

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10204

研究課題名(和文) 機械的補助循環症例における後天性フォンウィルブランド病の実態解明

研究課題名(英文) Elucidation of acquired von Willebrand syndrome in cases with mechanical circulation support

研究代表者

藤原 英記 (Fujiwara, Hidenori)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：20747117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、まず後天性フォンウィルブランド症候群の血液学的重症度検査法を確立した。これを用いて、当施設における植込型補助人工心臓術後患者41人について検査を行い、後天性フォンウィルブランド症候群の血液学的な重症度と消化管出血の関連を明らかにすると共に、出血リスクとなり得ることを示した。また本研究のもう一つの目的は、後天性フォンウィルブランド症候群の血液学的重症度を予測する方法を開発、実践することであったが、血液に対するせん断負荷装置を新規に開発するとともに後天性フォンウィルブランド症候群の血液学的重症度を予測する方法を確立し、特許出願を行った。

研究成果の概要(英文)：In this study, we first established methodology of a hematological severity of acquired von Willebrand syndrome. Using this, we examined 41 patients after implanted left ventricular assist device, clarified the relationship between the hematological severity of acquired von Willebrand syndrome and gastrointestinal bleeding. Another purpose of this study was to develop the method to predict hematological severity of acquired von Willebrand syndrome. We newly developed a shear-stressor for blood and established a method for predicting the hematological severity of acquired von Willebrand syndrome, and filed a patent application.

研究分野：医学

キーワード：von Willebrand factor 後天性von Willebrand症候群 補助人工心臓 出血合併症 vWF large multimer Index 消化管出血 Shear stress ADAMTS13

1. 研究開始当初の背景

内科治療抵抗性の心不全又は急性循環不全に対する機械的補助循環の治療効果は証明されている。機械的補助循環に伴う主要合併症の一つに出血があり、補助装置離脱や心臓移植への橋渡し治療の妨げになる。機械的補助循環治療において抗凝固療法は必須であるが、その過剰効果で出血が生じ得る一方、機械的補助循環治療自体に伴う von Willebrand Factor (vWF) multimer の変化が注目されている。

2. 研究の目的

本研究では、機械的補助循環患者を対象に vWF multimer 及びその関連因子の変化が、出血合併症の指標になるか否かを検証し、さらに、後天性 von Willebrand 病発症に対する補助循環機種による差があるかを明らかにし、機械的補助循環治療の向上に貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

同意が得られた機械的補助循環治療患者を登録し、一般的な血栓止血指標に加えて、ADAMTS13 活性、vWF 活性・抗原量とともに vWF multimer 解析を行い、出血性合併症に重点をおきつつ臨床経過を追跡する。vWF 高分子 multimer の cut-off 値を設定し、補助循環装置機種決定の際の出血予知法の確立を目指す。機械的補助循環装着後は、治療条件(ポンプ回転数など)変更時、また心臓移植や自己心機能改善に伴う機械的補助循環の抜去後に vWF 高分子 multimer 解析を行い、機械的補助循環の存在自体や駆動状況が vWF 高分子 multimer に及ぼす影響を評価する。さらに、機種ごとの影響を明らかにする。以上のようにして、我が国の機械的補助循環治療における後天性 von Willebrand 症候群の実態を明らかにし、臨床上有用な知見を得る。

4. 研究成果

vWF 高分子多量体の欠損で診断される、後天性フォンウィルブランド症候群は、近年左心補助人工心臓(LVAD)治療後の消化管出血の一因ではないかと考えられている。しかしながら、その欠損の程度に関しては、定量的に評価されておらず、LVAD 患者における後天性フォンウィルブランド症候群が、LVAD に関連した消化管出血の原因かどうかは不明のままであった。

本研究では、LVAD 装着後の41症例において、後天性フォンウィルブランド症候群の血液学的重症度として、vWF 高分子多量体の欠損を定量的に評価した(本研究では、vWF large multimer Index という定量化の指標を用いた。)。その結果、12 症例に消化管出血症例を認め、消化管出血例は非出血例と比較してより重症な vWF 高分子多量体の欠損を示して

いた。さらに、全ての消化管出血患者の Index は40%以下であった。

本結果は、後天性フォンウィルブランド症候群の血液学的重症度と LVAD 患者における消化管出血との密接な関連を示し、また Index のある閾値を伴った形で示される重篤な後天性フォンウィルブランド症候群が消化管出血のリスクとなり得ることを示している。

また本研究は単一施設の少ない症例数の後ろ向き研究であるから、Index 40%という基準については、より大規模な前向きの臨床研究を行うことによって、検証を行う必要がある。2017年4月より、我々のグループが主研究施設となって、「植込型補助人工心臓装着後の出血性合併症予知法および予防法の確立に関する研究」(臨床試験登録番号: UMIN000027761)を開始した。本研究は、全国の主要な植込型補助人工心臓実施施設、10施設が参加して、2年間に約200例の新規植込型 VAD 装着例を登録して前向きに評価し、植込型 LVAD 装着後の後天性フォンウィルブランド症候群の重症度、そして後天性フォンウィルブランド症候群重症度と出血性合併症発症の関係を明らかにすることを目的としている。今後臨床研究より得られるエビデンスと本研究結果を併せて検討することで、LVAD 装着後の出血性合併症の予知指標を確立し、予防策(抗凝固療法や抗血小板療法の適正化)を構築して診療指針に反映させることが可能となるかもしれない。

本研究の限界には、本研究が少数の患者を対象とした後ろ向き単一施設研究であったという事実が含まれる。LVAD 患者の消化管出血の予測因子として、vWF large multimer Index の確立のためには、さらなる研究が必要とされる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

Sakatsume, K. Akiyama, M. Saito, K.

Kawamoto, S. Horiuchi, H. Saiki, Y.

Intractable bleeding tendency due to acquired von Willebrand syndrome after Jarvik 2000 implant. J Artif Organs, Sep 2016, 19(3):289-92, 査読有、doi: 10.1007/s10047-016-0896-7.

K. Sakatsume, K. Saito, M Akiyama, K. Sasaki, S. Kawatsu, G. Takahashi, O.

Adachi, S. Kawamoto, H. Horiuchi, Y. Saiki (2018) Association between the severity of acquired von willebrand syndrome and gastrointestinal bleeding after continuous flow left ventricular assist device implantation. Eur J Cardio-Thorac Surg, 2018 May 8. 査読有、doi: 10.1093/ejcts/ezy172

坂爪公、齋木佳克 (2016) 「人工循環中の出血凝固因子」人工臓器 45, 221-224、査読有、<https://doi.org/10.11392/jsao.45.221>

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 Clinica 31, 577-580、査読無

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 第 46 回日本心臓血管外科学会 (2016.2.15-17、名古屋) Ko Sakatsume, Masatoshi Akiyama, Kenki Saito, Ichiro Yoshioka, Shinya Masuda, Hidenori Fujiwara, Osamu Adachi, Kiichiro Kumagai, Shunsuke Kawamoto, Hisanori Horiuchi, Yoshikatsu Saiki. Acquired von Willebrand syndrome in patients with implantable left ventricular assist device.
2. 第 44 回人工心臓と補助循環懇話会 (2016.3.4-5、松島大観荘) 坂爪公、秋山正年、齋藤健貴、川本俊輔、堀内久徳、齋木佳克 「植込型補助人工心臓における出血合併症 - 後天性フォンウィルブランド症候群の定量的評価 - 」
3. 第 80 回日本循環器学会学術集会 (2016. 3.18-20、仙台) Ko Sakatsume, Masatoshi Akiyama, Kenki Saito, Ichiro Yoshioka, Shinya Masuda, Hidenori Fujiwara, Osamu Adachi, Kiichiro Kumagai, Shunsuke Kawamoto, Hisanori Horiuchi, Yoshikatsu Saiki. Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Implantable Left Ventricular Assist Device
4. 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 (2016.6.18 奈良) 坂爪公、齋藤健貴、秋山正年、堀内久徳、齋木佳克 「植込み型補助人工心臓における後天性フォンウィルブランド病」
5. 第 48 回日本動脈硬化学会学術総会 (2016.7.14-15、東京) スポンサーシップシンポジウム 「人工心臓医療の現状と将来：血栓と出血との闘い」坂爪公、堀内久徳、齋木佳克 「補助人工心臓治療における出血合併症と後天性フォンウィルブランド症候群」

6. 24th congress of the International Society for Rotary blood Pumps (ISRBP 2016) (2016.9.20-22, Mito Japan) Ko Sakatsume, Masatoshi Akiyama, Kenki Saito, Shunsuke Kawamoto, Hisanori Horiuchi, Yoshikatsu Saiki. Acquired von Willebrand syndrome associated with implantable left ventricular assist device

7. 第 82 回日本循環器学会 (大阪、2018 年 3 月 23-25 日) vWF Large Multimer Index could be a Predictive Value of Gastrointestinal Bleedings after LVAD Implantation. 坂爪 公・秋山正年・河津 聡・堀内久徳・齋木佳克

8. 第 82 回日本循環器学会 (大阪、2018 年 3 月 23 - 25 日) Gastrointestinal bleeding event during left ventricular assist device therapy. 齋木佳克

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：せん断応力負荷時のフォンウィルブランド因子高分子マルチマーの保持率のインビトロ測定法
発明者：坂爪 公、齋木佳克、堀内 久徳
権利者：同上

種類：特許
番号：特願 2017-186730
出願年月日：平成 29 年 9 月 27 日
国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者
藤原 英記 (Fujiwara Hidenori)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：20747117

(2)研究分担者
齋木 佳克 (Saiki Yoshikatsu)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50372298

秋山 正年 (Akiyama Masatoshi)
東北大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：80526450

河津 聡 (Kawatsu Satoshi)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：80633685