

課題番号 40

高ずり応力解除により消化管粘膜血管異形成が縮小・消退する 分子機構の解明

[1] 組織

代表者：井上 健
(京都府立医科大学・消化器内科)
対応者：堀内 久徳
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：全 完
(京都府立医科大学・循環器内科)

研究費：物件費 4 万円，旅費 6 万円

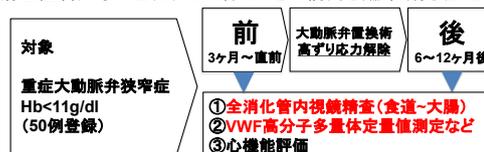
[2] 研究経過

高齢化に伴う大動脈弁狭窄症(AS)症例、また植込型 LVAD (左室補助人工心臓)等機械的補助循環による治療症例も急増しているが、それに伴う原因不明の消化管出血や消化管出血性合併症が頻発している。これらでは、高ずり応力により止血機能に重要なフォンウィルブランド因子(VWF)の機能異常が生じ、出血性疾患である後天性フォンウィルブランド症候群(AVWS)を発症する。その結果、全消化管に粘膜血管異形成が形成され出血の合併を認める。しかしその頻度や出血部位など病態は未だ不明である。本研究では、AVWS において、高ずり応力下のフォンウィルブランド因子(VWF)の機能低下が消化管粘膜血管異形成と出血の原因であるとの仮説のもと研究を展開している。今後増加が予想される AVWS における消化管出血とリスク因子の相関関係を明らかにし、さらに堀内久徳教授の研究室において、VWF 高分子多量体の定量的評価の解析方法の技術の習得とその改良を目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。

本研究は京都府立医科大学医学倫理審査委員会にて承認された(ERB-C-1549)。既に重症 AS 症例 50 例のエントリーを行い、全消化管内視鏡精査、血栓止血学的マーカー値の解析を行った。研究のスケジュールを下図に示す (図 1 参照)。

図1: 京都府立医科大学でこれまでにやってきた前向き臨床研究 (ERB-C-1549)



一ヶ月に一度、Zoom によるディスカッションを行い、研究の遂行に関する打ち合わせを行った。また3ヶ月に一度、対面の会議を行い、堀内久徳教授から解析方法、解析結果に関してご指導をいただいた。さらには、京都府立医科大学・循環器内科・大学院生・岩谷拓馬が、東北大学加齢医学研究所の研究室で、VWF 高分子多量体の定量的評価の解析方法の技術に関するご指導をいただいた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。ヘモグロビン濃度 11g/dl 未満の貧血を呈する経カテーテル的大動脈弁植え込み術 (TAVR) を施行予定の重症 AS 症例 50 例を対象とし、TAVR 施行前後に VWF 高分子多量体の定量的評価と全消化管粘膜精査を行った。TAVR 前には 92% に消化管粘膜血管異形成を認め、特に小腸に多く認めた (小腸 67%、大腸 47%、胃 26% (重複あり))。また TAVR 前には VWF 高分子多量体の定量値は約 80% の症例で低下していたが TAVR 後にはヘモグロビン濃度と VWF 高分子多量体の定量値のいずれもが有意に上昇した (図 2 参照)。驚くべきことに TAVR 後には消化管粘膜血管異形成の数は有意に減少し、サイズも縮小することを明らかにした (図 3 参照)。

図2 令和3, 4年度の成果
TAVR施行前後でのHb値とVWF高分子多量体定量値の変化
ヘモグロビン(Hb)値 VWFマルチマーインデックス
(高分子多量体定量値)

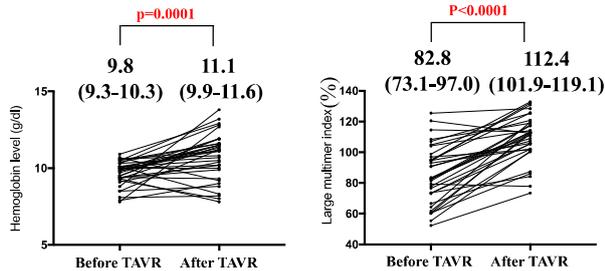
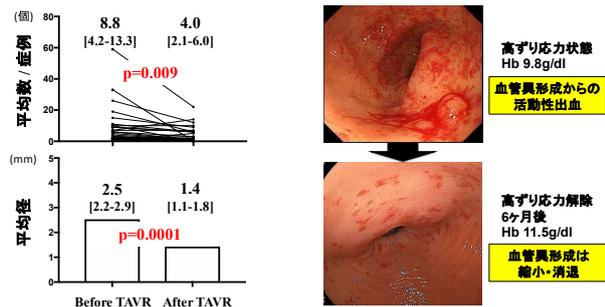


図3: 高ずり応力解除により消化管血管異形成は縮小・退縮した



(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究、R3~R5、「高ずり応力を伴う循環器疾患に随伴する消化管血管異形成の形成・消退の実態解明」のプロジェクト、日本消化管学会多施設共同臨床研究助成、R3~R4、「ハイド症候群における消化管出血リスク予測法の開発」に発展した。下記の成果資料に示すように、本分野で学会発表、論文公表を行い、未だ認知度の低い本疾患の啓発につながると考えられた。また、本共同研究で明らかになった後天性フォンウィルブランド症候群におけるフォンウィルブランド因子高分子多量体解析の成果は、消化管粘膜血管異形成の病態の解明に結びつき、今後の発展が期待されている。

[4] 成果資料

(1) Ken Inoue, Masaki Yashige, Kan Zen, 他.

The effect of transcatheter aortic valve replacement on aortic stenosis - associated gastrointestinal angiodysplasia: a prospective study. DDW2023, McCormick Place, Chicago, IL, MAY 6-9, 2023

Session: AGA Upper GI Bleeding, Research Forum

Session Date & Time: Sunday, May 07, 2023, 8:00 AM-9:30 AM

Session Moderators: John Saltzman; Ian Gralnek.

(2) Ken Inoue, Reo Kobayashi, Yoshito Itoh.

The effect of transcatheter aortic valve replacement on aortic stenosis - associated gastrointestinal angiodysplasia:

The endoscopic features of Heyde's syndrome JDDW2023, Kobe Convention Center, Kobe, November 2-5, 2023

Session: WS13 Recent trends in the endoscopic management of the hemorrhagic diseases in the small or large bowel

Session Date & Time: Friday, Nov 04, 2023, 9:00 AM-12:00 AM

Session Moderators: Professor Dr Motohiro Esaki; Professor Dr Tomonori Yano

(3) Sugino S, Inoue K*, Zen K, --13 名省略--, Matoba S, Itoh Y. Gastrointestinal angiodysplasia in patients with severe aortic stenosis - The endoscopic features of Heyde's syndrome. Digestion, 2023;104(6):468-79. 【325 例の重症 AS を多施設後ろ向き臨床研究にて解析し、高率に全消化管に消化管粘膜血管異形成が存在することを明らかにした】

(4) Yashige M, Inoue K*, Zen K, --10 名省略--, Horiuchi H, Itoh Y, Matoba S. Assessment of gastrointestinal angiodysplasia before and after treatment of severe aortic stenosis. N Engl J Med, 2023;389(16):1530-2. 【50 例の重症 AS を前向き臨床試験にて解析し、TAVR 後には消化管粘膜血管異形成の数・サイズともに有意に減少することを明らかにした】