

200936263A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

慢性動脈周囲炎の予測と実態把握にむけた研究

(H21-難治-一般-208)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石坂 信和
東京大学医学部附属病院 循環器内科 講師

平成22(2010)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 慢性動脈周囲炎の予測と実態把握にむけた研究-----1
石坂 信和

II. 分担研究報告書

1. 大動脈周囲炎の実態調査に関する研究-----9
平田 恭信
2. 炎症性大動脈瘤に関する研究-----12
小野 稔
3. 泌尿器科分野における後腹膜線維症に関する研究-----16
久米 春喜

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の別刷

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「慢性動脈周囲炎の予測と実態把握にむけた研究班」

平成21年度 班の構成

研究代表者: 石坂 信和	東京大学医学部附属病院 循環器内科 講師
研究分担者: 平田 恭信	東京大学医学系研究科 循環器内科 特任准教授
小野 稔	東京大学医学部附属病院 心臓外科 教授
久米 春喜	東京大学医学部附属病院 泌尿器科 准教授
研究協力者: 高橋 政夫	東京大学医学部附属病院 循環器内科 助教
武田 憲文	東京大学医学部附属病院 循環器内科 助教
齋藤 幹	東京大学医学部附属病院 循環器内科 助教
細谷 弓子	東京大学医学部附属病院 循環器内科 助教
本郷 真紀子	東京大学医学部附属病院 循環器内科 医師
坂本 愛子	東京大学医学部附属病院 循環器内科 医師

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

慢性動脈周囲炎の予測と 実態把握にむけた研究

研究代表者 石坂 信和

東京大学医学部附属病院 循環器内科 講師

研究要旨：

慢性動脈周囲炎(Chronic Periaortitis: CP)は大血管周囲に炎症性の線維増生を生じる疾患である。その頻度は100,000人当たり1.35人という報告もあるが、画像診断が発達した近年においては、稀ならず経験する疾患である。慢性動脈周囲炎は、さまざまな表現型を持つ疾患の総称であり、その病像や病因から、炎症性大動脈瘤(IAA)、特発性後腹膜線維症(IRF)、薬剤や悪性腫瘍に伴う二次性の慢性動脈周囲炎などに分類される場合もある。IAAは腹部大動脈に好発するが、胸部大動脈周囲、縦隔、心膜に炎症性の線維化を生じ、致命的な経過をたどるケースも存在することには注意が必要である。

A.研究目的

慢性動脈周囲炎は、動脈(多くは大動脈)の周囲に著明な炎症性の線維化を生じる疾患の総称である。無症候性に経過し、CTなどの検査で偶然発見されるものから、炎症性の大動脈瘤や、尿路狭窄を伴う後腹膜線維症、さらに致死的な心膜炎の経過をたどるなど、さまざまな病像を有する疾患である。本疾患は、それゆえ、さまざまな診療科の診療対象となることが多いことが、正確な発症率や、病勢を反映するバイオマーカーなどの全体像の把握を困難なものとしている。また、多彩な病像を呈する疾患が、すべて慢性動脈周囲炎としての単一のClinical entityとしてくくれるかどうか、に対しても検討していく必要がある。動脈周囲の炎症性肥厚部には、リンパ球 rich な細胞浸潤を認めるため、発症に免疫学的機序が関与していることが以前から推定されていた。近年、自己免疫性膵炎などのIgG4関連疾患の一部に炎症性大動脈瘤や後腹膜線維症の病像をとるものが存在することが明らかになり、動脈周囲炎の発症にもIgG4関連の免疫学的機序が関与する可能性が指摘され始めてきている。一方、炎症性大動脈瘤や後腹膜線維症において、血清IgG4

値が高値をとるものは約半数にすぎないことも、他施設の報告、および自験例で明らかになってきている。今回の検討では、東京大学附属病院の複数の診療科にまたがって入院した慢性動脈周囲炎の症例を過去のデータベース検索から抽出し、バイオマーカー探索などの将来的な前向き検討のための情報収集を行うことを目的とした。

B.研究方法

東京大学附属病院の複数の診療科にまたがって入院した慢性動脈周囲炎の症例を過去のデータベース検索から抽出した。

C.研究結果

【循環器内科症例】

2000年から2010年1月までのデータベースを検索した。

症例数は12例。男性/女性は11/1症例、年齢は平均65.9歳(31~81歳)であった。診断は後腹膜線維症が8症例、炎症性大動脈瘤が4症例であった。その他、縦隔線維症を3症例(重複あり)、自己免疫性膵炎を2症例、唾液腺炎を2症例に認めた。

治療

ステロイド治療を6症例に施行している。ステロイドは1日30-40mgの投与で開始し、漸減しているが、症例によっては、1日5mg程度に減量したところ、線維化が増悪したため、再増量が必要となったものも存在する。そのほか、後腹膜線維症による尿管狭窄に対して尿管ステントを1症例に留置した。また、腹部大動脈瘤に対してステントを行なったもの1症例、胸部大動脈瘤に対する手術療法1症例をおこなった。また、合併する冠動脈硬化症に対して冠動脈バイパス術を1症例、経皮的冠動脈拡張術を1症例に施行している。

バイオマーカー

後ろ向きの検討のため、すべての症例について、もれなくマーカーの検討を行っているわけではない。しかしながら、かなりの症例で、免疫学的、炎症関連のバイオマーカーが測定されている。結果を以下に示す(カッコ内は、陽性症例数/測定症例数)。

IgG4 56% (5/9)

hsCRP 75% (9/12)

血沈 100% (11/11)

抗核抗体 0% (0/10)

sIL-2R※ 88% (7/8)

(ただし、sIL-2Rは可溶性インターロイキン2受容体)

IgG4が正常範囲をとる症例が、やはり半数近く存在する。血清IgG4正常の症例中2症例は、後腹膜線維症の病態をとっていた。

転帰

ステロイドに対する反応性は概して良好であった。IgG4正常の後腹膜線維症2症例は、後腹膜線維症IgG4高値の後腹膜線維症症例と病像や治療反応性に大きな差を認めなかった。また、血清IgG4正常の1例は、心膜の急性炎症から致命的な経過をたどっている。この症例を含めて、急性の経過で2症例死亡しており、死因は収縮性心膜炎、心外膜炎が各1例であった。

【心臓外科症例】

1997年から2010年1月までのデータベースを検索した。症例数は7症例、男性/女性は7/0症例と全例男性であった。年齢は平均67.3歳(52~72歳)。診断の内訳は、炎症性腹部大動脈瘤が6症例、炎症性胸部大動脈瘤(重複あり)が3症例、炎症性腕頭動脈瘤は1症例であった。

治療および転帰

心臓外科のリストから抽出された症例は全例、炎症性動脈瘤に対して、グラフト置換術が施行されており、手術死亡はみとめなかった。周術期からのステロイド治療は1症例のみであった。ステロイド治療、およびその他の免疫抑制剤の治療を行なわなかった症例においても、問題となるような術後再発を呈したケースはなかった。なお、血清IgG4値は1例でのみ測定しているが、正常範囲内であった。

【泌尿器科症例】

1998年から2010年1月までのデータベースを検索した。症例数は14症例で、男性/女性は10/4症例と、炎症性大動脈瘤症例

に比較して、女性もかなり存在することが明らかになった。年齢は平均67.5歳(52~80歳)で、14症例全例、後腹膜線維症の診断であった。

治療および転帰

5症例が入院加療、残りは、外来でのフォローアップにて治療を行なっている。入院症例では、尿管の狭窄・閉塞に対して、尿管ステントまたは腎瘻を3症例で施行している。なお急性期死亡は0症例であった。

D. 考察

データベースの検索により、循環器内科12例、心臓外科7例、泌尿器科14例、合計33症例のデータを収集した。後ろ向き検討であるため、IgG4の測定など、全例に行われているわけではない。

循環器内科入院症例では12例中9例で、IgG4の測定がなされている。異常高値をとったものは、5症例と約半数であったことは、他施設からの報告とも合致する。また、血清IgG4高値の症例と比較して、血清IgG4が正常範囲内の症例も、後腹膜線維症の病像や、ステロイド反応性には明らかな差がない。さらに、IgG4が正常範囲であっても、急性の致死的経過をたどる症例も存在する。これらのことから、慢性動脈周囲炎の原因としてIgG4関連の免疫学的機序の関与に関しては、症例により差があること、またIgG4はマーカーとなるが、IgG4関連の免疫学的異常が本疾患群の原因であるかどうかについては慎重に判断すべきであることが必要であると考えられる。

興味深いことに、リンパ球系の活動度マー

カーであるsIL-2Rは、慢性動脈周囲炎症例の約9割で異常高値をとっており、陽性率(感度)という観点ではIgG4よりもよいマーカーである可能性がある。ステロイド治療後により、病像の改善した症例ではsIL-2R値も低下することから、sIL-2Rの診断、および、治療効果判定に対する有効性について今後検討更なる検討が必要であると考えられる。

循環器内科の大動脈周囲炎の症例中にFDG-PETが施行された症例が3例存在する。いずれも、線維性組織への強い取り込みが認められること、ステロイド治療後に線維性組織の菲薄化と、FDG-PETの取り込み低下を認めることから、FDG-PETは、動脈周囲炎の活動度や治療反応性の評価に有用である可能性が高い。また、泌尿器科では、本稿で提示した症例の他に、当初、後腹膜線維症と診断され、後に悪性疾患であることが判明したものが2例存在し、本稿ではリストからはずれている。後腹膜線維症の病像と悪性リンパ腫の病像が必ずしも鑑別が容易ではないケースがあること、後腹膜線維症と悪性疾患の合併がありうること、後腹膜線維症の確定診断を生検による組織診断で行なう割合が以前に比較して減ってきていることなどの点を考慮した場合、悪性疾患との鑑別、という観点からも大動脈周囲炎の診断にFDG-PETを利用することは、妥当であると考えられるが、被ばくなどの問題もあり、この点についても継続した検討が必要である。

E. 結論

慢性動脈周囲炎は診断プロセスや推定され

る予後が明らかでないため、しばしば診断が遅れる。また、致命的な転帰をたどることも稀ならずあるため、診断・治療のプロセスは確立すべきである。治療継続にもかかわらず病勢が再燃するケースも存在するが、病勢が、必ずしも、血清 IgG4 値と並行していない。このことは、本疾患に対する IgG4 値のマーカーとしての役割の限界を示すとともに、IgG4 陽性リンパ球の関与が病像形成に必須であるかどうか、についても疑問を投げかけるものであるといえる。以上から、慢性動脈周囲炎の病態解明と危険因子・予後予測の探索は本邦における医療の質向上、医療費節約に大きく貢献するものと思われる。

F.健康危険情報

特になし。

G.研究発表

【論文発表】

1. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, Koike K, Nagai R. Association between gamma- glutamyltransferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2010 in press.
2. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, Tani M, Toda E, Koike K, Nagai R, Yamakado M. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. Journal of Rheumatology 2010;37(2):410-416.
3. Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, Koike K, Nagai R. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test. Atherosclerosis 2009;204(2):619-623.
4. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Nagai R, Yamakado M. Impact 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):764-771.
5. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. 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.
6. Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, Toda A, Toda E, Koike K, Nagai R, Yamakado M. Association between changes in obesity parameters and incidence of chronic kidney disease in Japanese individuals. Kidney Blood Press Res 2009;32(2): 141-149.
7. Takahashi M, Suzuki E, Oba S, Nishimatsu H, Kimura K, Nagano T, Nagai R, Hirata Y. Adipose tissue-derived stem cells inhibit neointimal formation in a paracrine fashion in rat femoral artery. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 298: H415-423.
8. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H,

- Morita T, Takahashi M, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R. Relationship between renal dysfunction and severity of coronary artery disease in Japanese patients. *Circ J* 2010;74: 786-791.
9. Nagata D, Kiyosue A, Takahashi M, Satonaka H, Tanaka K, Sata M, Nagano T, Nagai R, Hirata Y. A new constitutively-active mutant of AMP-activated protein kinase inhibits anoxia-induced apoptosis of vascular endothelial cell. *Hypertens Res* 2009; 32(2): 133-139.
 10. Masuzawa A, Ohno T, Takamoto S, Motomura N, Ono M, Fujita H, Ando J, Morita T, Hirata Y, Nagai R, Hirose A, Shigeeda T, Kato S, Araie M. In early-stage diabetic retinopathy, risk of cardiac events after implantation of sirolimus-eluting stent is higher than after coronary artery bypass surgery. *J Cardiol*. 2009; 53: 86-93.
 11. 小野 稔: 先天性 AT-III欠損症患者の大動脈基部置換手術における「ベリプラスト浸漬サージセルの重層圧迫」による止血. *Medical Torch* 2009;5; 38-34.
 12. 著書 (分担執筆) 小野 稔: 補助循環の分類とその適応. *心臓外科看護の知識と実際*, 上田裕一編集, 2009, p270-278, MC メディカ出版, 大阪.
 13. Kitamura T, Suzuki M, Nishimatsu H, Kurosaki T, Enomoto Y, Fukuhara H, Kume H, Takeuchi T, Miao L, Jiangang H, Xiaoqiang L. Final report on low-dose estramustine phosphate (EMP) monotherapy and very low-dose EMP therapy combined with LH-RH agonist for previously untreated advanced prostate cancer. *Aktuelle Urol*. 2010;41 Suppl 1:S34-40.
 14. Matsumoto S, Ishikawa A, Kume H, Takeuchi T, Homma Y. Near infrared spectroscopy study of the central nervous activity during artificial changes in bladder sensation in men. *Int J Urol*. 2009;16(9): 760-764.
 15. Fujimura T, Takahashi S, Kume H, Takeuchi T; Clinical Study Group of Tokyo University Affiliated Hospitals, Kitamura T, Homma Y. Cancer-related pain and quality of life in prostate cancer patients: assessment using the functional assessment of prostate cancer therapy. *Int J Urol*. 2009;16(5):522-525.
 16. Kume H, Teramoto S, Kitamura T. Metachronous bilateral renal cell carcinoma with an interval of more than 10 years. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(4): 843-846.
- 【学会発表】
1. 石坂信和、ほか：第 42 回日本動脈硬化学会総会・学術総会、岐阜市、2010 (発表予定)
 2. 生富公康、石坂信和、ほか：第 216 回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、2010 (発表予定)
 3. Ogawa N, Imai Y, Takeda N, Takazawa Y, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y: Mitogen-activated protein kinase signaling

- pathways are enhanced in human aortic aneurysmal tissue in Marfan syndrome. 59th Annual Scientific Session of American College of Cardiology, Florida, USA, 2010.
4. Aoyama N, Suzuki J, Ogawa M, Izumi Y, Hirata Y, Isobe M: Clarithromycin attenuates periodontal bacteria-induced abdominal aortic aneurysms with altered expression of matrix metalloproteinases. 82th American Heart Association Scientific Sessions, Orlando, USA, 2009.
 5. 小川直美、今井靖、西村敬史、加藤昌義、武田憲文、縄田寛、竹谷剛、師田哲郎、原一雄、興梠貴英、高橋祐二、後藤順、辻省次、高本眞一、平田恭信、永井良三：マルファン症候群におけるマイクロアレイを用いた高速大量シーケンス法の有用性. 第 54 回日本人類遺伝学会、東京、2009.
 6. 縄田 寛、師田哲郎、竹谷 剛、小野 稔、本村 昇、村上 新、高本眞一：自己弁温存大動脈基部置換術の中遠隔期成績. 第 40 回日本心臓血管外科学会学術集会. 神戸、2010.
 7. 本村 昇、師田哲郎、齋藤 綾、竹谷剛、小野 稔：感染性大動脈疾患に対する Allograft を用いた外科治療. 第 40 回日本心臓血管外科学会学術集会. 神戸、2010.
 8. 佐藤瑞穂、齋藤 綾、本村 昇、久木基至、縄田 寛、井戸田佳史、師田哲郎、小野 稔：Homograft 基部置換術後に急速進行した AR・急性心不全に対し re-Bentall 術を行った 1 例. 第 152 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京、2010.
 9. Saito A, Motomura N, Tamura S, Ono M, Kinoshita O, Ohtsubo A, Karimov E, Ikai H, Takamoto S, Kokudo N. Trend in clinical application of cryopreserved heart-valve and vascular allografts – 11-year experience of the University of Tokyo Tissue Bank. 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Low Temperature Medicine. Tokyo, 2009.
 10. Karimov E, Motomura N, Saito A, Kakimi K, Ono M, Nakamikami H, Tajima M, Noguchi N, Sasatsu M, Takamoto S: Cryopreserved vascular allografts suppress Methycilline-resistant Staphylococcus Aureus proliferation by local expression of indolamine 2,3-deoxygenase. 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Low Temperature Medicine. Tokyo, 2009.
 11. 縄田 寛、師田哲郎、小野 稔、本村昇、高本眞一：拳児希望のある Marfan 症候群若年女性患者に対する自己弁温存大動脈基部置換の適応および周産期管理に関する考察. 第 62 回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜、2009.
 12. 木下 修、本村 昇、小野 稔、山内治雄、高本眞一：高リン血症治療薬・炭酸ランタンによる同種大動脈移植後石灰化抑制. 第 62 回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜、2009.
 13. 縄田 寛、本村 昇、西村 隆、小野 稔、木下 修、師田哲郎、高本眞一、柴田宗彦、山本由美子、明城正博、高橋政夫、澤城大悟、安東治郎、永井良

三：Valsalva 洞限局解離に伴う大動脈弁閉鎖不全に右房内腫瘍と肺動脈塞栓症を合併し診断に苦慮した若年男性．第 213 回日本循環器学会関東甲信越地方会．東京、2009．

14. 齋藤 綾、本村 昇、田村純人、小野 稔、木下 修、大坪絢子、Karimov Ehson、井開裕美、高本眞一、国土典宏：凍結保存心臓弁・血管組織の臨床応用における動向－東京大学組織バンクの過去 11 年の活動状況より．第 8 回日本組織移植学会学術集会．東京、2009．
15. Saito A, Motomura N, Tamura S, Ono M, Kinoshita O, Ohtsubo A, karimov E, Ikai H, Takamoto S, Kokudo N: Trend in clinical application of cryopreserved heart-valve and vascular allografts – 11-year experience of the University of Tokyo Tissue Bank. Annual Meeting of CRYO 2009. Sapporo, 2009.

H. 知的所有権の出願・取得状況
なし。

慢性動脈周囲炎の予測と実態把握にむけた研究
分担研究報告書

大動脈周囲炎の実態調査に関する研究

研究分担者 平田 恭信 東京大学医学部附属病院 循環器内科 特任准教授
高橋 政夫 東京大学医学部附属病院 循環器内科 助教

研究要旨：

最近、経験した大動脈周囲炎の7例を解析した。これらの疾患は一部、後腹膜線維症やIgG4関連疾患の病態を呈した。いずれも大動脈周囲への炎症の波及の程度により様々な病状を示したが、多くは副腎皮質ステロイドホルモンにより治療反応性が良好であったことより、早期に診断し、早期治療開始が望まれる。

A.研究目的

大動脈周囲に炎症細胞の浸潤を認め、発症部位によっては致命的になることがある当該疾患に対して実態の把握と治療及び予防を本研究の目的とする。

B.研究方法

大動脈周囲炎は炎症性大動脈瘤や後腹膜線維症などを含む大動脈外膜の炎症とその周辺組織への波及が病態である。近年 IgG4陽性の大動脈周囲炎症例が散見され、特に特発性後腹膜線維症などは多く報告されているが、胸部大動脈に発症した症例は数例のみの報告である。IgG4陽性大動脈周囲炎症例では心血管障害の報告もあり、疾患把握のため大動脈周囲炎を疑う症例の蓄積が必要であり、心臓外科および泌尿器科と共同で早期発見を目的とする。大動脈瘤、後

腹膜線維症縦隔腫瘍患者の背景（既往歴、生活歴、その他の炎症性疾患の有無など）、血液検査（様々なマーカー）、CT、PETなどで評価し、個々の症例の発症部位、CT画像においての形態的特徴を把握し血液検査との関連を調べ疾患概念の確立と関連疾患との位置づけを評価する。可能であれば生検を行い、病理学的評価を行う（免疫染色；CD3、CD20、IgG4など）。当科入院の大動脈周囲炎患者の冠動脈造影も行った症例では、器質的冠動脈疾患の有無、拡張病変の有無を評価し集積された症例を解析する。また症例の治療を共有し最適な治療を選択する。患者のプライバシーを保護したうえで遺伝子解析も含めて評価する。なお倫理面には配慮をし、患者に説明の上同意を得たうえで検査を施行する。

C.研究結果

経験症例としては7例。特発性後腹膜線維症が6例で1例が胸部大動脈周囲炎であった。1例が収縮性心膜炎を併発し、1例が心嚢水貯留した。炎症性腓腫瘍を1例に認め、耳下腺炎を1例に併発した。平均年齢が65.9歳で全て男性であった。IgG4高値を示したのは3例で平均179.8であった。WBCは平均8714、CRPは3.35、ESRは59.3、sIL-2は723.7と高値を示していた。抗核抗体はいずれも陰性であった。ステロイド治療を行ったのは5例で30または40mgから開始され、治療された症例は全てステロイドに反応を示した。このうち3例は再燃しステロイドを増量した。慢性維持期には5mgを服用している。胸部大動脈周囲炎を認めた症例は31歳男性でCTでは大動脈弓部に限局し、生検ではリンパ球の浸潤と著明な線維化を認め、免疫染色ではIgG4陽性細胞を確認した。PETでも評価し、大動脈弓部に限局性のuptakeを認めた。ステロイド治療に反応し、IgG4の正常化と共にCT、PET画像上も改善した。

D.考察

近年IgG4陽性炎症性疾患の症例報告は多数散見されているが、大動脈周囲炎を中心に心血管イベントにつながるIgG4陽性炎症性疾患も数例報告されている。当科では収縮性心膜炎を合併し、心不全から死亡に至った症例を経験している。大動脈周囲炎のみならずその周辺臓器への障害が認められることより今後症例を蓄積し解析する必要がある。我々が今回経験した症例は大動脈弓部に限局した腫瘍を呈していたため、

当初は悪性腫瘍とくにリンパ腫などの鑑別が重要であった。診断は生検で確立されるが、悪性腫瘍ではIgG4高値を認めた報告がないことより、IgG4を補助診断マーカーとして使用することも検討する必要がある。またPET、CTなどでの画像上の特徴も症例の蓄積により解析をする必要がある。治療として適正なステロイドの投与量(急性期及び慢性維持期)の設定と疾患全体の予後を予測する必要がある。

E.結論

これまで高度の血管病変として保存的治療の対象と考えられていた病態の中には、希ならず、治療が奏功する大動脈周囲炎が存在することが明らかとなった。

F.健康危険情報

特になし。

G.研究発表

【論文発表】

1. Takahashi M, Suzuki E, Oba S, Nishimatsu H, Kimura K, Nagano T, Nagai R, Hirata Y. Adipose tissue-derived stem cells inhibit neointimal formation in a paracrine fashion in rat femoral artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H415-423.
2. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R. Relationship between renal dysfunction and severity of coronary artery disease in Japanese patients. *Circ J* 2010;74: 786-791.

3. Nagata D, Kiyosue A, Takahashi M, Satonaka H, Tanaka K, Sata M, Nagano T, Nagai R, Hirata Y. A new constitutively-active mutant of AMP-activated protein kinase inhibits anoxia-induced apoptosis of vascular endothelial cell. *Hypertens Res* 2009; 32(2): 133-139.
4. Masuzawa A, Ohno T, Takamoto S, Motomura N, Ono M, Fujita H, Ando J, Morita T, Hirata Y, Nagai R, Hirose A, Shigeeda T, Kato S, Araie M. In early-stage diabetic retinopathy, risk of cardiac events after implantation of sirolimus-eluting stent is higher than after coronary artery bypass surgery. *J Cardiol*. 2009; 53: 86-93.

義、武田憲文、縄田寛、竹谷剛、師田哲郎、原一雄、興梶貴英、高橋祐二、後藤順、辻省次、高本眞一、平田恭信、永井良三：マルファン症候群におけるマイクロアレイを用いた高速大量シーケンス法の有用性。第54回日本人類遺伝学会、東京、2009。

H. 知的所有権の出願・取得状況 なし。

【学会発表】

1. Ogawa N, Imai Y, Takeda N, Takazawa Y, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y: Mitogen-activated protein kinase signaling pathways are enhanced in human aortic aneurysmal tissue in Marfan syndrome. 59th Annual Scientific Session of American College of Cardiology, Florida, USA, 2010.
2. Aoyama N, Suzuki J, Ogawa M, Izumi Y, Hirata Y, Isobe M: Clarithromycin attenuates periodontal bacteria-induced abdominal aortic aneurysms with altered expression of matrix metalloproteinases. 82th American Heart Association Scientific Sessions, Orlando, USA, 2009.
3. 小川直美、今井靖、西村敬史、加藤昌

慢性動脈周囲炎の予測と実態把握にむけた研究
分担研究報告書

炎症性大動脈瘤に関する研究

研究分担者 小野 稔 東京大学医学部附属病院 心臓外科 教授

研究要旨：

慢性大動脈周囲炎はいくつかの病態を総括した疾患であるが、心臓血管外科分野で治療することが多い炎症性大動脈瘤(IAA)を対象に、その頻度と手術を含めた治療の有効性を解明することを目標とした。東京大学心臓外科では1987年より疾患別データベースを構築しており、2009年11月現在で約1000例の胸部または腹部大動脈瘤症例が登録されている。このデータベースの中から、炎症性動脈瘤というキーワードを使用して、症例検索を行った。データベース検索の結果、7例の炎症性動脈瘤症例が抽出された。腹部大動脈瘤が4例、胸部大動脈瘤が1例、腹部と胸部大動脈瘤の合併が1例、胸腹部大動脈瘤が1例であった。全例男性で、平均年齢67.3歳であった。腹部大動脈瘤のサイズは65mm(32~85mm)、胸部大動脈瘤のサイズは61mm(50~71mm)、胸腹部大動脈瘤は90mmであった。全例で手術(人工血管置換術)が行われ、手術死亡は見られなかった。手術後、炎症性動脈瘤の再発はなく、手術治療(人工血管置換術)は安全で有効な治療法であることが示された。

A.研究目的

慢性大動脈周囲炎(Chronic Periaortitis: CP)は大動脈周囲に炎症性の線維増生を生じる疾患である。頻度は100,000人当たり1.35人と報告されているが、CT・MRIの普及や本疾患の認知度向上などにより発見頻度は増加している。CPはいくつかの病態を総括した疾患であるが、心臓血管外科分野で治療することが多い炎症性大動脈瘤(IAA)を対象に、その頻度と手術を含めた治療の有効性を解明する。

B.研究方法

東京大学心臓外科では1987年より疾患別データベースを構築しており、2009年11月現在で約1000例の胸部または腹部大動脈瘤症例が登録されている。このデータベースの中から、炎症性動脈瘤というキーワードを使用して、胸部または腹部の炎症性大動脈瘤症例を抽出する。抽出された症例の画像を含む病歴および手術記録を検討し、手術の安全性、遠隔予後を含む手術の有効性を検討する。

倫理面の配慮について：当診療科では前

向きに手術症例の術前データ、手術データおよび術後経過をデータベース登録を行うことについて、院内倫理委員会の承認をすでに得ている。さらに、各患者からインフォームドコンセントを得たうえで、所定の同意書に患者本人または代諾者からの署名を頂いている。

C.研究結果

データベース検索の結果、7例の炎症性動脈瘤症例が抽出された。腹部大動脈瘤が4例、胸部大動脈瘤が1例、腹部と胸部大動脈瘤の合併が1例、胸腹部大動脈瘤が1例であった。全例男性で、平均年齢67.3歳であった。腹部大動脈瘤のサイズは65mm（32～85mm）、胸部大動脈瘤のサイズは61mm（50～71mm）、胸腹部大動脈瘤は90mmであった。全例で手術（人工血管置換術）が行われ、手術死亡は見られなかった。手術後、炎症性動脈瘤の再発はなく、手術治療（人工血管置換術）は安全で有効な治療法であることが示された。

D.考察

1) 達成度について

東京大学心臓外科における大動脈手術治療データベースから炎症性大動脈瘤症例を抽出することができた。外科治療の安全性および有効性を示すことはできたが、病理学的検討を含む炎症性大動脈瘤の個々の形態についての特徴や血液学的データの推移については、別途病理標本の検討や画像および血液データの検証が必要である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本分担研究においては、手術が必要となった炎症性動脈瘤についてのみ検討されている。さらに広域な疾患の観点（慢性大動脈周囲炎）から、他診療科で治療された疾患との対比と行うことによって、手術適応となる場合の疾患の特徴や手術以外の治療の選択肢とその有効性について考察することが可能となる。この診療科横断的な、広域な疾患の観点からの検討を行うことによって、国際的にも学術的価値は高まるものと考えられる。

3) 今後の展望について

達成度の項で述べたように、手術適応となった症例の病理標本の検討、画像の解析、血液データの検証を行い、手術適応症例の特徴を明らかにする。また、診療科横断的に、手術適応とならない、あるいは炎症性動脈瘤のない慢性大動脈周囲炎疾患群の特徴についても検討を加える。

4) 研究内容の効率性について

データベース検索は一般的に後ろ向き研究であり、データの抽出にも限界がある。データの実効性を高めるためには、やや時間が必要となる可能性があるが、前向き症例登録を行っていくことが望ましいと考えられる。

E.結論

炎症性動脈瘤について、東京大学心臓外科における大動脈手術症例データベースから症例抽出を行い検討を行った。炎症性動脈瘤は胸部および腹部のいずれにも発生して、胸腹部大動脈瘤の形態を取ることもある。人工血管置換による手術治療は安全で有効であり、確立された治療法である。

F.健康危険情報

特になし。

G.研究発表

【論文発表】

1. 小野 稔:先天性 AT-III欠損症患者の大動脈基部置換手術における「ペリプラスト浸漬サージセルの重層圧迫」による止血. Medical Torch 2009;5; 38-34.
2. 著書(分担執筆) 小野 稔:補助循環の分類とその適応. 心臓外科看護の知識と実際、上田裕一編集、2009、p270-278、MC メディカ出版、大阪.

【学会発表】

1. 縄田 寛、師田哲郎、竹谷 剛、小野 稔、本村 昇、村上 新、高本眞一:自己弁温存大動脈基部置換術の中遠隔期成績. 第40回日本心臓血管外科学会学術集会. 神戸、2010.
2. 本村 昇、師田哲郎、齋藤 綾、竹谷 剛、小野 稔:感染性大動脈疾患に対する Allograft を用いた外科治療. 第40回日本心臓血管外科学会学術集会. 神戸、2010.
3. 佐藤瑞穂、齋藤 綾、本村 昇、久木 基至、縄田 寛、井戸田佳史、師田哲郎、小野 稔:Homograft 基部置換術後に急速進行した AR・急性心不全に対し re-Bentall 術を行った1例. 第152回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 東京、2010.
4. Saito A, Motomura N, Tamura S, Ono M, Kinoshita O, Ohtsubo A, Karimov E, Ikai

H, Takamoto S, Kokudo N. Trend in clinical application of cryopreserved heart-valve and vascular allografts – 11-year experience of the University of Tokyo Tissue Bank. 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Low Temperature Medicine. Tokyo, 2009.

5. Karimov E, Motomura N, Saito A, Kakimi K, Ono M, Nakamikami H, Tajima M, Noguchi N, Sasatsu M, Takamoto S: Cryopreserved vascular allografts suppress Methycilline-resistant Staphylococcus Aureus proliferation by local expression of indolamine 2,3-deoxygenase. 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Low Temperature Medicine. Tokyo, 2009.
6. 縄田 寛、師田哲郎、小野 稔、本村 昇、高本眞一: 拳児希望のある Marfan 症候群若年女性患者に対する自己弁温存大動脈基部置換の適応および周産期管理に関する考察. 第62回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜、2009.
7. 木下 修、本村 昇、小野 稔、山内 治雄、高本眞一: 高リン血症治療薬・炭酸ランタンによる同種大動脈移植後石灰化抑制. 第62回日本胸部外科学会定期学術集会. 横浜、2009.
8. 縄田 寛、本村 昇、西村 隆、小野 稔、木下 修、師田哲郎、高本眞一、柴田宗彦、山本由美子、明城正博、高橋政夫、澤城大悟、安東治郎、永井良三: Valsalva 洞限局解離に伴う大動脈弁閉鎖不全に右房内腫瘍と肺動脈塞栓症を合併し診断に苦慮した若年男性. 第213回日本循環器学会関東甲信越地方

会. 東京、2009.

9. 齋藤 綾、本村 昇、田村純人、小野稔、木下 修、大坪絢子、Karimov Ehson、井開裕美、高本眞一、国土典宏：凍結保存心臓弁・血管組織の臨床応用における動向－東京大学組織バンクの過去11年の活動状況より．第8回日本組織移植学会学術集会．東京、2009.
10. Saito A, Motomura N, Tamura S, Ono M, Kinoshita O, Ohtsubo A, karimov E, Ikai H, Takamoto S, Kokudo N: Trend in clinical application of cryopreserved heart-valve and vascular allografts – 11-year experience of the University of Tokyo Tissue Bank. Annual Meeting of CRYO 2009. Sapporo, 2009.

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし。

慢性動脈周囲炎の予測と実態把握にむけた研究
分担研究報告書

泌尿器科分野における後腹膜線維症に関する研究

研究分担者 久米 春喜 東京大学医学部附属病院 泌尿器科 准教授

研究要旨：

【目的】近年、後腹膜線維症が慢性動脈周囲炎の関連疾患であることが認識されるに至り、診療科を超えた情報の共有が重要であることが認識されている。本研究では、当科で後腹膜線維症と診断された症例について泌尿器科的な観点から後ろ向きに検討した。

【対象・方法】1995年以降、当科で後腹膜線維症と臨床的に診断された11症例を後ろ向きに解析した。【結果】泌尿器科初診時の年齢は 67.6 ± 11.1 歳。水腎症は全症例で認められた：2例は両側、5例は右側、4例は左側であった。6例では慢性動脈周囲炎またはIgG4関連疾患との合併が確認された。泌尿器科での治療としては、腎瘻または尿管ステント留置は4例に行われた（うち1例は両側尿管ステント留置）。これらの治療にもかかわらず2例では腎萎縮が進行した。一方でeGFRはほぼ全例で約50ml/minを泌尿器科初診時より保ち続けていた。【結論】全例で水腎症があったが、ほとんどは片側性で、患側腎の腎萎縮が進行した症例でも対側腎の代償により総腎機能はほぼ保たれていた。治療方法の選択は更に症例を集積し、検討する必要があると思われる。

A.研究目的

これまで、後腹膜線維症と診断されていた症例に対し泌尿器科で行われていたことは、もっぱら線維症に伴う水腎症治療、すなわち対症療法が主体であった。しかし近年、この後腹膜線維症が慢性動脈周囲炎の関連疾患であることが認識されるに至り、これまでの認識が覆されたばかりでなく、それを大きく上回る観点からの疾患の把握の必要性が判明した。診療科を超えた情報の共有が重要であることが認識されている。

本研究では、当科で後腹膜線維症と診断された症例について泌尿器科的な観点から後ろ向きに検討し、これまで泌尿器科で経験した概要を整理、解析することを目的とした。

B.研究方法

1995年以降、当科で後腹膜線維症と臨床的に診断された11症例を収集した。診療録を再度確認し、後腹膜線維症であることを再度確認しえた症例を解析対象とした。悪性

腫瘍に続発する（主に後腹膜転移）症例は除外した。

C.研究結果

対象となった 11 症例（男 7 例、女 4 例）の泌尿器科初診時の年齢は 67.6 ± 11.1 歳であった。全例で水腎症があり、泌尿器科受診のきっかけもこの水腎症の精査・治療目的であった。水腎症は 2 例で両側、5 例で右側に、4 例で左側に認められた。

6 例では慢性動脈周囲炎または IgG4 関連疾患との合併が確認された。

泌尿器科での治療としては、腎瘻または尿管ステント留置は 4 例に行われた（うち 1 例は両側尿管ステント留置）。うち 2 例ではこれらの治療にもかかわらず、腎機能の低下が進行し、腎萎縮に至っている。

一方で、副腎 steroid ホルモンは 4 例で使用されるにとどまっていた（2 例で腎萎縮が進行）。また 4 例では無治療経過観察をされていた。

泌尿器科初診時の eGFR は 55.4 ± 24.3 ml/min、最新の eGFR は 49.0 ± 8.7 ml/min であった。1 例で約 5 年の経過で eGFR が 108.5 ml/min から 49.7 ml/min に低下した症例が認められたが、それ以外の症例では eGFR はほぼ同様であると考えられた。

D.考察

泌尿器科領域では後腹膜線維症で水腎症をきたした症例が診療の対象となる。近年、後腹膜線維症が慢性動脈周囲炎の関連疾患であることが認識されるに至っているものの、その発生頻度が低いため、泌尿器科医の中でもこの関連性を認識しているものは

なお少ないものと思われる。今回の解析では、約半数（6 例/11 例）で慢性動脈周囲炎または IgG4 関連疾患との合併が確認されるにとどまったが、これは更なる精査により、合併症例は増えるものと考えられる。

治療は泌尿器科では腎瘻または尿管ステント留置・交換が行われているが、それにもかかわらず半数で腎萎縮が進行した。しかしそれにもかかわらず、全体としては腎機能に大きな変化がなかったのは、ほとんどの症例が片側の水腎症であり、水腎症のない腎臓が代償性に肥大しているものと考えられる。

ステロイド投薬症例でも半数で腎萎縮の進行が認められた。

腎瘻・尿管ステント治療もステロイド治療もともに患者に負担のかかる治療であるが、いずれの方法が有効であるかは、さらなる検討が必要と考えられる。

E.結論

当科における後腹膜線維症 11 例を後ろ向きに解析した。全例で水腎症があったが、ほとんどは片側性で、患側腎の腎萎縮が進行した症例でも対側腎の代償により総腎機能はほぼ保たれていた。治療方法の選択は更に症例を集積し、検討する必要があると思われる。

F.健康危険情報

特になし。

G.研究発表

【論文発表】

1. Kitamura T, Suzuki M, Nishimatsu H,