



## 大動脈弁狭窄症に伴う消化管出血がカテーテル治療で改善！

～心臓と消化管の関連が明らかに～

### 本研究成果のポイント

- 高齢化社会で増加している大動脈弁狭窄症では消化管出血を合併することがしばしばあり、ハイド症候群と呼ばれています。大動脈弁の狭窄箇所では血流が速くなり、止血因子（フォンウィルブランド因子）が過度に分解されることによる止血異常症と、消化管粘膜に発生する出血しやすい異常血管（消化管血管異形成）の出現が消化管出血の原因と考えられています。特に後者に関しては世界的にも研究が進んでおらず実態が不明でした。
- 大動脈弁狭窄症に伴う消化管出血の実態を明らかにするため、大動脈弁のカテーテル治療が予定されている貧血のある重症大動脈弁狭窄症の患者 50 名に内視鏡検査を行い、臨床経過とともに解析しました。
- (1) 多数の血管異形成が消化管に存在した (2) 10%で出血を認めた (3) 心臓を治療すると消化管の出血が改善しました。
- 循環器疾患の治療と消化管粘膜病変が密接に関連しているという驚くべき知見です。

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 後期専攻医 彌重匡輝、同 准教授 全 完、消化器内科学 助教 井上 健、東北大学 加齢医学研究所 基礎加齢研究分野 教授 堀内久徳、同 大学院生 道満剛之ら研究グループは、貧血のある重症大動脈弁狭窄症患者のうち 94%に見られる消化管出血性病変に対して大動脈弁のカテーテル治療を行うと、消化管出血性病変の数や大きさが改善することを明らかにしました。本件に関する論文が、医学雑誌『**New England Journal of Medicine**』に 2023 年 10 月 19 日付けで掲載されることとなりましたのでお知らせします。

本研究は、大動脈弁狭窄症に対するカテーテル治療が重症大動脈弁狭窄症患者の消化管血管異形成を消退させることを初めて明らかにしました。循環器疾患の治療と消化管粘膜病変が密接に関連している驚くべき知見でした。本研究成果をもとに、今後は大動脈弁狭窄症に伴う消化管血管異形成の形成・消退メカニズムが解明され、治療の改善に繋がることが期待されます。

【論文基礎情報】

<p>掲載誌情報</p>	<p>雑誌名 New England Journal of Medicine          発表媒体 ■ オンライン速報版          雑誌の発行元国 米国          オンライン閲覧 可          掲載予定日 (2023年10月19日)</p>
<p>論文情報</p>	<p>論文タイトル (英・日)          Assessment of Gastrointestinal Angiodysplasia Before and After Treatment of Severe Aortic Stenosis          大動脈弁治療前後での消化管粘膜血管異形成の検討</p> <p>代表著者          京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 井上 健          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 全 完</p> <p>共同著者          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 彌重匡輝          京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 小林玲央          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 中村俊祐          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 藤本智貴          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 高松一明          京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 杉野敏志          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 山野倫代          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 山野哲弘          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 中村 猛          東北大学 加齢医学研究所 基礎加齢研究分野 道満剛之          京都府立医科大学大学院医学研究科 生物統計学 手良向 聡          東北大学 加齢医学研究所 基礎加齢研究分野 堀内久徳          京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 伊藤義人          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 的場聖明</p>
<p>研究情報</p>	<p>研究課題名          大動脈弁治療前後での消化管粘膜血管異形成の検討</p> <p>代表研究者          京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 井上 健          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 全 完</p> <p>共同研究者          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 彌重匡輝          東北大学 加齢医学研究所 基礎加齢研究分野 堀内久徳          京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 伊藤義人          京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 的場聖明</p>

	<p>資金的関与（獲得資金等）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・科学研究費助成事業 基盤研究（C）2021-2023「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」JP21K07967</li> <li>・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「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」</li> <li>・東北大学加齢研共同研究 2021-2023「後天性フォンウィルブランド症候群に関する研究」</li> </ul>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 【論文概要】

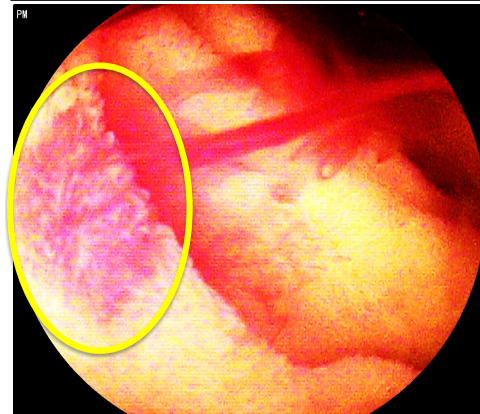
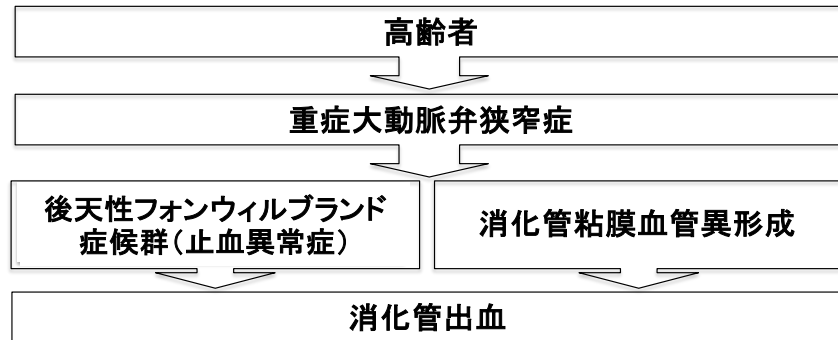
### 1 研究分野の背景や問題点

大動脈弁狭窄症の多くは、大動脈弁の加齢による弁の変性によって起こるため、高齢者が著しく増加している我が国では75歳以上の約8人に1人が罹患しているといわれています。大動脈弁狭窄症では、しばしば消化管出血を来します。この合併した病態を最初の報告者の名前からハイド症候群と呼ばれています。大動脈弁狭窄症と消化管出血の関係について我が国の医学教科書においてあまり取り上げられていなかったため、我が国の医療現場でも行き届いているとは言えません。もし、知識としてなければ、だれが循環器疾患の大動脈弁狭窄症と消化管出血を結びつけることができるでしょう？

例えば、下血を来して緊急入院となった高齢者がいました。下血が落ちついたため、胃カメラ、大腸カメラの内視鏡検査で出血源を見つけようとしたのですが、ガンや潰瘍がなく出血源を見つけることができませんでした。診察で心臓に雑音があり、心臓超音波検査で重症の大動脈弁狭窄症が見出されました。この場合、加えて消化管にガンなどが発見されたとしても重症の心臓病があるため、これ以上の検査や手術は危険性を伴う可能性があり、患者は退院することとなりました。その後、患者は何度か出血を繰り返し、体力が低下しました。私たちの今回の研究では、小腸に頻発した出血しやすい血管異形成という異常血管に対して大動脈弁狭窄症の治療を行うと消退していくことが明らかにしました。大動脈弁狭窄症にはしばしば消化管出血を伴うことが明らかにされている場合、大きく治療方針が変わります。当時、上記が明らかにされていれば、小腸カプセル内視鏡によって小腸にある血管異形成の止血を確認し、カテーテルあるいは手術で大動脈弁の治療を行うことができ、患者は回復し、活躍されたことでしょう。

大動脈弁狭窄症がしばしば消化管出血を来す原因は、大動脈弁の狭窄部を血液が流れることで生じる非常に強い「ずり応力」にあります。非常に強い「ずり応力」は止血作用に必須である血液中の因子（フォンウィルブランド因子）を破壊することによって止血異常症である後天性フォンウィルブランド症候群を来し、出血しやすくなり、同時に消化管粘膜に出血しやすい血管異形成という異常血管が形成されます（**図 1** 参照）。この十数年の研究で、大動脈弁狭窄症の治療を行うと、後天性フォンウィルブランド症候群は治癒することが明らかにされていましたが、血管異形成については、ほとんど実態が明らかにされていませんでした。

図1:大動脈弁狭窄症における消化管出血の病態



自験例  
90才代, 女性, 貧血あり,  
重症大動脈弁狭窄症.

小腸に血管異形成  
(左写真、丸内)を発症,  
かつ消化管出血を認める.

Yashige M, Inoue K, Zen K, et al. *N Engl J Med*, in press.

## 2 研究内容・成果の要点

本研究では重症大動脈弁狭窄症時の血管異形成の実態を明らかにするため、経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVR) 治療を計画されている貧血のある重症大動脈弁狭窄症の患者 50 名に、血液検査および消化管内視鏡検査を行い、臨床経過とともに解析しました。

その結果、以下の点が明らかになりました。

- 本研究で初めて明らかになった知見
  - (1) 多数の血管異形成が存在した：重症大動脈弁狭窄症の 94%の患者に一人あたり平均 12 個の血管異形成が確認されました。小腸が最も多く、67%の患者に血管異形成を確認しました (図 2 参照)。大動脈弁狭窄症の患者が消化管出血を来した場合、胃と大腸だけではなく小腸も確認する必要があると考えられます。
  - (2) 10%で出血を認めた：重症大動脈弁狭窄症の患者の約半数に貧血があるといわれており、重症大動脈弁狭窄症の 10%の患者は、自覚症状がないにも関わらず、血管異形成からの出血が確認されています。血管異形成からの出血が貧血の主要要因である可能性があります。
  - (3) 心臓を治療すると消化管の出血が改善した：大動脈弁の治療によって、止血因子であるフォンウィルブラント因子の過度の分解がなくなり、貧血が改善しました。半年から 1 年後には消化管血管異形成の数は減少し、大きさも縮小し、出血を起こしている血管異形成はありませんでした (図 3, 4 参照)。循環器疾患の治療と消化管粘膜病変が密接に関連しているという驚くべき知見でした。

図2 大動脈弁治療前に消化管粘膜血管異形成があった患者さんの割合

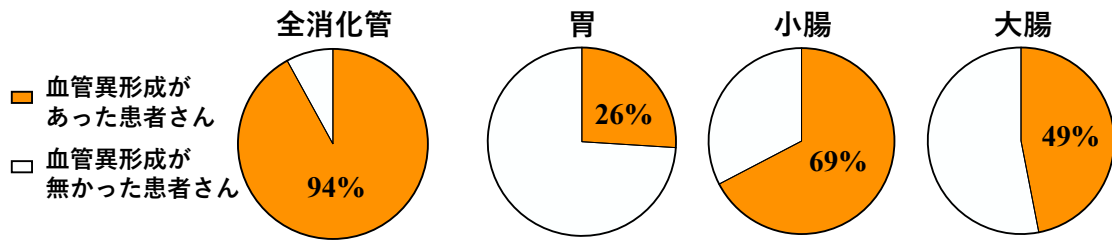


図3 大動脈弁治療前後での血管異形成の平均数・平均径の変化  
数が減少した      サイズが縮小した

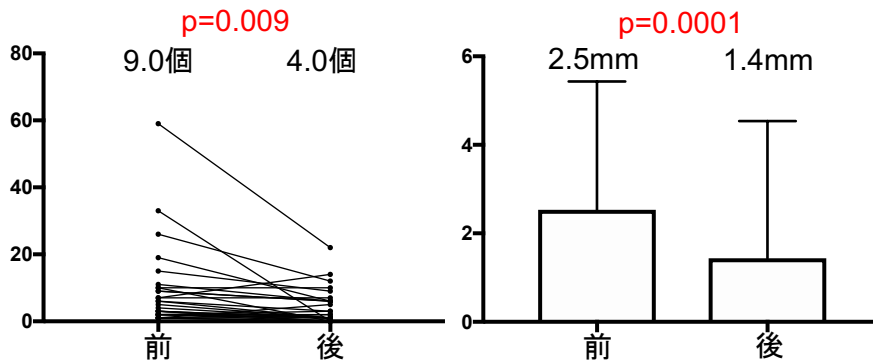
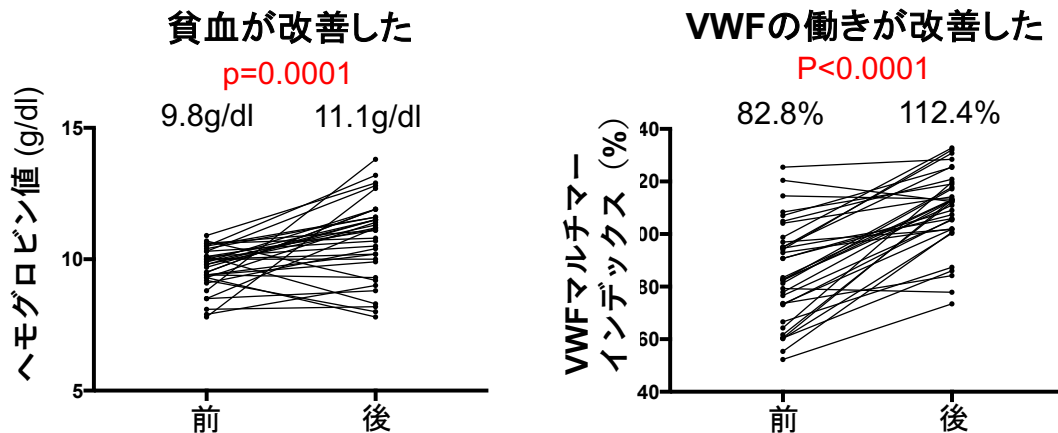


図4 大動脈弁治療前後での貧血の程度とフォンウィルブランド因子(VWF)の働きの変化



### 3 今後の展開と社会へのアピールポイント

重症大動脈弁狭窄症では、しばしば消化管出血を合併します。この合併した病態は我が国の医学教科書でもこれまであまり取り上げられていませんでした。重症大動脈弁狭窄症は消化管出血を合併する場合があります、大動脈弁狭窄症の治療を行うことで心機能だけでなく消化管出血も改善することを、すべての医師のみならず一般の方にも理解して頂ければ幸いです。この約10年で、カテーテルによる大動脈弁治療も比較的安全に行えるようになっており、必要に応じて、積極的な治療も考慮していただければ幸いです。

また、本研究により心臓と消化管が関連していることが明らかになったように、臓器間の相関を考慮することが、今後の医療における検査、診断、治療において非常に重要になると考えられます。

※ 外部機関からの資金提供や、研究開発・質管理向上統合センターから支援を受けている場合は記載すること。

<研究に関すること>	<広報に関すること>
京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 准教授 全 完 消化器内科学 助教 井上 健 電 話：075-251-5511 E-mail：k-zen@koto.kpu-m.ac.jp keninoue71@koto.kpu-m.ac.jp	京都府立医科大学 企画広報課 担当：堤 電 話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp
東北大学 加齢医学研究所基礎加齢研 究分野 教授 堀内久徳 電 話：022-717-8463 E-mail： hisanori.horiuchi.e8@tohoku.ac.jp	東北大学加齢医学研究所 広報情報室 電 話：022-717-8443 E-mail： ida-pr-officesom@grp.tohoku.ac.jp