

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 仲瀬 裕志・札幌医科大学医学部・消化器内科学講座・教授

研究要旨

ファロー四徴症や肥大型心筋症、肺動脈性肺高血圧症、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症の循環器難病や大動脈弁狭窄症、また末期心不全の治療に用いられる人工心臓等、体内で過度の高張り応力が生じる病態には、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aVWSが原因となる出血頻度は不明であり、診療現場では本合併病態はほとんど認識されておらず、そのため適切な治療がしばしば選択されていない。そこで、上記循環器疾患に随伴するaVWSの診断基準及び重症度分類を確立することを目的として、診断法を標準化・定量化し、種々の循環器疾患症例を登録・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。今年度は、症例登録を行い、平成30年3月20日までに循環器系疾患を中心に613例・2,431検体が登録された。平成30年度は消化管出血疾患(主に小腸出血症例・原因不明の消化管出血も含める)を登録し、解析にあたる計画である。

A.

研究目的

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。

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。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症例の登録を担う。平成28年度は循環器系を中心に症例登録を行った。平成29年度は原因不明の下部消化管(小腸・大腸)症例を登録し、後天性フォンウィルブランド症候群の合併の有無に関する検討を行った。

C. 研究結果

本年度は3症例(2例小腸出血、1例出血源不明)の登録を行った。3症例中2例は大動脈弁狭窄症、1例は慢性血栓塞栓性肺高血圧および三尖弁閉鎖不全症を合併している症例であった。現時点で3例中1例の解析が終了し、VWF マルチマーが確認されている。他の2例については、現在解析中である。

D. 考察

消化器系では当初、原因不明の小腸出血を対象とする計画であったが、症例が集まりにくいと考えられ、明らかな腫瘍や憩室、炎症を認めない、下部消化管(小腸・大腸)と変更した。その結果、平成29年度においては3症例が登録された。今後も症例登録を行っていく予定である。

E. 結論

平成29年度は消化器症例の登録は順調に進んでいる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minami N, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Honzawa Y, Yamamoto S, **Nakase H**. Maternal and fetal outcomes in pregnant Japanese women with inflammatory bowel disease: our experience with a series of 23 cases. *Intest Res*. 2017; 15:90-96.
2. Kawakami K, Minami N, Matsuura M, Iida T, Toyonaga T, Nagaishi K, Arimura Y, Fujimiya M, Uede T, **Nakase H**. Osteopontin attenuates acute gastrointestinal graft-versus-host disease by preventing apoptosis of intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;485:468-475.
3. Iida T, Onodera K, **Nakase H**. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017; 23:1944-1953.
4. **Nakase H**, Sakuma S, Fukuchi T, Yoshino T, Mohri K, Miyata K, Kumagai H, Hiwatari KI, Tsubaki K, Ikejima T, Tobita E, Zhu M, Wilson KJ, Washington K, Gore JC, Pham W. Evaluation of a novel fluorescent nanobeacon for targeted imaging of Thomsen-Friedenreich associated colorectal cancer. *Int J Nanomedicine* 2017;12:1747-1755.
5. Iida T, Yamashita K, **Nakase H**. A Unique Cause of Persistent Diarrhea. *Gastroenterology*. 152: 1291-1292, 2017.
6. Iida T, Nakagaki S, Satoh S, Shimizu H, Kaneto H, **Nakase H**. Clinical outcome of sigmoid colon volvulus: identification of the factors associated with successful endoscopic detorsion. *Intest Res*. 2017;15:215-220.
7. Tanaka Y, Yamano HO, Yamamoto E, Matushita HO, Aoki H, Yoshikawa K, Takagi R, Harada E, Nakaoka M, Yoshida Y, Eizuka M, Sugai T, Suzuki H, **Nakase H**. *Gastrointest Endosc*. 2017; 86: 1131-1138.
8. **Nakase H**, Motoya S, Matsumoto T, Watanabe K, Hisamatsu T, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T; DIAMOND study group. Significance of measurement of serum trough level and anti-drug antibody of adalimumab as personalised pharmacokinetics in patients with Crohn's disease: a subanalysis of the DIAMOND trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46:873-882.
9. Ao M, Tsuji H, Shide K, Kosaka Y, Noda A, Inagaki N, **Nakase H**, Tanaka K. High prevalence of vitamin B-12 insufficiency in patients with Crohn's disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017; 26:1076-1081.
10. **Nakase H**. Editorial: therapeutic drug monitoring for anti-TNF agents-has it all been said? Author's reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:1114-1115.
11. Hiejima E, Yasumi T, **Nakase H**, Matsuura M, Honzawa Y, Higuchi H, Okafuji I, Yorifuji T, Tanaka T, Izawa K, Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Tricho-hepato-enteric syndrome with novel SKIV2L gene mutations: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96:e8601.
12. Iida T, Wagatsuma K, Hirayama D, **Nakase H**. Is Osteopontin a Friend or Foe of Cell Apoptosis in Inflammatory Gastrointestinal and Liver Diseases? *Int J Mol Sci*. 2017;19: pii: E7.
13. Hirayama D, Iida T, **Nakase H**. The Phagocytic Function of Macrophage-Enforcing Innate Immunity and Tissue Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2017; 19: pii: E92.
14. 飯田智哉, 小野寺馨, **仲瀬裕志**. 「5-ASA 製剤」日本臨床 2017; 75(3): 392-397.
15. **仲瀬裕志**. 炎症性腸疾患病態におけるサイトメガロウイルス感染症の関与. THE GI FOREFRONT 2017, 12:25-27
16. 飯田 智哉, 平山 大輔, **仲瀬 裕志**. 【激変する炎症性腸疾患に対する治療ストラテジー】 潰瘍性大腸炎に対するカルシニューリン阻害薬の適応と位置づけ *Mebio(0910-0474)* 2017, 34 巻 7 号 Page41-49.
17. 山本 英一郎, 原田 拓, 山野 泰穂, 鈴木 拓, **仲瀬 裕志**. 【大腸スクリーニングの現状と将来展望】 主題研究 便中遺伝子, バイオマーカー計測 胃と腸(0536-2180)2017, 52 巻 9 号 Page1196-1199.
18. **仲瀬 裕志**. 【消化管の慢性炎症】 炎症性腸疾患診療について 別冊 Bio Clinica: 慢性炎症と疾患 2017, 6 巻 3 号 Page58-62.

#### 別紙 4

19. 仲瀬 裕志. 知らなきゃ損 腸管免疫学っておもしろい!(第1回) 自然免疫にかかわる Key player 達 いろんな奴がいっぱいいます 消化器病学サイエンス(2432-7549) 2017, 1 巻 1 号 Page40-45.
20. 仲瀬 裕志. 【IBD の診療ガイドラインを実臨床にいかにかかすか?】 ガイドラインを活かしたクローン病の診断と治療 IBD Research(1881-6533)2017, 11 巻 2 号 Page76-80.
21. 仲瀬 裕志. 【見えてきた腸管希少疾患】 家族性地中海熱遺伝子関連腸炎 消化器・肝臓内科(2432-3446)2017, 1 巻 5 号 Page460-464.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし