

2019年度 研究開発計画書

I. 基本項目

1-1. 研究開発課題名

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

1-2. 分担研究開発課題名

- ・循環器疾患および原因不明の消化管出血例の登録および経過観察
- ・循環器疾患・消化管出血症例の登録およびVWF多量体解析等の血液学的解析
- ・循環器疾患症例の登録およびVWF多量体解析等の血液学的解析

2. 委託期間（全研究開発実施予定期間）

2019年4月1日から2020年3月31日（2018年4月1日から2021年3月31日）

3. 研究開発担当者連絡先

住所：〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1

機関名：国立大学法人東北大学

所属・役職：加齢医学研究所・教授

氏名：堀内 久徳

E-mail：hisanori.horiuchi.e8@tohoku.ac.jp

TEL：022-717-8463

FAX：022-717-8463

4. 研究開発体制

<http://www.idac.tohoku.ac.jp/avec2/team.html>

【研究開発全体の内容】

1. 概要等

止血因子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、ずり応力依存的に分解されて血液中では2-80サブユニットからなる多量体として存在するが、止血には高分子量領域の多量体が重要である。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等過度の高ずり応力が生じる循環器疾患ではVWF多量体の分解亢進によりVWF高分子多量体が欠損することで後天性フォンウィルブランド症候群(AVWS)という止血異常症が随伴することがある。循環器疾患随伴AVWSには、現状以下のような問題がある:①診療現場では本合併病態はほとんど認識されておらず、適切な治療方針がとられないことがある、②診断法のVWF多量体解析は定量的に評価されておらず、そのため軽症・重症の概念がない、③循環器疾患毎の血液学的AVWSの発症頻度・重症度や、出血性合併症の頻度、出血のリスクとなるAVWS重症度等は全く不明である。④AVWS存在下の出血時の最適な対処法も不明である。

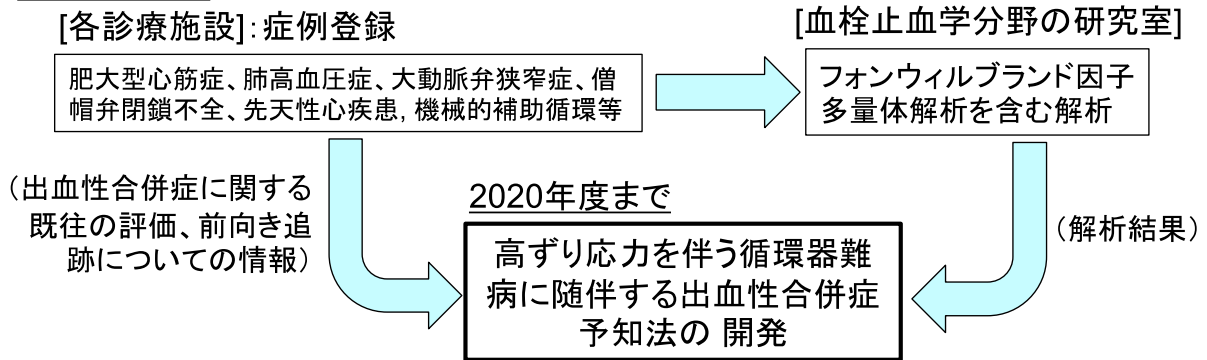
そこで我々は上記疾患を含む循環器疾患に随伴するAVWSの診断基準及び重症度分類を確立することを目的として、2015年より多施設共同前向き観察研究を開始した。我々が開発したVWF多量体解析の定量法を用いて登録症例のAVWSの重症度を解析し、AVWS重症度と出血性合併症発症との関係を横断的・縦断的に評価し、上述の問題点を解決する。各疾患で200-500例、総計約2500例の登録を計画しているが、体制が整いこれまでに計667例が登録された。本研究では症例登録をさらに促進し、十分な症例が集積した疾患から順次解析する。循環器難病を含む種々の疾患のAVWSの重症度を定量解析して、出血イベントを評価するというこのような体系的臨床研究は世界的にも例がない。なお本研究は東北大および各参加施設の倫理委員会の承認を受け、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している。

現在、日本血栓止血学会にて、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、循環器疾患に伴う AVWS について、申請者・堀内が執筆を担当している。現在、国内外のエビデンスがほとんどなく、本研究成果を重要なエビデンスとして、逐次盛り込んでいく。

(概要図)

ロードマップ

—2020年6月

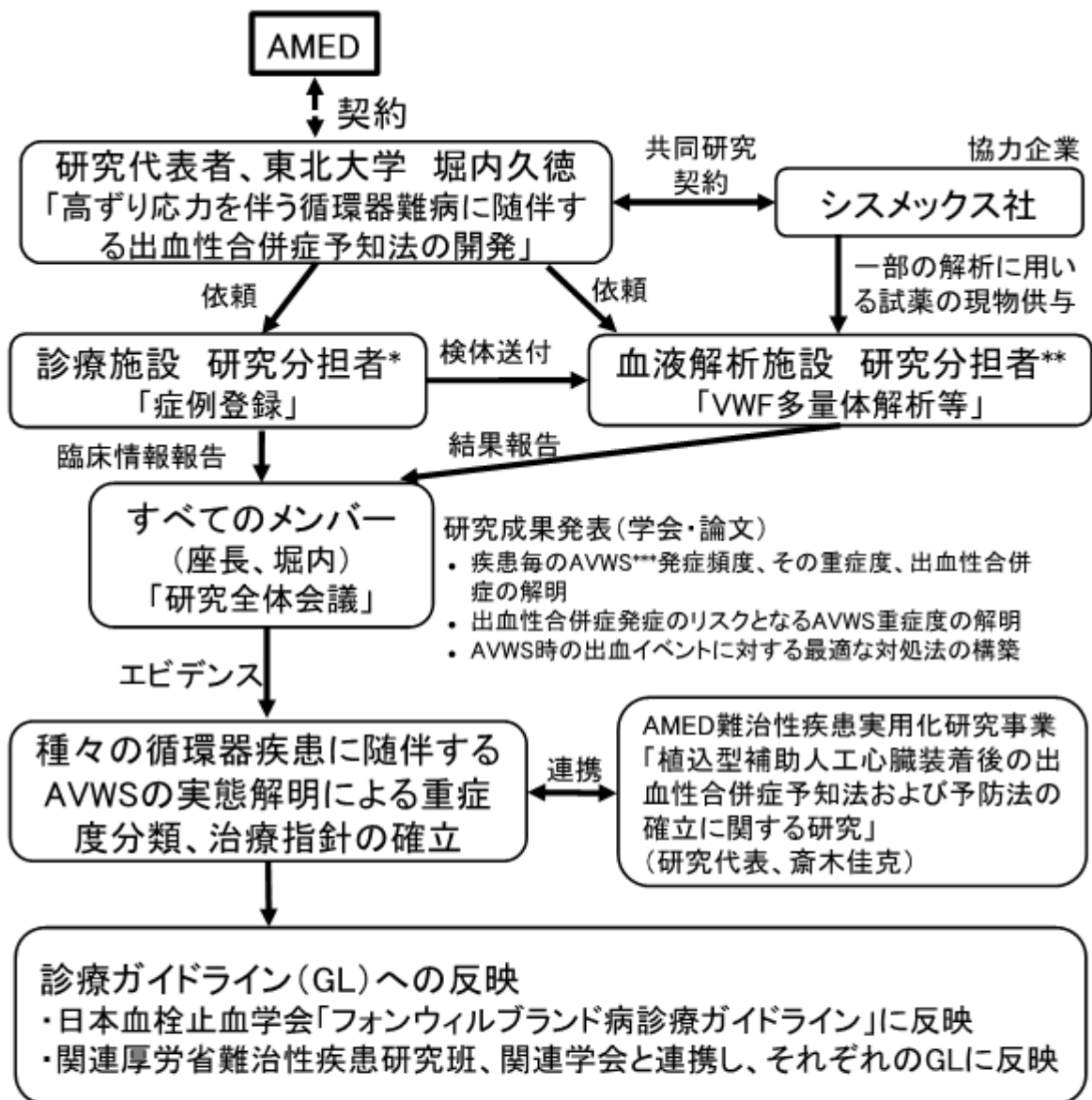


横断的評価については、十分な症例数が集まった疾患から、解析・評価する。
追跡データの縦断的評価については2020年度に評価する。

- 各疾患毎のAVWS発症頻度、その重症度、出血性合併症の頻度が明らかになる。
- 出血性合併症発症のリスクとなるAVWS重症度が明らかになる。
- AVWS時の出血イベントに対する最適な対処法が明らかになる。

- 研究成果の学会発表・論文発表
- 日本血栓止血学会のフォンウィルブランド病診療ガイドラインへの反映
- 関連学会、関連厚労省研究班のガイドラインへの反映

【体制図】



* 「診療施設」：

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学	下川 宏明	天理よろづ相談所病院消化器内科	大花 正也
東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科	齋木 佳克	天理よろづ相談所病院小児科	土井 拓
東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野	正宗 淳	小倉記念病院循環器内科	安藤 献児
東北大学大学院医学系研究科呼吸器外科学	岡田 克典	小倉記念病院心臓血管外科	曾我 欣治
京都大学大学院医学研究科循環器内科学	木村 剛	九州大学医学研究院成長発達医学分野	大賀 正一
京都大学大学院医学研究科消化器内科学	山本 修司	久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門	福本 義弘
国立循環器病研究センター心臓血管内科	安田 聡	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	鳥村拓司
天理よろづ相談所病院循環器内科	田村 俊寛	熊本大学大学院生命科学研究所循環器内科学	海北 幸一
天理よろづ相談所病院心臓血管外科	岩倉 篤	札幌医科大学医学部消化器内科学講座	仲瀬 裕志

** 「血液解析施設」：

東北大学加齢医学研究所基礎加齢研究分野	堀内 久徳	奈良県立医科大学輸血部	松本 雅則
東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野	山口 拓洋	国立循環器病研究センター分子病態部	小亀 浩市
東北大学病院診療技術検査部門 (検査部)	藤巻 慎一		

*** 「AVWS」：acquired von Willebrand syndrome (後天性のフォンウィルブランド症候群)

【連携する学会、厚労省政策研究班等】

学会名、政策研究班名	本研究開発提案において連携する内容
日本血栓止血学会	診療ガイドライン作成：現在、日本血栓止血学会にて、フォンウィルブランド病に関する診療ガイドラインを作成中であり、1-2年後に公開予定である。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章の執筆を、本応募研究の代表者・堀内が担当している。しかし、参考にすべき内外のエビデンスがほとんどなく、現状では内容的にはエキスパートコンセンサスの域を出ることができないと考えている。本研究成果を重要なエビデンスとして、逐次盛り込んでいく計画である。
日本動脈硬化学会	学術委員会血栓部会の主要テーマのひとつが、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である。
<p>厚労省難治性疾患政策研究事業班：「血液凝固異常症等に関する研究」(村田満班長)、「特発性心筋症に関する調査研究」(筒井裕之班長)、「自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成」(一瀬白帝班長)、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」(巽浩一郎班長)等</p> <p>関連学会：日本循環器学会、日本小児循環学会等</p>	本研究は、種々の循環器難病を含む症例を対象とし、研究分野も循環器領域と血液領域、小児科領域、さらには消化器領域にわたる。そのため、関わる厚労省難治性疾患政策研究事業班は左記のように多い。本応募研究の班員の中には左記の厚労省難治性疾患政策研究事業班を兼ねている場合も多く、連携を取るよう努める。また、本応募研究で、結果が明らかとなった疾患に関しては、疾患毎に関連する厚労省難治性疾患研究班や関連学会と連携し、それぞれの疾患の診療ガイドラインに反映していただく。