

## 第1回 The AVeC Study 研究会議

2015. 4. 25 (土) 大阪 リーガロイヤルホテル

文責：堀内久徳

出席者（敬称略）（北から）：

東北大学循環器内科：矢尾板信裕（下川宏明教授代理）

東北大学心臓血管外科：秋山正年・坂爪公（齋木佳克教授代理）

京都大学循環器内科：田崎淳一（木村剛教授代理）

国循センター分子病態部：宮田敏行、小亀浩市、樋口由佳

国循センター心臓血管内科：高濱博幸（途中退席）（安田聡部門長代理）

天理よろづ相談所病院循環器内科：田村俊寛（中川義久部長代理）

天理よろづ相談所病院心臓血管外科：山中一郎

奈良県立医大輸血部：松本雅則

小倉記念病院循環器内科：安藤献児

小倉記念病院心臓血管外科：羽生道弥

久留米大学循環器内科：福本義弘

東北大学加齢研：堀内久徳

欠席者（敬称略）

熊本大学循環器内科：小川久雄

第1回 The AVeC Study 研究会議は、日本循環器学会学術集会開催中の2014. 4. 25 (土) に大阪リーガロイヤルホテルで19:00-20:00に開催されました。以下、討論内容など記載致します。

1. 配付資料（オレンジの冊子）：

- (1) 当日用いたスライド（研究ロードマップ、研究の流れ、討議事項等含む）
- (2) 倫理委員会承認研究計画書
- (3) 患者説明書
- (4) 患者同意書

- (5) 症例登録フォーム（初回）
- (6) 症例登録フォーム（2回目以降）
- (7) 採血時期等のスケジュール表
- (8) 東北大学倫理委員会承認通知書、申請書
- (9) UMIN 登録案
- (10) 日本循環器学会 TR 研究費申請書案

## 2. 報告内容

- (1) 本研究の名称：The acquired yon Willebrand syndrome co-existeng Cardiovascular syndrome Study と、略称を the AVeC Stud とさせていただいた。循環器分野と血栓止血分野がともに行う共同研究という意味も兼ねている。大動脈弁狭窄症の研究をまとめるときには、The AVeC-AS Study、肺高血圧では The AVeC-PH Study というように表現したい。本研究の最大の特徴は、VWF マルチマー解析を行いつつ出血性イベントを追跡する前向き研究ということであり、その中で、VWF マルチマーindex 等、出血リスクが上昇する閾値を明らかにしたい。
- (2) 研究の UMIN 登録を行う。
- (3) 日循 TR 研究費に応募する。

## 3. 討議事項

- (1) 研究開始時期：血漿サンプルは-80°C 保存が可能で有り、そのため、症例登録は、施設倫理委員会の承認が得られた施設から開始する。ただ、東北大学の加齢研の受け入れ準備が遅れており、その準備が整えば連絡するので、その時期まで少し待っていただきたい。
- (2) VWF 解析施設：すべての血漿を 3 カ所で測定することを原則にしたい。そのため、研究期間中で 1 施設での測定件数は数千に上る。この解析は時間と労力がかかりかかるので、測定は研究費が採択されてからせざるを得ない。
- (3) VWF マルチマー解析の標準化：担当 3 施設でも測定法に若干の違いがあり、結果が異なる。また、正常血漿として同時に解析する標準血漿の準備も必要である。そのため、奈良医大松本先生を中心に、小亀先生とともに本解析法の標準化していただくようお願いした。
- (4) PCPS 等で設定を変えた場合の解析時期：田村先生（天理病院）には PCPS

装着後次の日には VWF 高分子マルチマーが低下していたとのこと。松本先生（奈良医大）には、VWF の半減期は 10 数時間であり、ターンオーバーは早い。そのため、設定変更後は 24 時間経て採血、解析を行うこととした。（おそらく、輸血時にも当てはまると思われる（堀内））。

- (5) 病歴聴取：登録症例で手術等の侵襲的治療後には、VWF マルチマーが回復すると思われる。そのようなこともあり、過去の出血イベント（消化管、脳）の評価も重要と思われ、出血イベントの既往症に関する詳細な聴取をお願いした。
- (6) 目標症例数：目標症例数を増加させた。（大動脈弁狭窄症 500 例、肺高血圧症 500 例等）
- (7) 研究 B として、これまで、「消化管出血での入院の症例の内、原因となる心疾患が存在する症例を登録」としてきたが、これでは余りに対象症例が広すぎ、消化器内科の協力も得にくいと考えられた。そこで、参加施設で、協力していただける消化器内科を募り、「小腸出血患者」を全員登録して、心エコー、VWF マルチマー解析を行い後天性フォンウィルブランド症候群の関与を解析することにした。小腸にはあまり NSAID 潰瘍を除いて出血原因がなく、この解析であれば消化器内科も大きな興味を持っていただけると考えられた。個々の施設で、消化器内科のご参加をご検討いただくこととなった。
- (8) 先天性心疾患を含めるかどうか討論し、年齢制限を設けず、「先天性心疾患」として対象疾患を追加することとなった。
- (9) 採血のスピード：針の細さは VWF マルチマー解析に影響はないかというご質問があった。普通の針の太さ（黒針程度を想定）では、凝固しなければ問題ないであろうという松本先生からの回答があった。
- (10) 採血法、血漿送付法等：クエン酸採血をお願いしたい。EDTA 採血は VWF マルチマー解析には有効だが、他の測定値に影響が出るため、クエン酸がベストである（松本先生のご発言）。採決後速やかに、採血管（4-5 ml 採血管 2 本）を 4°C、2500 rpm で 10 分間遠心（ブレーク最小設定）、その上澄みを（血球が）混ざらないように採取していただき、1 本にまとめて、凍結、クール宅急便（凍結）、着払いで、東北大学加齢医学研究所に送付いただくこととなった。なお、着払い送付用紙、1 本にまとめる際のチューブは、東北大学加齢研より各診療施設に送付する。また、研究施設によっては具体的な方法等説明してほしいとの依頼があり、その際は、堀内が出向いて

ご説明することとした。

- (11) 連結可能匿名化：本臨床研究は「連結可能匿名化」のもと施行させる。そのため、登録症例は、「xx 病院 xx 番」としていただき、病歴、血漿とともに、東北大学加齢研に送っていただきたい。また、検査値や心エコー結果をフォームに書き入れて送る必要があるかという質問があった。検査は一般的なものであり、検査結果や心エコー結果のコピーを送っていただければ加齢研で入力するとお伝えした。ただ、PT、aPTT やリストセチン凝集能等、若干特殊な検査があるので、ご留意いただきたい。
- (12) 2 回目以降の登録フォーム：1 年後の採血時や設定変更、侵襲的治療時には、同一症例の登録フォーム作成が必要であるが、重複が大半であり煩雑であることが持ち上がった。2 回目以降は、一回目と変更箇所、変更状況等最小限の必要事項のみ記載いただくことで可となった。
- (13) 解析結果のフィードバック：VWF マルチマー解析をまとめて行うので、半年後か 1 年後になってしまう懸念がある。診療のため、あるいは症例報告のため必要な場合には結果を早期に入手したい場合が生じる。そこで、討論され、主治医から要望があれば、可及的に早期の解析を行い、結果を報告することとなった。
- (14) 研究発表：1 年に最低 1 回は研究全体会議を開催し、これまでの進捗を発表し、どのようにまとめて学会・論文発表を行うかを討論することを提案した。登録症例数、研究キャリア（大動脈弁狭窄症は京大、天理病院が以前から研究、肺高血圧は東北大、久留米大が以前から研究、急性肺塞栓症は奈良医大から提案、人工心臓を扱っている施設は東北大心臓外科のみ）等を勘案し、決めていきたいと提案した。ただ、研究開始前では、各参加施設からの症例登録数が全く不明であり、現状では決定困難であると説明した。なお、本研究が成功すれば相当多くのテーマが期待でき、すべての参加施設には症例を多く登録いただき、そして、主体的に何らかのテーマで研究成果をまとめていただくようにしたいという希望をお伝えした。なお、原則、研究成果は多数の症例をとりまとめて行うが、希少例の報告で、医療の向上のため必要な症例報告は、妨げないとした。