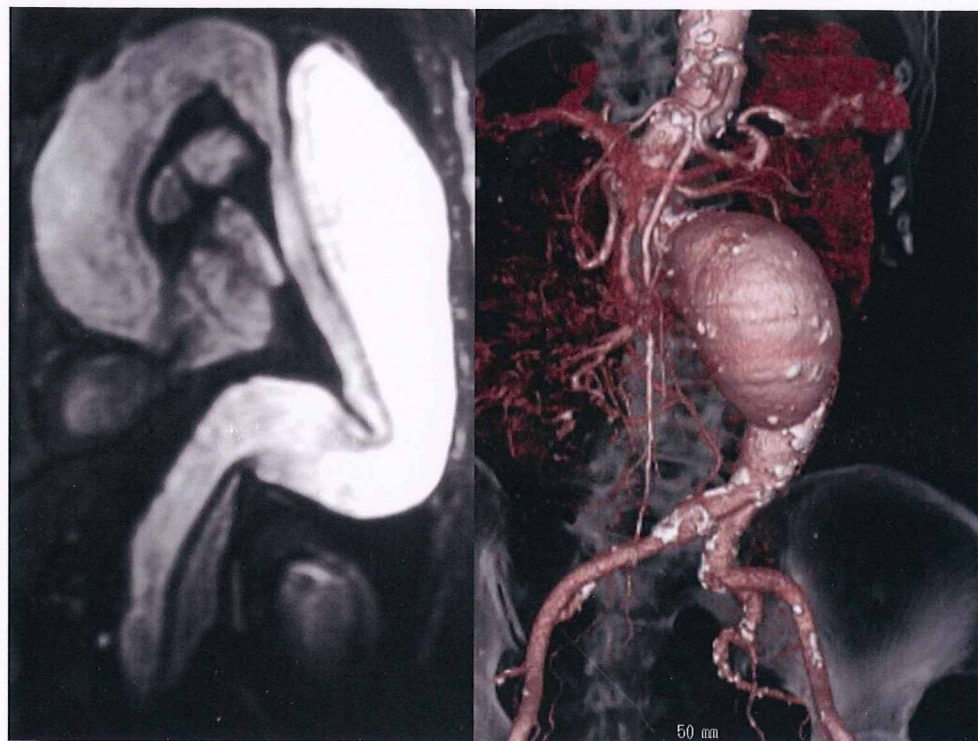


厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# 急性大動脈症候群に対する 予防治療の指針作成に向けた基礎研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 宮田哲郎



平成22(2010)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 宮田哲郎

平成22 (2010) 年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究 -----	3
宮田哲郎	
II. 分担研究報告	
1. JCVSD（日本心臓血管外科手術データベース）を用いた，胸部大動脈瘤手術症例における破裂/解離群と非破裂群との術前因子比較 -----	8
高本眞一，師田哲郎	
2. 大動脈解離の急性期死亡群と相関する因子解析 -----	11
石坂信和，師田哲郎	
3. 破裂性腹部大動脈瘤の特質 -----	14
宮田哲郎，重松宏	
4. 急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究 その遺伝リスク解明 -----	17
森田啓行，今井靖	
5. 腹部大動脈瘤の冠状動脈病変に関する基礎研究 -----	20
平田恭信，宮田哲郎，森田啓行	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	22
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	24

I. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究

課題番号： H21-難治一般-100

研究代表者： 所属施設 東京大学医学部附属病院血管外科 准教授  
氏名 宮田哲郎

研究分担者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座 特任准教授  
氏名 森田啓行  
所属施設 東京医科大学外科学第2講座 主任教授  
氏名 重松宏  
所属施設 東京大学大学院医学系研究科・臓器病態 講師  
氏名 師田哲郎  
所属施設 三井記念病院 病院長  
氏名 高本眞一  
所属施設 東京大学大学院医学系研究科先端臨床医学開発講座  
特任准教授  
氏名 平田恭信  
所属施設 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師  
氏名 石坂信和  
所属施設 東京大学大学院医学系研究科橋渡し研究支援プログラム  
トランスレーショナルリサーチセンター 特任講師  
氏名 今井靖

研究協力者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 大学院生  
(五十音順) 氏名 赤井淳  
所属施設 東京医科大学外科学第2講座 准教授  
氏名 小櫃由樹生  
所属施設 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 大学院生  
氏名 清末有宏  
所属施設 東京大学医学部附属病院心臓外科 助教  
氏名 竹谷剛  
所属施設 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 大学院生  
氏名 中山敦子  
所属施設 東京大学医学部附属病院血管外科 助教  
氏名 保科克行  
所属施設 東京大学医学部附属病院医療品質評価学講座 特任准教授  
氏名 宮田裕章

## 研究要旨

日本人における「急性大動脈症候群」発症の臨床像を詳細に記載し、またゲノム解析など基礎研究を併用しカギとなるリスク素因を同定すること、すなわちリスクコントロール・最適治療選択・予防治療開発のための基礎データを得ることを目的に本研究を進めた。日本成人心臓血管外科手術データベース（JCVSD）等に基づいて詳細な臨床像解析をおこない、本研究期間内に各分野で数種類のリスク因子を同定した。また、家族歴のある大動脈瘤患者のゲノム解析でも平滑筋ミオシン遺伝子に変異を見出した。因果関係の解析は今後の課題となるが、臨床的提言をおこなう上で有用な、「急性発症」「重症化」「死亡」のリスクマーカーに関して知見を得ることができた。

### A. 研究目的

「急性大動脈症候群」は急性大動脈解離及び大動脈瘤破裂・切迫破裂の総称であり、突然発症する生命予後がきわめて不良な病態であるが、希少性疾患のため大動脈壁の破綻につながるメカニズムは不明であり、効果的な予防治療方法は未確立であった。日本人における大動脈解離及び大動脈瘤の発生から進展、最終的に大動脈破裂にいたる臨床像を詳細に検討し、大動脈破裂に至るリスク因子を同定、発症予測因子を明らかにすることを目的に本研究を進めた。本研究のもうひとつの目的は、基礎研究・ゲノム解析を併行し、「急性大動脈症候群」に特徴的な大動脈壁破綻・拡張のメカニズム解析・リスク素因検討をおこない、リスクコントロール、最適治療選択、予防治療開発のための日本人の基礎データを得ることである。

### B. 研究方法

#### ○胸部大動脈手術例のリスク分析

日本成人心臓血管外科手術データベース

（JCVSD）に登録された胸部大動脈手術（2004-2008年施行）データを対象に解析をおこなった。破裂または解離、かつ急性期手術であるA群（4,193例）と、径拡張かつ待機手術であるB群（7,424例）の2群に分け、破裂/解離に関与すると考えられる術前因子を抽出した。

#### ○腹部大動脈破裂のリスク分析

腹部大動脈瘤手術症例から、瘤径が65mm以下の破裂・切迫破裂症例（破裂群）と瘤径が65mm以上の非破裂症例（非破裂群）とを抽出し、年齢、性別、手術内容、家族歴、開腹術の既往、動脈硬化危険因子（HT, HL, current & ex-smoking, DM, CKD）、IHD、CVD、一秒率、左心室駆出率、BNP値、手術時間、出血量、輸血の有無、併存疾患、術後合併症の比較検討をおこなった。

#### ○腹部大動脈瘤、特に家族性症例のゲノム解析

大動脈瘤患者20例のゲノムDNAを対象に平滑筋ミオシン、平滑筋アクチンのタンパク翻訳領域のゲノムDNA塩基配列全長をダイレクトシーケンス法で解析した。

### ○腹部大動脈瘤症例の冠状動脈病変

腹部大動脈瘤に対する待機的手術前に心臓カテーテル検査を施行した170症例を対象に解析をおこなった。

### ○大動脈解離の急性期死亡と関連する因子解析

大動脈解離急性期に東京大学医学部附属病院に入院した93症例を対象に急性期死亡関連因子を解析した。

### ○腹部大動脈瘤の動物モデル

ラットを用いた腹部大動脈瘤モデルにおいて、ナノ粒子でのドラッグデリバリーシステムの研究を行っている。瘤の発生機序に炎症が関与しているエビデンスは多く、炎症部位としての腹部大動脈へ特異的に薬剤を集積させることを目的とする。

(倫理面への配慮)

上記解析は東京大学医学部附属病院の倫理委員会承認を得た上でおこなわれた。

## C. 研究結果

### ○胸部大動脈手術例のリスク分析

日本成人心臓血管外科手術データベース(JCVSD)に登録された胸部大動脈手術(2004-2008年施行)データを対象に解析をおこなった。破裂または解離、かつ急性期手術であるA群(4,193例)と、径拡張かつ待機手術であるB群(7,424例)の2群に分け、破裂/解離に関与すると考えられる術前因子を抽出した。A群(急性大動脈症候群)で比率が高かったのは、60歳以下と81歳以上、女性、神経学的障害、BMI>30、NYHA $\geq$ III、CCSIV、LVEF<30%であった。

### ○腹部大動脈破裂のリスク分析

腹部大動脈瘤手術症例から、瘤径が65mm以下の破裂・切迫破裂症例(破裂群)14例と瘤径が65mm以上の非破裂症例(非破裂群)27例とを抽出し、年齢、性別、手術内容、家族歴、開腹術の既往、動脈硬化危険因子(HT, HL, current & ex-smoking, DM, CKD)、IHD、CVD、一秒率、左心室駆出率、BNP値、手術時間、出血量、輸血の有無、併存疾患、術後合併症の比較検討を行ったところ、破裂群では動脈瘤の家族歴を持つ者が有意に多く、遺伝要因の関与が強く示唆された。

### ○腹部大動脈瘤、特に家族性症例のゲノム解析

大動脈瘤患者20例のゲノムDNAを対象に平滑筋ミオシン、平滑筋アクチンのタンパク翻訳領域のゲノムDNA塩基配列全長をダイレクトシーケンス法で解析した。平滑筋アクチン遺伝子には変異が検出されなかったが、一家系で平滑筋ミオシン遺伝子の変異Gln1658His(1658番目のアミノ酸残基グルタミンがヒスチジンに置換するミスセンス変異)を発見した。1658番目のグルタミン残基は進化の過程で高度に保存されており生物学的に重要なアミノ酸残基である可能性が高い。また、中性アミノ酸であるグルタミンが塩基性アミノ酸であるヒスチジンに置換することから、タンパク機能に変化をもたらすことが予想される。

### ○腹部大動脈瘤症例の冠状動脈病変

腹部大動脈瘤に対する待機的手術前に心臓カテーテル検査を施行した170症例を対象に解析をおこなった。97症例(76%)に有意狭窄を認め、術前血行再建を必要としたのは39症例(18%)であった。特に瘤径5cm以

上の群では有意に冠動脈有意狭窄が多く、さらに重症虚血と相関するとされる左前下行枝病変が有意に多かった(P=0.003)。

#### ○大動脈解離の急性期死亡と相関する因子解析

大動脈解離急性期に東京大学医学部附属病院に入院した 93 症例を対象に急性期死亡関連因子を解析した。入院中死亡は 9 例(10%)であった。手術療法を施行したものは生存症例中では 26 例(31%)、死亡症例中では 5 例(56%)であった。急性期死亡には、Stanford A 型解離、血小板数、および凝固系データが強く関与することが明らかになった。

#### D. 考察

##### ○胸部大動脈手術例のリスク分析

本研究では、全国規模で対象疾患症例が登録・管理される日本心臓血管外科手術データベース(JCVSD)とリンクして研究を進め、1 万人規模で集積したデータを対象にしたデータ解析をおこない、急性発症や急性期手術と相関する因子を同定している。若年者の解離と手術を躊躇された高齢者では急性症状による緊急手術を余儀なくされること、さらに心機能低下群では待機手術を避けるがゆえに緊急手術になってしまう傾向が強いことも明らかになった。また、男性と同じ基準の下、瘤径を目安に手術適応を判断している現状が、女性において急性大動脈症候群による緊急手術を増加させている可能性が示唆された。男女別の瘤径基準を設ける必要性への問題提起としてきわめて重要な知見といえる。このデータベース解析は本邦におけるリアルタイムデータに

基づいた解析ということもあり、診療現場へのきわめて貴重な情報提供になると考えられる。このように効率的リスク因子同定をおこなうだけではなく、本研究から得られた因子を逆にデータベースの入力項目に加えることで全国症例を対象にこれらを検証し現場の診療に生かすことが可能である。

##### ○腹部大動脈破裂のリスク分析

破裂群では動脈瘤の家族歴を持つ者が有意に多く、遺伝要因の関与が強く示唆された。動脈瘤の家族歴を有する腹部大動脈瘤患者は破裂のハイリスク群と見なすべきであることが明らかになった。「瘤破裂予測には動脈瘤の家族歴がカギになる」という新しいエビデンスである。動脈瘤の家族歴があるケースでは瘤破裂に細心の注意が必要であり、場合によっては瘤径が基準に達しなくても手術を考慮するなどの意思決定が必要になるかもしれない。また、これは同時に遺伝子解析の重要性にも拠り所を与える貴重なデータと言える。

##### ○腹部大動脈瘤、特に家族性症例のゲノム解析

「大動脈多発家系」という極端な例が「強い」遺伝子変異で起こるとするならば「一般の」大動脈瘤はそれよりは「やや弱い」遺伝子変異で起こるはず、という作業仮説に基づいて遺伝子解析を進めた。「大動脈多発家系」で遺伝子変異が報告されている平滑筋ミオシン(*MYH11*)、平滑筋アクチン(*ACTA2*)に着目し、一般の大動脈瘤患者ゲノムを解析した。20 症例中 1 例で平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*) Gln1658His 変異を検出した。上述のように「動脈瘤の家族歴を有する腹部大動脈瘤患者は瘤破裂のハイリス

ク群とみなすべき」という結論を得ており、それと考え併わせると、大動脈瘤の遺伝リスク解明はきわめて有用な瘤破裂予測マーカーとして期待できる。事実本 Gln1658His 変異が検出された症例は瘤破裂の家族歴を有する腹部大動脈瘤症例であった。本変異が大動脈瘤をきたす機序に関しては今後の検討が必要であるが、臨床マーカーとしての有用性に期待が持てる。今後は家族歴のあるものだけではなく、「瘤径が小さいにもかかわらず破裂した例」「瘤径急速増大例」「多発瘤例」にも着目し症例を重ねて遺伝子解析を進める。欧米でも大動脈瘤患者の遺伝子解析が開始されているが、本邦固有の遺伝マーカーを見つけるためにも本研究における遺伝子解析は重要な研究分野と考える。

#### ○腹部大動脈瘤症例の冠状動脈病変

腹部大動脈瘤の患者には冠動脈有意狭窄が多く、手術を安全におこなうには術前冠動脈評価が必要であることを本研究で確認している。手術を安全におこなうための留意点として診療現場に即フィードバック可能なエビデンスである。今後も長期間のフォローアップをおこない、術前冠動脈血行再建が大動脈瘤手術後の長期予後を改善させるか、を検討する。

#### ○大動脈解離の急性期死亡と相関する因子解析

急性期死亡には、Stanford A 型解離、血小板数、および凝固系データが強く関与することが明らかになった。今後さらに症例数を増やし結果の検証をおこなうとともに機序解明が課題である。

#### E. 結論

ハイリスク群の絞込みに向けてデータ収集を効率的に展開し、日本人における「急性発症」「重症化」「死亡」のリスクマーカーに関して基礎データを得ることができた。これらに基づいて考えると、手術適応の瘤径基準設定には性差を考慮する必要がある、大動脈瘤手術に先立って冠動脈造影をおこなうことは重要である、などの臨床的提言が可能である。また、瘤破裂群では家族歴が重要な予測因子である。平滑筋ミオシン遺伝子変異発見と併せて遺伝素因の関与を裏づける結果となった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

別紙

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

なし



II. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

1、JCVSD（日本心臓血管外科手術データベース）を用いた、  
胸部大動脈瘤手術症例における破裂/解離群と非破裂群との術前因子比較

研究分担者： 所属施設 三井記念病院 病院長  
氏 名 高本眞一  
所属施設 東京大学大学院医学系研究科・臓器病態 講師  
氏 名 師田哲郎  
研究協力者： 所属施設 東京大学医学部附属病院医療品質評価学講座  
特任准教授  
氏 名 宮田裕章  
所属施設 東京大学医学部附属病院心臓外科 助教  
氏 名 竹谷剛

研究要旨

JCVSD（日本心臓血管外科手術データベース）を用いて、胸部大動脈瘤手術症例における破裂危険因子を抽出した。

女性はAAS発症リスクが高く、瘤径による手術適応判定は要再考。

A. 研究目的

胸部大動脈瘤手術症例におけるAAS（急性大動脈症候群：破裂/解離）と非AASとの術前因子を比較し、その相違点＝破裂/解離リスクファクターを明らかにする。

B. 研究方法

日本成人心臓血管外科手術データベース（JCVSD）に登録された、2004年1月1日から2008年12月31日の間に行われた胸部大動脈手術のデータを用いて検討した。分析対象としたのは、“[手術適応：破裂]または[瘤タイプ：解離]and[時期：急性]”で

あるA群（4,193例）と、“[手術適応：径拡張]かつ[緊急度：待機手術]”であるB群（7,424例）の2群、計11,617例である。両群に対して、患者基本属性、術中情報、術後アウトカムを示すとともに、2群の差をカイ2乗検定、Fisher正確検定、T検定により検討し、特に術前因子につき破裂/解離に関与すると考えられるものを抽出した。ただし、AAS発症に伴う術前状態因子および度数<100を含む因子は除外した。

（倫理面への配慮）

本データベース登録に当たっては全症例か

ら書面による同意の取得が義務付けられており、データベース利用に際しても心臓血管外科学会データベース委員会による審査・承認を経ている。また、情報セキュリティなど個人情報管理には細心の注意が払われている。

### C. 研究結果 (別添 表: JCVSDanalysis2 参照)

年齢では、A群における60以下と81以上の比率が高かった。A群に属す比率の高かったのは、女性、神経学的障害、BMI>30, NYHA $\geq$ III, CCS IV, LVEF<30 であり、B群に属す比率の高かったのは、中等度以上の呼吸障害、喫煙、高脂血症、糖尿病、糖尿病治療、末梢血管病変、マルファン症候群、PCI、狭心症、再手術 であった。

### D. 考察

年齢因子は、若年者の解離と手術を躊躇された高齢者を反映していると考えられる。女性がAASに至る危険性が高いとの結果は、相対的に体表面積が小さいにも関わらず瘤径のみにより手術適応を決定することへの疑問を提起するものである。また、心機能低下は高い手術リスクゆえに待機手術となりにくい背景が示唆された。一方、糖尿病や高脂血症など基礎疾患を有する症例は行き届いたスクリーニングが瘤早期発見を可能としていると思われる。なお、従来破裂の危険因子とされていた呼吸機能障害症例は、多くがAASに至る前に待期的手術を受けていた。なお、本データベースは手術症例のみを対

象としており、非手術症例は含まれていないという制限がある。また、AAS発症と最も相関が強いとされる瘤径も現時点では登録項目に含まれていない。

### E. 結論

女性はAAS発症に至る危険性が高く、待期的手術適応を瘤径のみから判定するには限界があると考えられた。また高齢者および低心機能症例に対する手術適応の制限は、術後アウトカムと照らし合わせた再検討が必要である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 【論文発表】

師田哲郎：急性大動脈解離の集学的アプローチ：IMHおよびPAUの診断、治療。循環器科 66, 516-522, 2009

師田哲郎、高本眞一：ガイドライン up to date 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2006年改訂版)。成人病と生活習慣病 39, 646-649, 2009

師田哲郎：特集「感染性心臓・大動脈疾患の治療」人工血管感染に対するホモグラフト置換。日本外科学会雑誌 110, 17-20, 2009

#### 著書 (分担執筆)

K. Nawata, S. Takamoto, K. Uno, A. Ebihara, T. Morota, M. Ono, N. Motomura:

Protective effect on preserved aortic valve cusps of reconstructed pseudosinuss in the aortic root reimplantation technique. AUAD proceedings, T. Kazui et al. ed., 2009, 241-246, Springer, Tokyo

T. Morota, S. Takamoto, T. Yamamoto, K. Nawata, M. Kawata: One-stage repair of total descending aorta for extended pathologies. AUAD proceedings, T. Kazui et al. ed., 2009, 225-230, Springer, Tokyo

S. Takamoto, K. Nawata, T. Morota, K. Kitahori, K. Kawata: Intermittent pressure augmented retrograde cerebral perfusion. AUAD proceedings, T. Kazui et al. ed., 2009, 121-122, Springer, Tokyo

#### 【学会発表】

O. Kinoshita, M. Ono, N. Motomura, T. Morota, A. Murakami, E. Karimov, T. Yoshii, S. Shogo, A. Ohtsubo, S. Kyo, S. Takamoto. Aortic root replacement with cryopreserved aortic valve. Allografts for severe infective endocarditis and prosthetic valve endocarditis: The University of Tokyo Tissue Bank's experience. 17<sup>th</sup> Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2009

T. Taketani, T. Morota, A. Masuzawa, S. Takamoto. Total arch replacement through

left thoracotomy with deep hypothermia and retrograde cerebral circulation. 17<sup>th</sup> Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2009

M. Ono, S. Takamoto, N. Motomura, T. Morota, K. Nawata. Aortic root replacement in recent 25 years. 17<sup>th</sup> Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2009

師田哲郎、竹谷剛、山本哲史、川島大、高本眞一  
大動脈弓部形成異常の3症例  
第16回 大動脈瘤シンポジウム, 2009

師田哲郎、高本眞一、縄田寛、小野稔、竹谷剛  
大動脈基部置換術 — 自己弁温存術を中心に—  
第109回 日本外科学会定期学術集会 ビデオワークショップ, 2009

H. 知的所有権の出願・取得状況  
なし。

Ⅱ. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

2、大動脈解離の急性期死亡群と相関する因子解析

研究分担者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師  
氏 名 石坂信和  
所属施設 東京大学大学院医学系研究科・臓器病態 講師  
氏 名 師田哲郎

研究要旨

急性大動脈解離は、大血管壁の離解と偽腔への血流出現による生じる救急疾患である。本疾患は激痛に加え、血行動態の不安定性や致命的な転機をみることも少なくない。われわれは、後ろ向きデータベース検索により 93 症例の急性大動脈解離症例を抽出した。急性期死亡は 9 (10%) 例存在した。急性期死亡の予測因子としては、Stanford A 型、血清ミオグロビン高値のほか、血小板数減少、APTT 延長、フィブリノーゲンなどがリストアップされた。また、慢性 C 型肝炎感染症を認める症例の死亡率は 29% と肝炎を認めない症例 (3%) より高かった。本検討では、急性期死亡 9 例中 8 例が Stanford A 型の解離であり、今後、Stanford B 型における急性期死亡の危険因子の解析や急性期生存症例の予後規定因子についても解析を行う必要がある。

A. 研究目的

急性大動脈解離は、激しい疼痛やショック症状などを伴う重篤な疾患であり、入院後も致死的な経過をたどることがまれではない。緊急入院で来院することも多く、救急救命対応の必要があるため、他の心血管疾患症例に比べて、入院時の情報検索は、比較的限定的にならざるを得ない。

今回われわれは急性大動脈解離で入院した症例を対象として、急性期死亡の予測因子として、病型、手術療法の有無、検査所見などの観点から後ろ向きの検討を行い、急性期死亡の予測因子について検討を加え

た。

B. 研究方法

大動脈解離の急性期に東京大学医学部付属病院の、心臓外科または循環器内科に入院した症例を対象とした。入院時の血液学的所見、画像所見と急性期死亡の関連について検討した。

解析に用いられるすべての患者情報は、過去の診療からのデータを用いており、後ろ向き検討に関しては、循環器内科、心臓外科とも倫理申請で承認されている。

### C. 研究結果

対象症例は、93 症例で、入院中の死亡は 9 例 (10%) であった。手術療法を施行したものは生存症例中では 26 例 (31%)、死亡症例中では 5 例 (56%) であった。生存群と死亡群では、平均年齢、男女比、手術療法の有無に差を認めなかった。

この検討対象においては、以下のパラメータが急性期死亡の予測因子となっていた。

#### 解離形態 : Stanford A型

生存 33%      死亡 89%

#### 血中血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )

生存 21.6 $\pm$ 7.40    死亡 13.5 $\pm$ 6.3

#### 血清ミオグロビン (ng/mL)

生存 128 $\pm$ 46      死亡 649 $\pm$ 1078

#### APTT (秒)

生存 29.1 $\pm$ 6.8    死亡 35.0 $\pm$ 8.4

#### フィブリノーゲン (mg/dL)

生存 358 $\pm$ 123    死亡 200 $\pm$ 122

#### 慢性C型肝炎感染症

生存 2/73 (3%)    死亡 2/7 (29%)

血小板数、凝固系のデータを急性期死亡の予測因子として用いることができる可能性がある。また、慢性 C 型肝炎陽性が、死亡群で有意に多いことは興味深い。背後にあるメカニズムは不明であるが、慢性 C 型肝炎が、血管炎と合併するケースが存在すること、慢性 C 型肝炎では、慢性炎症や、インスリン抵抗性亢進が認められやすいことなどが関連している可能性もあると考えている。なお、hsCRP 値は、死亡群で高いものの、ばらつきが大きく、生存群との間に有意差を認めなかった。

### D. 考察

今後の展望について

対象症例に血管外科症例をエントリーするなど、対象数を増加し、統計的な検討を強化する。また、急性期死亡が 57 例中 1 例 (2%) の B 型解離についても、退院後の経過について、生存率、動脈径の変化、などの観点から解析を進め、血管リモデリングの予測因子についても解析する予定である。

### E. 結論

解離性大動脈瘤の急性期に入院した症例では、当院の急性期死亡率は 10% であった。Stanford A 型の病変形態のほか、ミオグロビン値上昇、慢性 C 型肝炎が急性期予後不良のプレディクターとしてあがった。また、血小板数減少、APTT 上昇とフィブリノーゲン低下も急性期死亡のプレディクターであったが、DIC 類似の凝固系の消費が予後に関連していることが推察される。

死亡例が Stanford A 型解離に偏っていることから、今後、対象症例数を増加し、比較的予後の良好な Stanford B 型の症例における予後予測因子を解析する必要があると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### **【論文発表】**

1. Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado. Impacts of changes waist circumference and BMI

- over one-year period on serum lipid data in Japanese individuals. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2009;16(6):764-71.
2. Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, Minoru Yamakado, Ryoza Nagai. Impacts of changes in obesity parameters for the prediction of blood pressure change in Japanese individuals. *Kidney Blood Press Res* 2009;32(6):421-427.
  3. Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Minoru Yamakado, Eiichi Toda, Kazuhiko Koike, Ryoza Nagai. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test. *Atherosclerosis* 2009;204(2):619-623.
1. Nobukazu Ishizaka. Oral Session-Keynote lecture: It's time to manage metabolic syndrome: Why, how, and by whom? The 2nd World Congress on Ningen Dock, Tokyo, 2009.
  2. 石坂信和、石坂裕子、山門 実、永井良三. 腹囲・BMI の変化率と収縮期、拡張期血圧の変化率の関連. 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 札幌, 2009.
  3. 石坂信和、石坂裕子、山門 実、永井良三. 1 年間の腹囲・BMI の変化は糖・脂質データをどのように改善するか. 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 札幌, 2009.
  4. 石坂信和、石坂裕子、山門 実、永井良三. 肥満のパラメータの変化と eGFR 低下の解消、新出の関連についての検討. 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 札幌, 2009.
- H. 知的所有権の出願・取得状況  
なし

【学会発表】

Ⅱ. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

3. 破裂性腹部大動脈瘤の特質

研究分担者： 所属施設 東京大学医学部附属病院血管外科 准教授

氏 名 宮田哲郎

所属施設 東京医科大学外科学第2講座 主任教授

氏 名 重松宏

研究協力者： 所属施設 東京大学医学部附属病院血管外科 助教

氏 名 保科克行

所属施設 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 大学院生

氏 名 赤井淳

所属施設 東京医科大学外科学第2講座 准教授

氏 名 小櫃由樹生

研究要旨

「急性大動脈症候群」は急性大動脈解離及び大動脈瘤破裂・切迫破裂の総称であり、突然発症する生命予後がきわめて不良な病態である。働き盛りの「一見健康」にみえる国民に前触れもなく襲いかかる生命予後不良のこの疾患群は救急医療に対して大きな負担をもたらしているのみならず、幸い緊急手術で救命し得ても後遺症を残し、発症者のQOL低下は著しく社会的損失も大きい。現在、大動脈解離に関しては発生予測不可能、瘤破裂に関してもせいぜい画像診断での「大動脈瘤径」、「瘤形態」と「拡張スピード」しか予測指標はない。我が国におけるこの疾患の実態を明らかにしつつ、予測因子・メカニズム解明の基礎研究を実施し、発症リスクの増大を予知しその発症を未然に防ぐ予防治療のための指針を作成することは急務である。

年間患者数が大動脈瘤1万6千人、大動脈解離は9千人(2002年厚生労働省統計)と希少性疾患であることにより、大動脈壁の破綻につながるメカニズムは不明であり、効果的な予防的治療の方法論は未確立である。本申請研究では疾患概念を確立するために、大動脈解離及び大動脈瘤の発生から進展、最終的に大動脈破裂にいたる臨床像を詳細に検討し、大動脈破裂に至るリスク因子を同定、発症予測因子を明らかにし予防的治療につなぐ。さらに、生体試料をもちいた基礎研究・ゲノム解析を併行し、「急性大動脈症候群」に特徴的な大動脈壁破綻・拡張のメカニズム解析・リスク素因検討を行う。リスクコントロール、最適治療選択、予防治療開発のための基礎データを得る。

## A. 研究目的

「急性大動脈症候群」は急性大動脈解離及び大動脈瘤破裂・切迫破裂の総称であり、突然発症する生命予後がきわめて不良な病態である。希少性疾患のため大動脈壁の破綻につながるメカニズムは不明であり、効果的な予防治療方法は未確立である。本研究では疾患概念を確立するために、大動脈解離及び大動脈瘤の発生から進展、最終的に大動脈破裂にいたる臨床像を詳細に検討し、大動脈破裂に至るリスク因子を同定、発症予測因子を明らかにし予防治療につなぐ。

## B. 研究方法

カルテ（紙ベース、電子カルテ）からの情報による、後ろ向き研究である。対象として、過去最大10年間の当院で腹部大動脈瘤と診断された症例のうち、手術を施行された症例の情報分析を行う。年間約40例ベースで、10年で約400例であるが、破裂症例などでは情報が少なく、正確な症例数は未定である。調べる項目は、年齢、性別、病名、サイズ、入院日、手術日、退院日、手術内容、家族歴、開腹術の既往、動脈硬化のリスクファクター（HT, HL, current & ex-smoking, DM, CKD）、IHD、CVD、一秒率、EF、BNP、手術時間、出血量、輸血の有無、並存疾患、術後合併症である。その他、開腹手術後の創部合併症、ヘルニアなどについても検索することを考慮している。

（倫理面への配慮）

カルテ・写真を含めた資料は、直ちに個人

情報管理者の補助者によって個人情報削除（連結可能匿名化）した上で管理する。匿名化の操作はネットワークに接続していないコンピュータを用いて行い、連結可能匿名化の対応表は個人情報管理者の補助者が厳重に管理する。

本研究の成果を学会や論文において公表する場合にあっても、資料提供者個人の特定につながる情報が掲載されないよう十分に配慮する。

## C. 研究結果

当科で経験した腹部大動脈瘤症例から、瘤径が65mm以下の破裂、切迫破裂症例（破裂群）14例と瘤径が65mm以上の非破裂症例27例（非破裂群）を抽出し比較検討を行ったところ、破裂群では動脈瘤の家族歴を持つ者が有意に多かった。

## D. 考察

腹部大動脈瘤の破裂には、瘤径や形状以外になんらかの遺伝学的な要因が関与していると考えられる。また、動脈瘤の家族歴を有する腹部大動脈瘤患者は破裂のハイリスク群であると考えられた。

## E. 結論

本疾患群には、瘤径や形状以外になんらかの遺伝学的な要因が関与していると考えられる。また、動脈瘤の家族歴を有する腹部大動脈瘤患者は本疾患群のハイリスク群であると考えられた。

## F. 健康危険情報



なし

## G. 研究発表

### 【論文発表】

なし

寿彦、加賀谷英生、鈴木潤、橋本拓弥、  
保科克行、木村秀生、岡本宏之、重松  
邦広、宮田哲郎、額賀さおり：破裂性  
腹部大動脈瘤の特質. 第50回日本脈管  
学会総会 2009年10月 新宿 東京

### 【学会発表】

1. 赤井淳、西山綾子、工藤昌良、伊佐治

## H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

Ⅱ. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

4、急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究  
その遺伝リスク解明

研究分担者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座  
特任准教授  
氏 名 森田啓行  
所属施設 東京大学大学院医学系研究科橋渡し研究支援プログラム  
グラムトランスレーショナルリサーチセンター  
特任講師  
氏 名 今井靖

研究要旨

「急性大動脈症候群」に特徴的な大動脈壁破綻・拡張のリスク素因検討をおこない、リスクコントロール、最適治療選択、予防治療開発のための基礎データを得ることが本研究の目的である。当分担者は特に大動脈瘤患者の遺伝リスク解明を中心に研究を進めた。東京大学医学部附属病院入院・通院中の大動脈瘤患者 20 例からゲノム DNA を収集し、遺伝子解析をおこなった。大動脈瘤多発家系で変異が検出された平滑筋ミオシン (*MYH11*)、平滑筋アクチン (*ACTA2*) の遺伝子に関して変異解析をおこなったところ、家族歴のある腹部大動脈瘤患者に平滑筋ミオシン遺伝子 Gln1658His 変異を同定した。大動脈瘤の遺伝子解析を進めることは、大動脈瘤の遺伝の本質を明らかにするだけでなく、予後予測のためのマーカー確立に貢献する。

A. 研究目的

「急性大動脈症候群」は急性大動脈解離及び大動脈瘤破裂・切迫破裂の総称であり、突然発症する生命予後がきわめて不良な病態であるが、希少性疾患のため大動脈壁の破綻につながるメカニズムは不明であり、効果的な予防治療方法は未確立であった。

大動脈解離及び大動脈瘤の発生から進展、最終的に大動脈破裂にいたる臨床像を詳細に検討し、大動脈破裂に至るリスク因子を同定、発症予測因子を明らかにすることを目的に本研究を進めた。本研究のもうひとつの目的は、基礎研究・ゲノム解析を併行し、「急性大動脈症候群」に特徴的な大動脈

壁破綻・拡張のメカニズム解析・リスク素因検討をおこない、リスクコントロール、最適治療選択、予防治療開発のための基礎データを得ることである。

当分担者は特に大動脈瘤患者の遺伝リスク解明を目的とする。

B. 研究方法

「大動脈多発家系」で同定された遺伝子変異をヒントに「一般の」大動脈瘤の遺伝リスクを考える。すなわち、「大動脈多発家系」という極端な例が「強い」遺伝子変異で起こるとするならば「一般の」大動脈瘤はそれよりは「やや弱い」

遺伝子変異で起こるはず、という作業仮説に基づいて遺伝子解析を進める。この進め方は、心肥大や脂質異常症の遺伝子解析では既報である。

「大動脈多発家系」では平滑筋ミオシン(*MYH11*)、平滑筋アクチン(*ACTA2*)の遺伝子変異が報告されている(*Nat Genet* 2006, 2007)。本研究では大動脈瘤患者を対象にして平滑筋ミオシン(*MYH11*)、平滑筋アクチン(*ACTA2*)の遺伝子変異検索をおこなった。東京大学医学部附属病院に入院・通院中の大動脈瘤患者 20 例から採血しゲノム抽出、遺伝子解析をおこなった。平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*)には 40 個、平滑筋アクチン遺伝子(*ACTA2*)には 8 個のエクソン領域が存在する。それらをすべて個別に PCR 増幅し、ダイレクトシーケンス法で全塩基配列を解読した。

(倫理面への配慮)

本解析は東京大学医学部附属病院の倫理委員会承認を得ている。対象患者から文書による承諾を得た上でおこなわれた。

### C. 研究結果

平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*)の解析においては 8 個の SNPs(Ala588Ala, Ser694Ser, Ile743Ile, Ala831Ala, Ala1241Thr, Ala1421Ala, Lys1820Lys, Leu1833Leu)が同定された。これらはいずれも理化学研究所が既にウェブサイト上に公開している SNPs に該当した。

平滑筋アクチン遺伝子(*ACTA2*)には変異が検出されなかった。しかし、平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*)に関しては、腹部大動脈瘤患者(瘤破裂の家族歴がある)において 1658 番目のアミノ酸残基グルタミンがヒスチジンに置換するミスセンス置換 Gln1658His を発見した。1658 番目のグルタミン残基は進化の過程で(魚類、両生類、鳥類、ラット、マウス、イヌ、ヒトまで)高度に保存されており

生物学的に重要なアミノ酸残基である可能性が高い。また、中性アミノ酸であるグルタミンが塩基性アミノ酸であるヒスチジンに置換することから、タンパク機能に変化をもたらすことが予想される。

引き続き、この Gln1658His 置換が未報の SNP である可能性を除外するために、中高年の健康診断受診者 316 名(大動脈瘤に関する情報なし)を対象にこの置換に関して遺伝子解析をおこなった。結果は 316 名中 1 名に Gln1658His 置換が検出された。632 本の染色体につき 1 本この置換が存在する。すなわちこの置換は SNP ではなく、rare variant と位置づけることが出来る。

### D. 考察

「大動脈多発家系」という極端な例が「強い」遺伝子変異で起こるとするならば「一般の」大動脈瘤はそれよりは「やや弱い」遺伝子変異で起こるはず、という作業仮説に基づいて遺伝子解析を進めた。「大動脈多発家系」で遺伝子変異が報告されている平滑筋ミオシン(*MYH11*)、平滑筋アクチン(*ACTA2*)に着目し、一般の大動脈瘤患者ゲノムを解析した。

20 症例中 1 例で平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*) Gln1658His 変異を検出した。本研究班の他の研究分担者が「動脈瘤の家族歴を有する腹部大動脈瘤患者は瘤破裂のハイリスク群とみなすべき」という結論を得ており、それと考え併わせると、大動脈瘤の遺伝リスク解明はきわめて有用な瘤破裂予測マーカーとして期待できる。事実本 Gln1658His 変異が検出された症例は瘤破裂の家族歴を有する腹部大動脈瘤症例であった。本変異が大動脈瘤をきたす機序に関しては今後の検討が必要であるが、臨床マーカーとしての有用性に期待が持てる。

今後は家族歴のあるものだけではな

く、「瘤径が小さいにもかかわらず破裂した例」「瘤径急速増大例」「多発瘤例」にも着目し症例を重ねて遺伝子解析を進める。

## E. 結論

本研究プロジェクトで集積した大動脈瘤患者 20 例を対象に、平滑筋ミオシン遺伝子 (*MYH11*)、平滑筋アクチン遺伝子 (*ACTA2*) の解析をおこない、家族歴のある腹部大動脈瘤患者に平滑筋ミオシン遺伝子 Gln1658His 変異を同定した。遺伝子解析は大動脈瘤の遺伝の本質を明らかにするだけでなく、予後予測のためのマーカー確立に貢献する。

## G. 研究発表

論文投稿中

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし