

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
に関する研究

研究分担者 鳥村拓司・久留米大学医学部・内科学講座消化器内科部門・教授

研究要旨

本研究の目的は、様々な臓器における原因不明の出血性疾患の原因として、多種の循環器疾患や末期心不全の治療に用いられる人工心臓等によって引き起こされる後天性フォンウィルブランド症候群 (aVWS) がどの程度関与しているか。さらにaVWSを実臨床の場で正確に診断するために、aVWSの診断基準及び重症度分類を確立することである。このため、平成28年度から多くの循環器患者の合併する出血性病変の登録が多施設間で行われて平成30年3月20日までに循環器疾患症例を中心に613例・2,431検体が登録された。我々は平成29年度に循環器疾患に合併する原因不明の小腸出血1例の登録を行った。本年度の当科における下部消化管出血症例の内訳は、小腸出血3例、大腸出血4例。うち1例はクローン病による出血であった。このうち救急搬送された原因不明の下部消化管出血症例の登録を行った。現在、多施設から登録された多くの症例を基に出血性合併症について横断的・縦断的に解析がなされている。我々も平成30年度も引き続き、主に原因不明の下部消化管出血症例を登録する計画である。

A. 研究目的

様々な循環器疾患に合併する後天性フォンウィルブランド症候群 (aVWS) 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。

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因子多量体解析を標準化し、定量的に解析を行う。そして、出血性合併症について、疾患毎に横断的・縦断的解析を行う。本研究において、本分担研究者は循環器疾患を合併する原因不明の下部消化管出血症例の登録をおこなった。

C. 研究結果

平成29年度の当科における消化管出血症例は26例であり、このうち、食道・胃静脈瘤破裂が1例、胃腫瘍12例、膵臓癌からの出血2例、GAVE1例、小腸出血3例、大腸出血4例、うち1例はクローン病による出血、肝細胞癌による胆道出血3例であった。

平成29年度は、救急搬送された原因不明の下部消化管出血症例の登録を行った。今後さらに、循環器疾患に合併した明らかな出血原を認めない下部消化管(空腸、回腸、結腸)出血

症例を登録していく予定である。

D. 考察

原因不明消化管出血は上部、下部消化管内視鏡検査では原因が特定されず、カプセル内視鏡、小腸内視鏡検査によっても出血例の約半数で出血源は特定できないとされている。原因不明消化管出血は全消化管出血症例の約5%程度と考えられている。この5%の症例のうち、循環器疾患を合併するaVWSがどの程度存在しているのかは全く明らかにされていない。本研究での症例登録は循環器系症例で順調に進んでいる。しかし、循環器疾患を合併する原因不明の下部消化管出血症例はそれほど多くなく、症例の蓄積に苦慮しているのが実情である。平成30年度はあらゆる循環器疾患に合併した下部消化管出血症例をより一層、積極的に登録していく。

E. 結論

平成29年度は体制が整い、循環器系症例の登録が順調に進んだ。我々の施設でも消化管出血症例のうち循環器疾患を合併し、明らかな腫瘍や憩室、炎症を認めない、下部消化管(空腸、回腸、結腸)症例の登録を加速する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshida T, Akiba J, Matsui T, Nakamura K, Hisamoto T, Abe M, Ikezono Y, Wada F, Iwamoto H, Nakamura T, Koga H, Yamagishi SI, Torimura T. Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Prevents Hepatic Fat Storage Inflammation, and Fibrosis in Dietary Steatohepatitis of Mice. *Dig Dis Sci*. 62: 1527-1536, 2017.
2. Nagata S, Mitsuyama K, Kawano H, Noda T, Maeyama Y, Mukasa M, Takedatsu H, Yoshioka S, Kuwaki K, Akiba J, Tsuruta O, Torimura T. Endoscopic analysis of colorectal serrated lesions with cancer. *Oncol Lett*. 2017 in press.
3. Yamauchi R, Kominato K, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Kuwaki K, Yamasaki H, Fukunaga S, Mori A, Akiba J, Tsuruta O, Torimura T. Stereomicroscopic features of colitis-associated tumors in mice: Evaluation of pit pattern. *Oncol Lett*. 14; 3675-3682, 2017.
4. Yoshioka S, Takedatsu H, Fukunaga S, Kuwaki K, Yamasaki H, Yamauchi R, Mori A, Kawano H, Yanagi T, Mizuochi T, Ushijima K, Mitsuyama K, Tsuruta O, Torimura T. Study to determine guidelines for pediatric colonoscopy. *World J Gastroenterol*. 23: 5773-5779, 2017.
5. 河野弘志, 鶴田 修, 上野恵里奈, 深水 航, 長 知徳, 柴田 翔, 渡邊裕次郎, 山田康正, 伊藤陽平, 光山慶一, 鳥村拓司. 主題: 大腸小・微小病変に対する cold polypectomy の意義と課題 大腸小・微小病変に対する内視鏡診断-拡大観察 胃と腸 52: 1535-1543, 2017
6. 本消化器病学会総会. 2017/04 東京
7. 永田 務, 鶴田 修, 鳥村拓司. 鋸歯状病変を併存した大腸癌の臨床病理学的特徴. 第 103 回日本消化器病学会総会. 2017/04 東京
8. Yamasaki H, Mitsuyama K, Meifu S, Mori A, Yamauchi R, Fukunaga S, Kuwaki K, Yoshioka S, Torimura T. Expression of Transient Receptor Potential Channels in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Inflammatory Bowel Disease Patients. DDW-2017(Meeting of the American Gastroenterological Association) (AGA). 2017/05 Chicago
9. Fukunaga S, Kuwaki K, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, Yamauchi R, Mori A, Tsuruta O, Torimura T. Detection of Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease: Fecal and Serum Levels and Immunohistochemical Localization. DDW-2017(Meeting of the American Gastroenterological Association) (AGA). 2017/05 Chicago
10. 江森啓悟, 井上博人, 田中寛士, 久永 宏, 国武泰史, 於保和彦, 豊永 純, 鶴田 修, 鳥村拓司. 内科的治療が奏効した小腸静脈瘤破裂の 2 例. 第 93 回日本消化器内視鏡学会総会. 2017/05 大阪市
11. 吉岡慎一郎, 竹田津英稔, 光山慶一, 森 敦, 福永秀平, 山内亨介, 山崎博, 桑木光太郎, 柳 忠宏, 河野弘志, 鶴田 修, 鳥村拓司. 当院における小児大腸内視鏡検査の現状-前処置や鎮静における実際と工夫. 第 93 回日本消化器内視鏡学会総会. 2017/05 大阪市
12. 杉山 元, 久賀征一郎, 堀まいさ, 緒方 啓, 山口 倫, 鳥村拓司. 便潜血陽性を契機に発見された血管肉腫術後多発小腸転移の 1 例. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会、第 103 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同. 2017/05 福岡市
13. 永田 務, 鶴田 修, 草場喜雄, 森田拓, 徳安秀紀, 進藤洋一郎, 火野坂淳, 前山泰彦, 向笠道太, 光山慶一, 鳥村拓司. 貧血精査にて指摘された collagenous colitis の 1 例. 第 109

2. 学会発表

1. 山内亨介, 米湊 健, 光山慶一, 竹田津英稔, 山崎 博, 吉岡慎一郎, 桑木光太郎, 福永秀平, 森 敦, 秋葉 純, 鶴田 修, 鳥村拓司. マウス大腸炎関連腫瘍における実体顕微鏡を用いた観察: pit pattern の評価. 第 103 回日

- 回日本消化器病学会九州支部例会、第 103 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同。2017/05 福岡市
9. 草場喜雄, 鶴田 修, 永田 務, 徳安秀紀, 進藤洋一郎, 火野坂淳, 前山泰彦, 向笠道太, 秋葉 純, 光山慶一, 鳥村拓司. 便潜血陽性で施行した大腸内視鏡検査で赤痢アメーバ症の診断となった 1 例. 第 109 回日本消化器病学会九州支部例会、第 103 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同。2017/05 福岡市
10. 江森啓悟, 井上博人, 久永 宏, 國武泰史, 春田 剛, 於保和彦, 豊永 純, 鶴田 修, 鳥村拓司. 出血性小腸静脈瘤の 2 例. 第 24 回日本門脈圧亢進症学会総会。2017/09 東京
11. 國武泰史, 江森啓悟, 久永 宏, 井上博人, 於保和彦, 豊永 純, 鳥村拓司. Budd-Chiari 症候群の経過観察中に小腸静脈瘤破裂を来した 1 例. 第 24 回日本門脈圧亢進症学会総会。2017/09 東京
12. 國武泰史, 江森啓悟, 井上博人, 春田剛, 久永 宏, 中根智幸, 於保和彦, 豊永 純, 鶴田 修, 鳥村拓司. 当院高度救命救急センターにおける静脈瘤出血症例に対する成績と治療方針. 25th JDDW (第 94 回日本消化器内視鏡学会大会) . 2017/10 福岡市
13. 荒木俊博, 山内亨介, 森 敦, 福永秀平, 吉岡慎一郎, 鶴田 修, 光山慶一, 鳥村拓司. 原発性肺癌に対するニボルマブ投与に起因したと考えられる大腸炎の一例. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会、第 104 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同。2017/11 那覇市
14. 吉岡慎一郎, 光山慶一, 鶴田 修, 鳥村拓司. エビデンスに基づいて再考した潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡検査の検討. 第 110 回日本消化器病学会九州支部例会、第 104 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同。2017/11 那覇市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし