

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07967

研究課題名（和文）高ずり応力状態下での消化管粘膜血管異形成の実態とその発症メカニズムの解明

研究課題名（英文）Study of formation and disappearance of gastrointestinal angiodysplasia that is associated with high shear stress

研究代表者

井上 健（Inoue, Ken）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：10613945

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：Hb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）を施行予定の重症大動脈弁狭窄症50例を対象とし、TAVR施行前後にフォンウィルブラント因子（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94%に消化管血管異形成を認め、特に小腸に多く認めた（小腸69%、大腸49%、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Hb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。驚くべきことにTAVR後には消化管血管異形成の数は有意に減少し、サイズも縮小した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会において罹患数が増加している重症大動脈弁狭窄症症例の約70%で小腸に血管異形成が存在する。本研究結果から消化管出血高リスク症例を同定することが可能となり、内視鏡的止血術などの介入はもろんのこと、現在はその手術適応が心エコーでの狭窄の重症度と心不全、狭心症、失神などの症状で決定されている大動脈弁狭窄症に対して大動脈弁置換術などの適正処置による早期治療介入が可能となり、循環器疾患に随伴する消化管出血リスク予測と適切な処置による予後やQOLの改善が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this prospective study involving 50 patients with severe aortic stenosis and anemia, 94% of the patients had angiodysplasia; of these patients, 69% had lesions in the small intestine. Active bleeding was detected in 10% of the patients and in 1% of the angiodysplastic lesions that were identified in this study. Regardless of whether angiodysplastic lesions are bleeding when they are detected during endoscopy, they may cause anemia in patients with aortic stenosis before TAVR. After the treatment of aortic stenosis with TAVR, the number and size of the angiodysplastic lesions in these patients were reduced, and no patient had active bleeding.

研究分野：消化器内科

キーワード：重症大動脈弁狭窄症 消化管出血 ハイド症候群 フォンウィルブラント因子 後天性フォンウィルブラント症候群 消化管粘膜血管異形成 経カテーテル的大動脈弁植え込み術 貧血

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

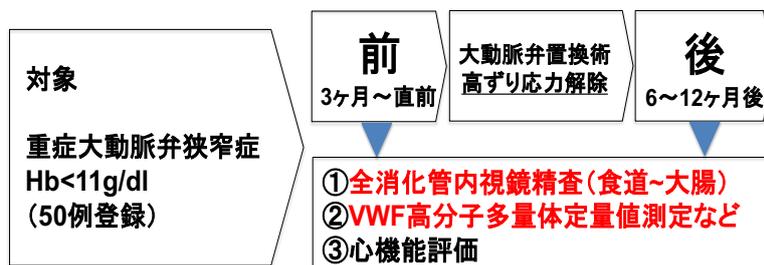
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景；：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。

2. 研究の目的；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することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法 (図 1 参照)；京都府立医科大学の倫理審査委員会承認後、京都府立医科大学でヘモグロビン値が 11g/dl 未満の貧血を呈し TAVR 施行した重症 AS 症例において、消化管粘膜血管異形成の頻度、消化管出血の頻度と TAVR 前後でのこれらの症例の病態の変化を検討した(UMIN000038948)。

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)



4. 研究成果；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 94%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 49%、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) (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.)。

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

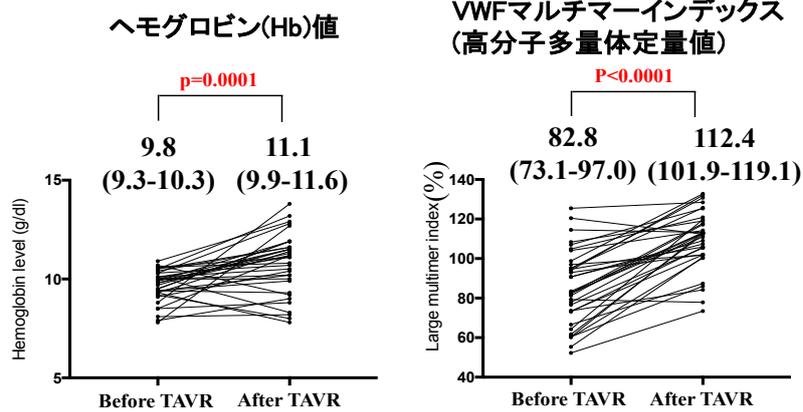
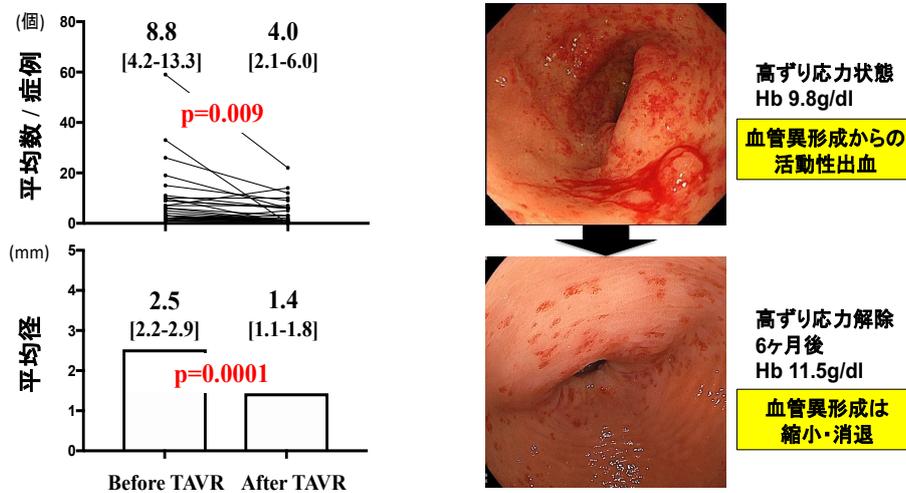


図3: 高ずり応力解除により消化管血管異形成は縮小・退縮した



超高齢社会において罹患数が増加している重症大動脈弁狭窄症症例の約 70%で小腸に血管異形成が存在する。本研究結果から消化管出血高リスク症例を同定することができれば、内視鏡的止血術などの介入はもちろんのこと、現在はその手術適応が心エコーでの狭窄の重症度と心不全、狭心症、失神などの症状で決定されている大動脈弁狭窄症に対して大動脈弁置換術などの適正処置による早期治療介入が可能となり、循環器疾患に伴う消化管出血リスク予測と適切な処置による予後や QOL の改善が期待できる。

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伴う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。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yashige Masaki, Inoue Ken, Zen Kan, Kobayashi Reo, Nakamura Shunsuke, Fujimoto Tomotaka, Takamatsu Kazuaki, Sugino Satoshi, Yamano Michiyo, Yamano Tetsuhiro, Nakamura Takeshi, Doman Tsuyoshi, Teramukai Satoshi, Horiuchi Hisanori, Itoh Yoshito, Matoba Satoaki	4. 巻 389
2. 論文標題 Gastrointestinal Angiodysplasia before and after Treatment of Severe Aortic Stenosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 1530 ~ 1532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMc2306027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zen KanY, Inoue Ken, Yashige Masaki	4. 巻 390
2. 論文標題 Gastrointestinal Angiodysplasia before and after TAVR	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 95 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMc2313153	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugino Satoshi, Inoue Ken, Zen Kan, Yashige Masaki, Kobayashi Reo, Takamatsu Kazuaki, Ito Nobuyasu, Iwai Naoto, Hirose Ryohei, Doi Toshifumi, Dohi Osamu, Yoshida Naohisa, Uchiyama Kazuhiko, Takagi Tomohisa, Ishikawa Takeshi, Konishi Hideyuki, Matoba Satoaki, Itoh Yoshito	4. 巻 104
2. 論文標題 Gastrointestinal Angiodysplasia in Patients with Severe Aortic Stenosis: The Endoscopic Features of Heyde's Syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 468 ~ 479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000533237	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 井上 健, 全 完, 堀内久徳, 他.
2. 発表標題 後天性フォン・ヴィレブランド症候群に伴う小腸出血性病変の病態
3. 学会等名 第60回日本小腸学会学術集会, 広島, 2022年11月12日, 主題セッション4「小腸出血に対する診断・治療の最前線」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上 健, 全完, 堀内久徳, 他.
2. 発表標題 後天性フォン・ヴィレブランド症候群に合併する消化管粘膜血管異形成
3. 学会等名 第44回日本血栓学術集会, 会長企画2「後天性フォン・ヴィレブランド症候群と消化管出血」, 仙台, 2022年6月.(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ken Inoue, Kan Zen, 他.
2. 発表標題 The endoscopic features of Heyde ' s syndrome. (One of The Best Abstracts)
3. 学会等名 ENDO2022, Kyoto, 2022年5月(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上 健, 内藤裕二, 全 完, 堀内久徳, 他
2. 発表標題 OGIBに潜む後天性フォンウィルブランド症候群に伴う消化管出血
3. 学会等名 GI week 2022第15回日本カプセル内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ken Inoue
2. 発表標題 Gastrointestinal Angiodysplasia caused by Acquired von Willebrand disease in Patients with Severe Aortic Stenosis
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis ISA2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 井上 健
2. 発表標題 Small Intestine Angiodysplasia Caused by Acquired von Willebrand disease in Patients with Severe Aortic Stenosis
3. 学会等名 第59回日本小腸学会学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 井上 健
2. 発表標題 OGIBに潜む後天性フォンウィルブランド症候群に伴う消化管出血
3. 学会等名 GI week 2022第15回日本カプセル内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 井上 健, 高木智久, 全 完	4. 発行年 2023年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 406
3. 書名 消化器内科 Controversy 循環器疾患に合併した難治性消化管出血の病態と治療法は？	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	全 完 (Zen Kan) (80319128)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	堀内 久徳 (Horiuchi Hisanori) (90291426)	東北大学・加齢医学研究所・教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関