・教授

研究要旨

ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症の循環器難病や大動脈弁狭窄症、また末期心不全の治療に用いられる人工心臓等、体内で過度の高張り応力が生じる病態には、止血必須因子である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)を合併することがある。しかし、疾患毎のaVWSおよびaVWSが原因となる出血頻度は不明であり、診療現場では本合併病態はほとんど認識されておらず、そのため適切な治療がしばしば選択されていない。そこで、上記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、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患症例を登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が平成28年度に開始された。今年度は、症例登録を行い、平成30年3月20日までに循環器系疾患を中心に613例・2,431検体が登録された。平成30年度は消化管出血疾患(主に小腸出血症例・原因不明の消化管出血も含める)を登録し、解析にあたる計画である。

A.

研究目的

種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立する。

B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。そして、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的に解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患症例の登録を担う。平成28年度は循環器系を中心に症例登録を行った。平成29年度は原因不明の下部消化管(小腸・大腸)症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の合併の有無に関する検討を行った。

C. 研究結果

本年度は3症例(2例小腸出血、1例出血源不明)の登録を行った。3症例中2例は大動脈弁狭窄症、1例は慢性血栓塞栓性肺高血圧および三尖弁閉鎖不全症を合併している症例であった。現時点で3例中1例の解析が終了し、VWF マルチマーが確認されている。他の2例については、現在解析中である。

D. 考察

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考えられ、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。その結果、平成29年度においては3症例が登録された。今後も症例登録を行っていく予定である。

E. 結論

平成29年度は消化器症例の登録は順調に進んでいる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minami N, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Honzawa Y, Yamamoto S, **Nakase H**. Maternal and fetal outcomes in pregnant Japanese women with inflammatory bowel disease: our experience with a series of 23 cases. *Intest Res*. 2017; 15:90-96.
2. 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.
3. Iida T, Onodera K, **Nakase H**. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017; 23:1944-1953.
4. **Nakase H**, Sakuma S, Fukuchi T, Yoshino T, Mohri K, Miyata K, Kumagai H, Hiwatari KI, Tsubaki K, Ikejima T, Tobita E, Zhu M, Wilson KJ, Washington K, Gore JC, Pham W. Evaluation of a novel fluorescent nanobeacon for targeted imaging of Thomsen-Friedenreich associated colorectal cancer. *Int J Nanomedicine* 2017;12:1747-1755.
5. Iida T, Yamashita K, **Nakase H**. A Unique Cause of Persistent Diarrhea. *Gastroenterology*. 152: 1291-1292, 2017.
6. Iida T, Nakagaki S, Satoh S, Shimizu H, Kaneto H, **Nakase H**. Clinical outcome of sigmoid colon volvulus: identification of the factors associated with successful endoscopic detorsion. *Intest Res*. 2017;15:215-220.
7. Tanaka Y, Yamano HO, Yamamoto E, Matushita HO, Aoki H, Yoshikawa K, Takagi R, Harada E, Nakaoka M, Yoshida Y, Eizuka M, Sugai T, Suzuki H, **Nakase H**. *Gastrointest Endosc*. 2017; 86: 1131-1138.
8. **Nakase H**, Motoya S, Matsumoto T, Watanabe K, Hisamatsu T, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T; DIAMOND study group. Significance of measurement of serum trough level and anti-drug antibody of adalimumab as personalised pharmacokinetics in patients with Crohn's disease: a subanalysis of the DIAMOND trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46:873-882.
9. Ao M, Tsuji H, Shide K, Kosaka Y, Noda A, Inagaki N, **Nakase H**, Tanaka K. High prevalence of vitamin B-12 insufficiency in patients with Crohn's disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017; 26:1076-1081.
10. **Nakase H**. Editorial: therapeutic drug monitoring for anti-TNF agents-has it all been said? Author's reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:1114-1115.
11. Hiejima E, Yasumi T, **Nakase H**, Matsuura M, Honzawa Y, Higuchi H, Okafuji I, Yorifuji T, Tanaka T, Izawa K, Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Tricho-hepato-enteric syndrome with novel SKIV2L gene mutations: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96:e8601.
12. Iida T, Wagatsuma K, Hirayama D, **Nakase H**. Is Osteopontin a Friend or Foe of Cell Apoptosis in Inflammatory Gastrointestinal and Liver Diseases? *Int J Mol Sci*. 2017;19: pii: E7.
13. Hirayama D, Iida T, **Nakase H**. The Phagocytic Function of Macrophage-Enforcing Innate Immunity and Tissue Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2017; 19: pii: E92.
14. 飯田智哉, 小野寺馨, **仲瀬裕志**. 「5-ASA 製剤」日本臨床 2017; 75(3): 392-397.
15. **仲瀬裕志**. 炎症性腸疾患病態におけるサイトメガロウイルス感染症の関与. THE GI FOREFRONT 2017, 12:25-27
16. 飯田 智哉, 平山 大輔, **仲瀬 裕志**. 【激変する炎症性腸疾患に対する治療ストラテジー】 潰瘍性大腸炎に対するカルシニューリン阻害薬の適応と位置づけ *Mebio(0910-0474)* 2017, 34 巻 7 号 Page41-49.
17. 山本 英一郎, 原田 拓, 山野 泰穂, 鈴木 拓, **仲瀬 裕志**. 【大腸スクリーニングの現状と将来展望】 主題研究 便中遺伝子, バイオマーカー計測 胃と腸(0536-2180)2017, 52 巻 9 号 Page1196-1199.
18. **仲瀬 裕志**. 【消化管の慢性炎症】 炎症性腸疾患診療について 別冊 Bio Clinica: 慢性炎症と疾患 2017, 6 巻 3 号 Page58-62.

#### 別紙 4

19. 仲瀬 裕志. 知らなきゃ損 腸管免疫学っておもしろい!(第1回) 自然免疫にかかわる Key player 達 いろんな奴がいっぱいいます 消化器病学サイエンス(2432-7549) 2017, 1 巻 1 号 Page40-45.
20. 仲瀬 裕志. 【IBD の診療ガイドラインを実臨床にいかにかかすか?】 ガイドラインを活かしたクローン病の診断と治療 IBD Research(1881-6533)2017, 11 巻 2 号 Page76-80.
21. 仲瀬 裕志. 【見えてきた腸管希少疾患】 家族性地中海熱遺伝子関連腸炎 消化器・肝臓内科(2432-3446)2017, 1 巻 5 号 Page460-464.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	なし						

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K. Sakatsume, K. Saito, M Akiyama, K. Sasaki, S. Kawatsu, G. Takahashi, O. Adachi, S. Kawamoto, <u>H. Horiuchi</u> , <u>Y. Saiki</u>	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		2018
田村 俊寛	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	117-113	2017
田村 俊寛	症例から学ぶ後天性 von Willebrand 病, 大動脈弁狭窄症に合併する後天性 von Willebrand 病	臨床検査	62(3)	256-261	2018
Nirav Dhanesha, Prakash Doddapattar, Mehul R. Chorawala, Manasa K. Nayak, <u>Koichi Kokame</u> , 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
<u>Masanori Matsumoto</u> , Yoshihiro Fujimura, Hideo Wada, <u>Koichi Kokame</u> , 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

<p>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</p>	<p>血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド2017</p>	<p>臨床血液</p>	<p>58 (4)</p>	<p>271- 281</p>	<p>2017</p>
<p>船越康智, 岡田雅彦, 松本雅則, 小亀浩市, 森内浩幸</p>	<p>先天性血栓性血小板減少性紫斑病の兄弟例</p>	<p>臨床血液</p>	<p>58 (8)</p>	<p>933- 937</p>	<p>2017</p>
<p>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, <u>Kimura T</u>; CURRENT AS Registry Investigators.</p>	<p>Sex Differences in Severe Aortic Stenosis - Clinical Presentation and Mortality.</p>	<p>Circ J.</p>	<p>81(8)</p>	<p>1213- 1221</p>	<p>2017</p>
<p>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, <u>Kimura T</u>; CURRENT AS Registry Investigators.</p>	<p>Severe Aortic Stenosis in Dialysis Patients.</p>	<p>J Am Heart Assoc.</p>	<p>14;6(7)</p>		<p>2017</p>
<p>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, <u>Kimura T</u>.</p>	<p>Impact of the left ventricular mass index on the outcomes of severe aortic stenosis.</p>	<p>Heart</p>	<p>103(24)</p>	<p>1992- 1999</p>	<p>2017</p>

<p>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, <u>Kimura T</u>; CURRENT AS Registry Investigators.</p>	<p>Prognostic Impact of Peak Aortic Jet Velocity in Conservatively Managed Patients With Severe Aortic Stenosis: An Observation From the CURRENT AS Registry.</p>	<p>J Am Heart Assoc.</p>	<p>6(7)</p>		<p>2017</p>
<p>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, <u>Kimura T</u>; CURRENT AS Registry Investigators.</p>	<p>Prognostic Impact of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Severe Aortic Stenosis.</p>	<p>JACC Cardiovasc Interv.</p>	<p>11(2)</p>	<p>145-157</p>	<p>2018</p>
<p>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, <u>Kimura T</u>.</p>	<p>Causes of Death in Patients with Severe Aortic Stenosis: An Observational study.</p>	<p>Sci Rep.</p>	<p>7(1)</p>	<p>14723</p>	<p>2017</p>

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, <u>Kimura T</u> ; CURRENT AS registry Investigators.	Malignant Disease as a Comorbidity in Patients with Severe Aortic Stenosis: Clinical Presentation, Outcomes, and Management.	Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes	In press		2018
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, <u>Matsumoto M</u> , Fujimoto K.	Persistent Gastro - intestinal Angiodysplasia in Heyde' s Syndrome After Aortic Valve Replacement.	Intren Med	56	2431-2433	2017
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
Matsunaga Y, Ishimura M, Nagata H, Uike K, Kinjo T, Ochiai M, Yamamura K, Takada H, Tanoue Y, Hayakawa M, <u>Matsumoto M</u> , Hara T, Ohga S.	Thrombotic microangiopathy in a very young infant with mitral valvuloplasty.	Pediatr Neonatol	In press		2018
Nirav Dhanesha, Prakash Doddapattar, Mehul R. Chorawala, Manasa K. Nayak, <u>Koichi Kokame</u> , 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

<p><u>Masanori Matsumoto</u>, Yoshihiro Fujimura, Hideo Wada, <u>Koichi Kokame</u>, Yoshitaka Miyakawa, Yasunori Ueda, Satoshi Higasa, Takanori Moriki, Hideo Yagi, Toshiyuki Miyata, and Mitsuru Murata</p>	<p>Diagnostic and Treatment Guidelines for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) 2017 in Japan.</p>	<p>Int. J. Hematol.</p>	<p>106 (1)</p>	<p>3-15</p>	<p>2017</p>
<p>Madoka Fujisawa, Hideki Kato, Yoko Yoshida, Tomoko Usui, Munenori Takata, Mika Fujimoto, Hideo Wada, Yumiko Uchida, <u>Koichi Kokame</u>, <u>Masanori Matsumoto</u>, Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, and Masaomi Nangaku</p>	<p>Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome.</p>	<p>Clin. Exp. Nephrol</p>	<p>In press</p>		<p>2018</p>
<p>Shinya Ito, Hirotoishi Watanabe, Takeshi Morimoto, Yusuke Yoshikawa, Hiroki Shiomi, Satoshi Shizuta, Koh Ono, Kyohei Yamaji, Yoshimitsu Soga, Makoto Hyodo, Shinichi Shirai, <u>Kenji Ando</u>, <u>Hisanori Horiuchi</u>, <u>Takeshi Kimura</u></p>	<p>Impact of Baseline Thrombocytopenia on Bleeding and Mortality After Percutaneous Coronary Intervention,</p>	<p>The American Journal of Cardiology</p>	<p>In press</p>		<p>2018</p>
<p>Kawakami K, Minami N, <u>Matsuura M</u>, Iida T, Toyonaga T, Nagaishi K, Arimura Y, Fujimiya M, Uede T, <u>Nakase H</u>.</p>	<p>Osteopontin attenuates acute gastrointestinal graft-versus-host disease by preventing apoptosis of intestinal epithelial cells.</p>	<p>Biochem Biophys Res Commun.</p>	<p>485</p>	<p>468-475</p>	<p>2017</p>