

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業) 分担研究報告書

循環器難病に随伴する後天性フォンウィルブランド症候群の診断 基準・重症度分類の確立

研究分担者 松浦 稔 (京都大学医学部附属病院内視鏡部・助教)

研究要旨

大動脈弁狭窄症、肥大型閉塞性心筋症、肺動脈性高血圧症などの循環器疾患や種々の循環補助装置(補助人工心臓、経皮的補助循環など)を用いる症例では、体内(あるいは機器)内で病的に速い血流(過度の高ずり応力)を生じるために止血必須因子であるフォンウィルブランド因子(VWF)の分解が亢進し、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)を合併することがある。しかし、疾患毎のaVWSおよびそれが原因となる出血頻度は不明であり、実際の診療現場ではその病態に対する認識はきわめて低い。そこで循環器疾患に合併するaVWSの診断基準及び重症度分類を確立することを目的に、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患および対照群として微小血管病変からの下部消化管出血例を前向きに登録・追跡し、出血性合併症について横断的・縦断的に解析する本研究が平成28年度に開始された。本年(H29年)度からは、小腸のみならず大腸の微小血管病変に由来する消化管出血症例も解析対象に加え、症例登録の促進を図った。しかしながら、本年度、当施設では登録基準を満たす下部消化管出血例はなく、今後も引き続き登録可能な下部消化管出血症例のスクリーニングを継続していく必要がある。

A. 研究目的

循環器疾患、慢性肝疾患や腎疾患では時に消化管血管異形成を認め、しばしば原因不明の消化管出血(Obscure gastrointestinal bleeding: OGIB)の原因となる。中でも大動脈弁狭窄症に合併する消化管出血はHyde症候群として知られ、その病態は大動脈弁狭窄によって引き起こされたフォンウィルブランド病(IIA型)の存在下に生じる消化管血管異形成部位からの出血である。一方、大動脈狭窄症以外にも、生体内で過度な速い血流(高ずり応力)を生じるさまざまな循環器疾患(肥大型閉塞性心筋症、肺高血圧症など)で後天性フォンウィルブランド病(IIA型)が生じることも報告されているが、疾患毎の合併頻度やそれが原因となる出血リスクについては不明である。そこで、種々の循環器疾患における後天性フォンウィルブランド症候群の発症頻度やそれによって生じる出血性合併症の頻度等を明らかにし、その診断基準・重症度分類を確立することを目的とする。

(倫理面への配慮)

本研究は「GCPの遵守」およびヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則に準拠して臨床試験実施計画書を作成し、当院倫理委員会(IRB)の承認を得た(平成28年5月2日)。また臨床試験実施に際しては、研究対象者に本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からの自主的な同意(インフォームド・コンセント)を得た上で実施する。さらに症例毎に決められ

たコード番号により臨床情報や検査データを管理し、被験者の個人情報保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努める。

B. 研究方法

種々の循環器疾患症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の診断法であるフォンウィルブランド多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。また対照群として、下部消化管(小腸および大腸)出血例(微小血管病変からの下部消化管出血確定診断例、腫瘍性病変・炎症性腸疾患・感染性腸炎・薬剤性腸炎を除外された下部消化管出血例)を登録し、同様の解析を行う。さらに、出血性合併症について、疾患毎について横断的・縦断的な解析を行う。

C. 研究結果

本研究の分担研究者として私が担当したのは微小血管病変に由来する下部消化管出血症例の登録である。微小血管病変に由来する小腸出血例の頻度が必ずしも高くないことから、本年(H29年)度からは、小腸のみならず大腸の微小血管病変に由来する消化管出血例も解析対象に加え、症例登録の促進を図った。しかしながら、本年度に当施設で原因精査を行った下部消化管出血症例は計12例(小腸 4例、大腸 8例)あったが、腫瘍性疾患が2例、炎症性腸疾患が5例、憩室出血が4例、その他(原因不明) 1例であり、いずれも本研究の症例登録のエントリー基

別紙 4

準を満たすものではなかった。

D. 考察

本研究での症例登録手順や解析方法の準備は完成し、循環器症例を中心に症例登録とその解析が進行している。本年度、当施設では本研究の登録基準を満たす下部消化管出血症例はなく、今後も引き続き、登録可能な症例のスクリーニングに努める。

E. 結論

本研究における対照群となる消化管出血症例の解析には、下部消化管出血例の幅広いスクリーニングと効率的な症例登録の推進が今後の課題と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし