2018.3..24 第 4 回 AVeC 研究班会議 議事録

LVAD-AVWS/AVeC 合同班会議より

期日: 2018 年 3 月 24 日(土) 12:10 ～ 13:10

場所: リーガロイヤルホテル大阪 ウェストウィング 2 階 「松」

出席者:(以下、敬称略。* 両班を兼任)

氏名	所属	役職名
AVeC 研究班		
堀内 久徳*	東北大学加齢医学研究所基礎加齢研究分野	教授
佐藤 公雄	東北大学高度教養教育・学生支援機構	准教授
菅原 新吾*	東北大学病院診療技術検査部門(検査部)	主任臨床検査技師
齋木 佳克*	東北大学 大学院医学系研究科心臓血管外科	教授
秋山 正年*	東北大学 東北大学病院心臓血管外科	講師
坂爪 公*	東北大学 東北大学病院心臓血管外科	大学院生
佐々木 康之輔*	東北大学 大学院医学系研究科	助教
渡部 宏俊	京都大学大学院医学研究科循環器内科学	医師
小亀 浩市*	国立循環器病研究センター分子病態部	部長
髙濱 博幸	国立循環器病研究センター心臓血管内科	医師
田村 俊寛	天理よろづ相談所病院循環器内科	副部長
松本 雅則*	奈良県立医科大学輸血部	教授
安藤 献児	平成紫川会小倉記念病院循環器内科	主任部長
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
老松 優	熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学	大学院生
山下 美保子	東北大学加齢医学研究所基礎加齢研究分野	教育研究支援者
道満 剛之	東北大学医学部	学生
LVAD-AVWS 研究班		
松居 喜郎	北海道大学大学院医学研究院 循環器・呼吸器外科	教授
新宮 康栄	北海道大学大学院医学研究院 循環器・呼吸器外科	講師
小野 稔	東京大学大学院医学系研究科 心臓外科	教授
荒井 裕国	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	教授
山崎 健二	北海道循環器病院 先進医療研究所 (東京女子医科大学)	所長
中里 太郎	大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科	医師
松宮 護郎	千葉大学大学院医学研究院 心臓血管外科学	教授
福嶌 教偉	国立循環器病研究センター 移植医療部	部長
土井(中島) 誠子	国立循環器病研究センター 移植医療部	医師
塩瀬 明	九州大学大学院医学研究院 循環器外科学	教授
藤野 剛雄	九州大学大学院医学研究院 重症心肺不全講座	助教

両研究班における共同研究者		
川手 康徳*	シスメックス株式会社学術研究部	

2018.3..24 第 4 回 AVeC 研究班会議 議事録

（スケジュール）

12:10-12:25　AVeC 研究の進捗状況（東北大加齢研、堀内久徳）

12:25-12:40　LVAD-AVWS 研究の進捗状況（東北大心臓血管外科、齋木佳克）

12:40-12:50　登録症例のながれ（堀内・齋木）

12:50-13:10　質疑・応答／自己紹介

2017年度　研究報告

- **H28-H29 厚労科研から H30-H32 AMED 課題へ**

  厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業が今年度で終了するが、日本医療研究開発機構（AMED）　難治性疾患実用化研究事業において研究課題「高ずり応力を伴う循環器難病に随伴する出血性合併症予知法の開発」が新規採択され、AVeC　研究を継続できることになった。

- **各施設 倫理委員会にて最新版（第 10 版）登録を**

  2018.3 東北大学倫理委員会にて第 10 版が承認されたので、各施設においても承認手続きを至急進めていただきたい。第 9 版からの主な変更点は「研究期間の延長」、「対象疾患にインペラを追加」。本研究の参加施設において小倉記念病院や京大がインペラ症例の提供施設となる。インペラ症例ではフォンウィルブランド病が著しく亢進していると推測されるため、出血状況に注視した診療記録と AVeC 症例登録を積極的に進めていただきたい。20 例くらいたまったら論文化する。

- **研究分担者の変更・追加**

  （新）東北大学検査部、藤巻慎一検査部長

  （旧）天理よろづ相談所病院心臓血管外科、山中一朗部長　→　（新）岩倉篤新部長

  （旧）小倉記念病院心臓血管外科、羽生道弥部長　→　（新）坂口元一新部長

  （新）九州大学小児科、大賀正一教授

- **フォンウィルブランド因子（VWF）の抗原量と活性の測定**

  現在、VWF　の抗原量と活性の測定を、共同研究契約を締結したシスメックス株式会社による試薬提供等のご協力を得て、東北大学病院・検査部にて現在ご測定していただいている。（東北大学病院・菅原氏、シスメックス・川手氏のご紹介）。

- **2018.3 現在　症例登録状況**

A）**大動脈弁狭窄症**：小倉記念病院を中心に 387 例、1728 検体が集積し、現在、解析に取りかかっている。2018. 3. 24　本学会シンポジウムで一部結果を報告予定（発表者・小倉記念病院・三浦先生）。大量の検体を扱う中、試料整理、データ整理、VWF　多量体解析の問題点を克服しつつ、現在、解析を進めている。2018 年度中の論文化が目標（小倉記念病院担当予定）。

B）**僧帽弁閉鎖不全**：MR で AVWS 発症の報告あり（J Thromb Hemost, 2015）。早急に確認したい。現状、68 症例、234 検体。

C）**肺高血圧症**：肺高血圧症でも　AVWS　発症の発症が報告されている。肺高血圧症では一部

の症例に抗凝固療法がなされるが、AVWS 発症が高度であれば、出血性合併症の危険性が増すことが想定される。早急に実態を明らかにしたい。これまでに肺高血圧症として 38 症例 65 検体、肺移植症例として、7 例、53 検体が登録された。2018 年度重点的に症例数を増加させたい。

D) **先天性心疾患**：症例登録が少なく、多くの症例を積み重ねたい。これまでに 25 例、104 検体。その昔、天理病院小児循環科の田村時緒先生が、当時奈良医大の福井教授、吉岡章先生（奈良医大前学長）に、先天性心疾患の中に原因不明の消化管出血を来す症例が多いが、どうしてだろうと相談されていたとのこと。吉岡章先生には、この出血は AVWS だったのだろう、何とか実態を明らかにしてくれ、と依頼されている。

E) **肥大型心筋症**：指定難病であるが、現状では症例数は少ない。本研究班は難治性疾患の研究班であり、この難病での評価に対する期待は大きい。（これまでに 10 例、26 検体）

F) **PAD**：小倉記念病院からの 38 例を解析したが、VWF large multimer index はコントロールと変わらなかった。

G) **PCPS**：急性重症循環障害に用いられる PCPS は穿刺部からの出血が多い。この原因の一端が AVWS にある可能性がある。その実態を早急に明らかにすべく PCPS 症例の症例登録にご協力を。

H) **LVAD**：LVAD-AVWS の研究開始により LVAD 症例は LVAD-AVWS 研究に登録することとした。東北大心臓外科では、AVeC 研究以前の症例をまとめていたが、AVeC 研究に登録されていた症例は、LVAD-AVWS 研究として、まとめて解析していただくこととした。

I) **IMPELLA**：最近、我が国でも認可になったカテーテル型補助人工心臓。軸流タイプであり、高度の AVWS 発症が予想され、早急に評価すべきと考えられる。今回、対象疾患として東北大倫理委員会の承認を得た。現時点で、京大と小倉記念病院が認可施設となっており、倫理委員会承認後、症例登録を。

これまでに報告があるAVWS発症の可能性がある疾患

1. 大動脈弁狭窄症 (Loscalzo *N Eng J Med*, 2012)
2. 肺高血圧症 (Veyradier et al, *Circulation*, 2000)
3. 閉塞性肥大型心筋症 (Pruthi, *Mayo Proc*, 2011)
4. 先天性心疾患 (Onimoe et al, *Br J Haematol*, 2014)
5. 僧帽弁閉鎖不全症 (Blackshear et al, *J Thromb Haemost*, 2014)
6. 機械的補助循環
   - 補助人工心臓LVAD (Meyer et al, *JACC Heart Failure*, 2014)
   - 体外式人工肺ECMO (Calbhenn et al, *J Atheroscl Thromb*, 2015)

現状の問題点

1. 循環器疾患にAVWSという止血異常症を合併することが我が国の**診療現場で広く知られておらず**、適切な治療選択が時になされていない。
2. 診断法であるVWF多量体解析が**定量的に評価されることがほとんどない**ため、出血リスクとなる閾値が不明である。また、**重症度分類もない**。
3. 循環器疾患毎の、**血液学的AVWS発症頻度・出血イベントの頻度が不明**である。
4. 出血時の治療法が確立されていない。

2018.3..24 第 4 回 AVeC 研究班会議 議事録

- **VWF 多量体解析の標準化・定量化および大動脈弁狭窄症の解析**

  VWF 多量体解析の標準化・定量化を昨年ほぼ終了したと報告したが、実際に施行する段になり、多くの問題点に遭遇した。

  （VWF 多量体解析の数少ない解析施設として標準化・定量化を共に進めてくださっている奈良県立医大・松本先生、国循・小亀先生、東北大・道満君のご紹介）

  東北大・奈良県立医大・国循の三施設で協力して諸問題を克服しながら解析を進めている。2017 年度は、コントロールとなる標準血漿をシーメンス標準血漿と定めた。この標準化・定量法に関しては、2017 年 7 月の国際血栓止血学会のシンポジウムで発表した。さらに、シスメックス社の協力を得て（共同研究契約締結）、東北大検査部で、VWF 活性および VWF 抗原量の自動測定を行うこととなった。そして、大動脈弁狭窄症に関して解析を開始した。本日、小倉記念病院循環器内科、三浦瑞樹先生に発表していただく。

2018 年度 研究計画

◆ 論文化等

i. VWF 多量体解析の標準化・定量化

2018 年度中に論文化したい（東北大、加齢研担当）。

ii. VWF large multimer index と VWF 活性/ VWF 抗原量の関係性についての解析

VWF 活性/ VWF 抗原量は遺伝性フォンウィルブランド病の診断の参考になると考えられている。そこで 1,000 検体程のボリュームで両者の関係性について検証し、可能であれば論文化する（東北大検査部担当）。

iii. 大動脈弁狭窄症の論文化

小倉記念病院を中心にすでに 350 例を超える登録があり、出血性合併症の既往や Hb 値、TAVI 等の影響を含めて論文化したい。（小倉記念病院担当予定）

iv. The AVeC Study 開始前の症例のまとめ論文

天理よろづ相談所病院、田村先生の PCPS 論文、東北大学心臓血管外科、坂爪先生の LVAD 論文の publish は、この研究班にとっても重要。田村先生、坂爪先生に、ぜひ論文化していただきたい。

◆ 症例登録の活性化と追跡データのご提供

i. 3 年間の AMED 研究費を取得できたので、これを契機に症例登録の活性化をお願いしたい。

ii. 追跡データ（フォロー中の出血イベント等）の構築を開始したい。

iii. 出血性イベント発症時の対処法の構築も課題として掲げているため、登録症例に出血性イベントが発生した場合には、詳細な注意と記録をお願いしたい。

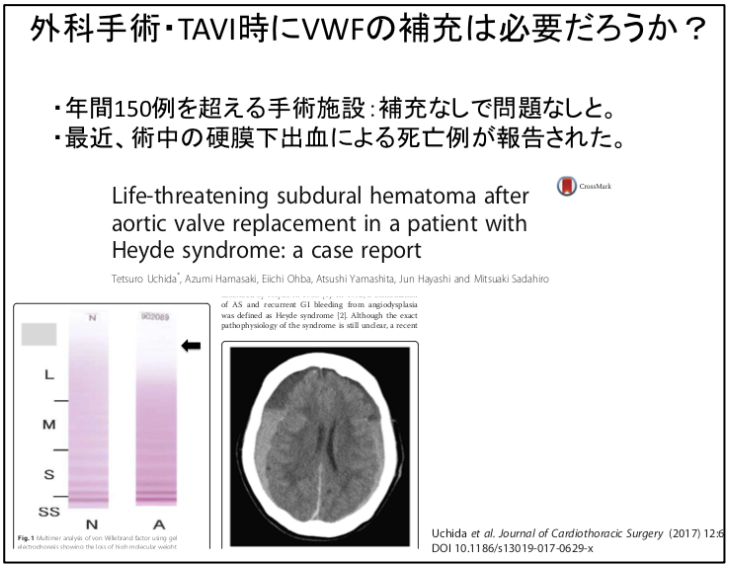
iv. 採血は、原則として、安定した時期の採血が望ましい。（出血急性期、輸血後などは、INDEX 等のデータに影響がある可能性が否定できないため）

v. 症例登録に際して出血等のイベントなど AVeC Study 事務局にも速やかにご連絡ください。

2018.3..24 第 4 回 AVeC 研究班会議 議事録

◆ 手術（TAVI）時の VWF 補充の必要性

多くの施設では VWF 補充なしに手術（TAVI）がなされ問題ないと思われるが、最近、山形大より AS-AVWS で ope 時に急性硬膜下血腫を来し意識が戻らなかった症例が報告された。ope 時の対処法を確立する必要があろう。



◆ フォンウィルブランド病診療ガイドライン

日本血栓止血学会では、現在、フォンウィルブランド病診療ガイドラインを作成中であり、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も 1 章設けられることとなった（担当、堀内）。このガイドラインに本研究成果を組み込めればと考えている。

◆ <u>症例登録の手順書（2018 年 3 月改訂）</u>

データベース構築、VWF 多量体解析を進めた結果、困難な点が数多くあったため手順書を改訂した。また症例登録手順（別紙「手順書」参照）。申請希望にお応えして配布可能な物品あり（スポイトや発泡スチロール箱等）。以下に主な強調点・変更点をあげる。

【試料IDラベルの新規導入】

印字済みの試料IDラベルを AVeC 事務局にて作成し、各施設に配付する（※番号管理については後述）。2mL マイクロチューブのトップに試料IDラベルを貼り付けたあと、マイクロチューブ１本あたり1mL 以上の血漿を分注。試料整理箱（フリーズボックス）に入れてマイナス（−）80℃のディープフリーザーで凍結保存し、箱単位にまとめて発送してください。

※もしマイナス（−）80℃のディープフリーザーがない場合は、一旦マイナス（−）20℃のフリーザーで凍結保存し、その都度、発送してください。家庭用冷凍庫など自動霜取り機能が働くと庫内の温度が上がり、タンパク質の活性低下などにつながり測定結果に影響を及ぼすため、温度管理にはくれぐれもご注意ください。

【基本情報エクセルファイルの新規導入】

これまでご送付いただいていた「症例登録フォーム」と試料情報を兼ねた基本情報エクセルファイルを AVeC 事務局にて作成し、各施設に配付する予定。試料IDラベルと検体情報の突き合わせ、症例番号管理にご活用ください。このファイルには症例登録にあたり必要最低限の情報を掲載しているため、必ず血漿送付と同じタイミングでメール送信してください。

【カルテ等の必要情報】

なるべく、検体送付時に、検査結果・病歴・手術・出血・輸血・投薬情報をお送りください。検査結果・病歴・手術・出血・輸血・投薬情報は採血日と同じ、あるいは採血日に近い日付のもの

を選定してください。検査項目が少ない場合は複数日の結果をお送りください。また検査年月日、検査項目の単位が明示されていることを、ご確認ください。

◆ 研究費

① 平成27年度公益財団法人鈴木謙三記念医科学応用研究財団研究助成金
「循環器疾患に伴う後天性フォンウィルブランド症候群の診断・治療法の開発」
研究代表者、堀内久徳、総額 100 万円

② 平成 28―29 年度公益財団法人先進医薬研究振興財団特定研究助成
「循環器疾患に伴う後天性フォンウィルブランド症候群の実態解明」
研究代表者、堀内久徳、総額 1,000 万円。

③ 平成 28―29 年度 厚生労働省科研費
「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」
直接経費計 760 万円（別添の評価書参照）

④ VWF 多量体解析の標準化：
日本血栓止血学会研究促進費 100 万円
東北大学加齢医学研究所共同利用研究費 H27-30 計約 100 万円

⑤ 平成 30―32 年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業エビデンス創出研究
本年度の直接経費 1,200 万円（充足率 100%）。この研究費を得て、研究の継続が可能となった。

◆ その他

✧ 質疑応答より

Q1：保険請求の都合上、FDP と D-dimer の両方を測定することができない。
A1：D-dimer を優先とするが、各施設の事情もあり任意とする。
（参考：シスメックス・川手さんより）FDP は日本、台湾、中国くらい。国際的には D-dimer が標準）

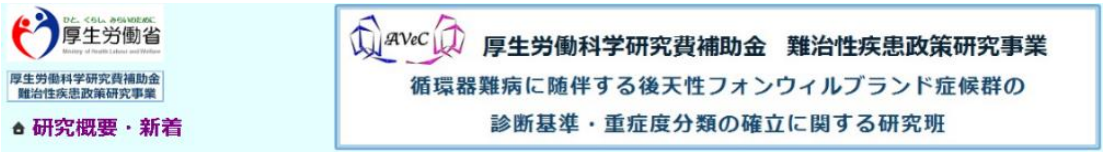
Q2：小腸出血の症例で VWD が疑われるが、検査結果では陰性と出てしまう。
A2：診断には、外注の検査会社などに依頼して画像データをもらわなくてはいけない（2～3 万円）。そして、それを医師が見て高分子多量体の欠損を判定しなければ診断できない。VWD が疑われれば治療のため優先的に多量体解析を行う（要事前連絡）。

Q3：大量出血はなく、鼻出血を繰り返し輸血までには至らない症例は LVAD-AVWS 研究の対象外か？
A3：対象外。輸血までには至らない事例として月経時の出血過多などもある。現在、LVAD-AVWS 研究として 200 例程、症例が登録されているが、論文化に向けてまとめる際に改めて、このよ

うな事例について調査を行う。J-MACS データには登録されないが、症例数も限られていることもあり、改めて各施設で調べるのがよいであろう。

（参考：AVeC 研究については「消化管・脳・その他」で分類し、全ての部位からの出血を登録対象にしている）

✧ ホームページ（http://www.idac.tohoku.ac.jp/avec/）



✧ これまでの発表論文

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. (2017) Persistent Gastrointestinal Angiodysplasia in Heyde's Syndrome After Aortic Valve Replacement. ***Intren Med.*** 56, 2431-2433
2. K. Sakatsume, M. Akiyama, K. Saito, S. Kawamoto, H. Horiuchi, Y. Saiki (2016) Intractable bleeding tendency due to acquired von Willebrand syndrome after Jarvik 2000 implant (a case report). ***J Artificial Organs*** 9, 289-292.
3. T. Tamura, H. Horiuchi, M. Imai, T. Tada, H. Shiomi, M. Kuroda, S. Nishimura, Y, Takahashi, Y. Yoshikawa, A. Tsujimura, M. Amano, Y. Hayama, S. Imamura, N. Onishi, Y. Tamaki, S. Enomoto, M. Miyake, H. Kondo, K. Kaitani, C. Izumi, T. Kimura, Y. Nakagawa (2015) Unexpectedly high prevalence of acquired von Willebrand syndrome in patients with severe aortic stenosis as evaluated with a novel large multimer index ***J Atherosclerosis Thombosis*** 22, 1115-1123
4. 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 Atherosclerosis Thombosis*** 23, 1150-1158
5. 坂爪公、堀内久徳（2016）「高ずり応力が引き起こす後天性フォンウィルブランド症候群」**人工臓器** 45, 225-228
6. 堀内久徳、松本　雅典、小亀　浩市（2016)「循環器疾患随伴後天性フォンウィルブランド症候群の臨床的インパクト」**血栓止血誌** 27, 316-321
7. 藤村吉博（2016)「血栓止血因子　VWFと血管新生の連関」**BIO Climica** 31, 559.
8. 堀内久徳（2016）「循環器異常そのものが招く出血傾向」**BIO Climica** 31, 562-563
9. 松本雅則（2016)「フォンウィルブランド因子とその切断酵素 ADAMTS13」**BIO Climica** 31, 564-568
10. 田村俊寛（2016)「大動脈弁狭窄症に伴う消化管出血：ハイド症候群」**BIO Climica** 31, 569-572
11. 大場豊治、福本義弘（2016)「肺高血圧に伴う後天性フォンウィルブランド症候群」**BIO Climica** 31, 573-576
12. 坂爪公、齋木佳克（2016)「機械的補助循環治療の現況とその合併症としての後天性フォンウィルブランド症候群」**BIO Climica** 31, 577-580
13. 本澤有介、松浦稔、仲瀬裕志（2016)「消化管血管異形成（angiodysplasia）の病態とその対処法」**BIO Climica** 31, 581-584