

研究計画書

1. 研究名称

透析患者における消化管出血と後天性フォンヴィレブランド症候群の関連性

2. 研究組織

研究責任者 徳永尚樹

研究分担者 原美月、宮繁歩那実、米田ゆか、山田真由美、岡本拓也、三好人正

3. 研究の背景及び目的

慢性透析患者には種々の合併症の存在が知られているが、中でも消化管出血の合併は予後を左右する重篤な合併症となることが多い¹⁾。さらに、透析患者では非透析慢性腎不全患者と比較して出血のリスクが高く、重大な出血イベントの発症が 7 人に 1 人あると報告されている²⁾。当グループにおいても 2024 年、2025 年に実施された定期の便ヘモグロビン検査の陽性率は、それぞれ 12.1%、17.7%と一般的な大腸がん検診の陽性率である 5~10% に比べ高い。透析患者の消化管出血原因として最も多い潰瘍性疾患に次いで *angiodysplasia* の割合が上部・下部ともに多いとされている³⁾。

後天性フォンウィルブランド症候群 (AVWS) は、フォンヴィレブランド因子 (vWF) の分解亢進を機序とする大動脈弁狭窄症に合併した Hyde 症候群により消化管血管異形成 (*gastrointestinal angiodysplasia*) から出血を来することが知られているが、vWF は尿毒素により粘着阻害が起こることも報告されており、透析患者では vWF の機能低下も出血傾向の原因の一つであると考えられる。vWF は血管新生因子 (VEGF) の活性を抑制する働きがあるため、vWF が低下すると VEGF の活性化が起こり *angiodysplasia* を起こす⁴⁾。しかしながら透析患者において *angiodysplasia* の消化管出血が多いことと AVWS の関連性や合併頻度についての報告例はなく、その関連性は不明である。本研究では、透析患者における出血原因の一つとして、AVWS の関与とその合併頻度を明らかにし、透析患者における vWF 活性/抗原比測定を用いた出血リスクの評価法の有用性を確立することで、適切な治療に繋げ、透析患者の予後を改善することを目的とする。

4. 研究により予想される医学上の貢献及び意義

透析患者における出血合併症として AVWS の合併頻度を明らかにすることで、消化管出血時の鑑別疾患の一つとして考慮することができ、適切な治療へ繋げることができる。また、AVWS では、基本的に原疾患の治療や vWF 補充療法で出血症状や貧血は改善されるため、不必要な輸血治療を防ぐことにも繋がる。さらに、vWF 活性/抗原比を評価することが、貧血管理や消化管内視鏡検査・治療介入の指標となる可能性がある。

5. 研究の方法及び期間

5.1 研究の方法

- ①透析患者の便へモグロビン検査において、陽性であった患者または、定期の内視鏡検査にて出血を認める透析患者に、一般的な止血スクリーニング検査（PT、APTT、フィブリノゲン、血小板数）と vWF 活性、vWF 抗原を測定し、出血性素因の有無および vWF 活性/抗原比を調べる。
- ② ①の患者群のうち、vWF 活性・抗原量 30%未満または vWF 活性/抗原比が 0.7 未満の患者において、コラーゲンおよびリストセチンを惹起物質とした血小板凝集能を測定し、vWF の粘着機能異常の有無を調べる。また、リストセチン凝集の低下症例については vWF マルチマー解析を行う。
- ③ ①の患者に内視鏡検査を実施して消化管出血の原因を調べ、angiodysplasia と AVWS の関連性を調べる。また、背景にある臨床検査項目や投薬歴（ワルファリン・ヘパリン・直接経口抗凝固薬）、バスキュラーアクセスエコー所見、消化器癌の有無などを用いて他の出血リスクとなる病態を比較し、vWF 活性/抗原比の低下に加え出血のリスク因子となる項目を調べ、vWF 活性/抗原比を用いた透析患者の出血リスクの評価方法を確立する。

5.2 研究の種類・デザイン（いずれかをチェック）

	侵襲あり	軽微な侵襲あり	侵襲なし
介入研究			
観察研究 試料あり		○	
観察研究 試料なし			

観察研究の場合（いずれかをチェック）

- ☐ 記述研究 ☐ 横断研究 ☒ 前向きコホート研究 ☐ 後向き研究
☐ 症例対照研究

5.3 研究実施期間

- ・登録期間：研究倫理委員会承認日～2027 年 12 月 31 日
- ・調査期間：研究倫理委員会承認日～2028 年 3 月 31 日

5.4 研究実施施設

川島病院

6. 研究対象者の選定

6.1 選択基準

便ヘモグロビン検査陽性透析患者または、定期的内視鏡検査にて出血を認める透析患者
(血液透析・腹膜透析)

6.2 除外基準

先天性・後天性血友病患者

痔などの外的要因による便ヘモグロビン陽性患者

6.3 予定する研究対象者数

目標症例数：選択基準の対象者の中で、vWF 活性・抗原量が 30%未満または vWF 活性/抗原比が 0.7 未満での症例においてリストセチン凝集能低下症例が 20 例に達するまで

比較対象：便ヘモグロビン検査陰性透析患者（血液透析・腹膜透析）20 例

7. 研究に使用するデータ

- (1) 患者情報（年齢、性別、疾患名、治療薬、合併症）
- (2) 検体採取日または直近の臨床検査値（血算、凝固、生化学、免疫、VA エコー所見）

8. 評価項目

8.1 主要評価項目

vWF 活性、vWF 抗原量、vWF 活性/抗原量の比と内視鏡検査所見（angiodysplasia の有無など）を比較する。vWF 活性・vWF 抗原量が 30%未満または活性/抗原比が 0.7 未満の場合はコラーゲンおよびリストセチン凝集能を評価する。リストセチン凝集能低下症例は vWF マルチマー解析も行い評価する。

8.2 副次評価項目

抗凝固薬・抗血小板薬の投与の有無、血小板数、蛋白合成能、VA エコー所見、消化器癌の有無が出血リスクを増加させるかを比較する。また、血液透析患者と腹膜透析患者に AVWS の発生率に差があるかを比較する。

9. 統計解析方法

- ・統計解析には EZR version 1.68 (Bone Marrow Transplantation 2013: 48, 452-458) を用いる。
- ・患者背景や各指標の相関などの比較は、student t または Pearson χ^2 検定などを用いる。各群間の有意性の比較は項目の正規性に応じ、2 群間比較や多重比較検定などで評価

する。

10. 研究終了後の対応

研究終了（中止・中断）報告書により結果報告を行う。研究の成果は専門学会や論文として公表する場合がある。

11. 試料、記録等の保存および他の機関等の資料の利用

原本は川島ホスピタルグループで使用する S ドライブに保存する。患者対応表を作成し個人が特定されない形でのデータを L ドライブに移し、編集・解析作業を行う。他の機関等の資料は利用しない。

12. 研究対象者に説明し同意を得る方法

- ☐ 文書による同意（文書でのインフォームドコンセント）
- ☒ 口頭同意・記録作成（口頭でのインフォームドコンセント）
- ☐ 適切な同意
- ☐ 通知とオプトアウトの保障

13. 中止基準

- ① 患者から研究参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 本研究自体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

14. 有害事象発生時の取り扱い

14.1 有害事象発生時の被験者への対応

観察研究であり、検体採取は日常診療の臨床検査依頼時と同時に行われるため、研究による有害事象は発生しない。

14.2 報告すべき有害事象

14.2.1 報告の対象となる有害事象について：特記事項なし

14.2.2 報告経路：特記事項なし

14.2.3 報告期限：特記事項なし

14.3 その他の有害事象：特記事項なし

15. 実施計画書からの変更、逸脱に対する取り扱い

変更があった場合は再度研究倫理委員会へ申請して承認を得る

16. 研究対象者の人権および安全性・不利益に対する配慮

16.1 人権への配慮（個人情報の取り扱い）

研究責任者等は、識別コードで研究対象者に関する記録を特定することとする。

研究結果を公表する際は、研究対象者に関する記録を特定できる情報を含まないようにする

16.2 安全性・不利益への配慮

本研究に参加することによる安全性の問題および不利益は特別に生じない。

17. 研究対象者の費用負担

本研究の対象者の費用負担はない

18. 健康被害の補償および保険への加入（補償の有無について）

18.1 健康被害の補償

本研究による特別な補償は行われない

18.2 賠償保険への加入

本研究における賠償保険の加入は行われない

19. 倫理的配慮

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013 年改定）」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年 3 月 23 日公布、令和 4 年 6 月 6 日一部改訂、令和 5 年 4 月 17 日一部改訂、令和 6 年 4 月 1 日一部改訂）を遵守して実施する

20. 研究結果の帰属と公開

研究結果は社会医療法人川島会川島病院に帰属する。

研究結果は、公益財団法人石橋由紀子記念基金の研究報告書および、日本血栓止血学会、透析医学会などの専門学会等で公表する。

21. 研究資金および利益相反

2025 年度 公益財団法人石橋由紀子記念基金を使用する

22. 研究のオリジナリティー、類似研究の有無（有る場合は相違点を記載）

vWF が尿毒素による粘着機能低下が起こることや、高ずり応力などの高分子マルチマーの欠失で angiodysplasia を引き起こすこと、また、末期腎不全患者や透析患者における angiodysplasia の消化管出血の頻度についてはいくつか報告例があるが、消化管出血の原

因が vWF の低下であることを証明して報告した例はなく、適切な透析医療を行う上で重要なエビデンスの一つとなりうる。

2 3. 参考資料・文献リスト

- 1) 透析会誌 23 (11): 1301~1305, 1990.
- 2) Mohit M, et al, Can J Kidney Health Dis. Jun 22:10, 2023.
- 3) 宮澤晴久, 他, 透析会誌 47 (6) : 351-357, 2014.
- 4) Christina Crossette-Thambiah, et al, Haematologica. Mar 1;110(3):588-595, 2025.