

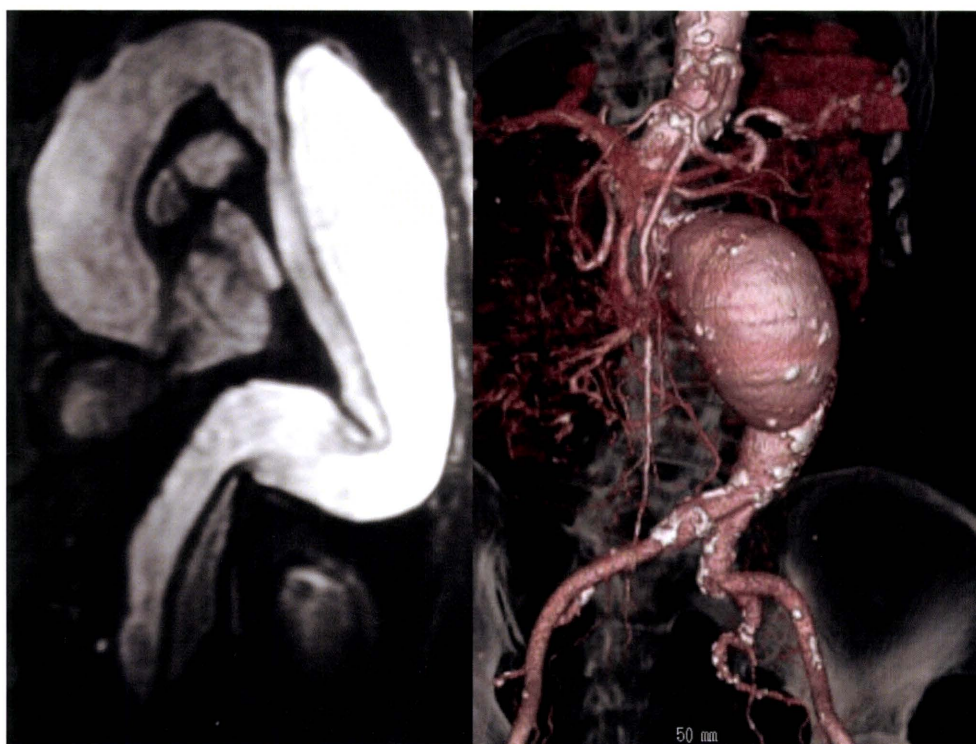
201024195A

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22年度 総括研究報告書

研究代表者 宮田哲郎



平成23(2011)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22年度 総括研究報告書

研究代表者 宮田哲郎

平成23（2011）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. 急性大動脈症候群と冠動脈疾患-----	9
石坂信和	
2. マルフアン症候群患者における歯周病罹患率と菌種別抗体値測定----	12
平田恭信, 今井 靖	
3. 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-----	20
森田啓行	
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 冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との相関-----	23
森田啓行	
5. 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 手術症例における非待機手術群と待機手術群の比較-----	26
高本眞一, 小野 稔, 師田哲郎, 竹谷 剛, 小櫃由樹生, 宮田裕章	
6. 破裂性腹部大動脈瘤の特質-----	29
宮田哲郎, 保科 克行, 重松 宏, 小櫃由樹生, 出口順夫	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	34
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	40

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： H22-難治-一般-140

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 大阪医科大学循環器内科 教授
(五十音順) 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

所属施設 東京大学医学部附属病院心臓外科 教授

氏名 小野 稔

所属施設 東京医科大学外科学第2講座 教授

氏名 小櫃由樹生

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 東京大学医学部 名誉教授

氏名 高本眞一

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 埼玉医科大学総合医療センター血管外科 准教授

氏名 出口順夫

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

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 東京大学医学部附属病院心臓外科 講師
氏 名 師田哲郎

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 大阪医科大学 心臓血管外科 教授
氏 名 勝間田敬弘

所属施設 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 医員
氏 名 清末有宏

所属施設 東京大学医科大学血管外科 助教
氏 名 小泉信達

所属施設 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
氏 名 齋藤 幹

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 鈴木淳一

所属施設 大阪医科大学循環器内科 助教

氏 名 谷川 淳

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

研究要旨

「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。大動脈瘤患者では冠動脈疾患合併が多い、瘤自体の拡張スピードは「冠動脈疾患のない」群で「冠動脈疾患のある」群よりもむしろ速い、瘤の家族歴は瘤破裂のリスク因子であること等を明らかにした。さらに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。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)とリンクして進める。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j得る。

B. 研究方法

○胸部大動脈手術例におけるリスク分析

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、2004～2008年におこなわれた胸部大動脈手術 13,436例を対象とし、非待機手術群(4,518例)と待機手術群(8,918例)について術前・術中因子・術後アウトカムを比較した。また、ロジスティック回帰分析により、各群で手術死亡および主要合併症のリスクモデルを作成し比較した。

(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。

○急性大動脈症候群と冠動脈疾患

大阪医科大学附属病院において 2004～2009年に初回大動脈手術を行った成人連続 385 症例のうち急性群は 62 例で、待機群は 323 例であった。

○冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との相関

2003年から2009年までの間に東京大学医学部附属病院および榊原記念病院で腹部大動脈瘤(腎動脈分岐部より遠位)に対して待機的外科的手術を受けた247名を対象とした。年齢、性別、BMI、高血圧、脂質異常症、喫煙既往(初回CT評価1ヶ月前までに禁煙)、喫煙、維持透析、Cre値、AAAの家族歴、冠動脈疾患の家族歴、術前冠動脈疾患の有無(術前心臓カテーテル検査による)、脳卒中既往、COPD既往、薬剤内服(ARB、βブロッカー、スタチン)と大動脈瘤径拡張スピードとの関連を調べた。

(倫理面への配慮)

本解析は東京大学医学部附属病院および榊原記念病院の倫理委員会承認を得ている。

○破裂性腹部大動脈瘤の特質

1995～2008年に東京大学医学部附属病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を対象にリスク解析をおこなった。瘤径が30mm以上50mm未満の腹部大動脈瘤患者のうち、初診時CTが参照可能でありかつ最低半年以上にわたって瘤径をfollowされた103症例について後ろ向き調査を行い、瘤の拡大速度に關与する因子を検討した。

(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。

○マルファン症候群患者における歯周病罹患率と菌種別抗体値測定

東京大学医学部附属病院マルファン症候群専門外来に受診したマルファン症候群およびその疑いの患者29名(平均年齢34.3歳、男14例)が対象である。通常の歯周病スクリーニング検査を実施した上で、主要5種類の歯周病原細菌(*Porphyromonas gingivalis*, Pg; *Tannerella forsythia*,

Tf; *Treponema denticola*, Td; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Aa; *Prevotella intermedia*, Pi)の血中抗体価を ELISA にて測定した。また、唾液および歯周プラークにおける Aa と Pg の存在を PCR で確認した。

○腹部大動脈瘤、特に家族性症例のゲノム解析

東京大学医学部附属病院に入院・通院中の大動脈瘤患者 30 例から採血しゲノム抽出、平滑筋ミオシン(*MYH11*)、平滑筋アクチン(*ACTA2*)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シング法で解析した。

(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

○胸部大動脈手術例におけるリスク分析

術前因子としては、非待機手術群で年齢が若く、BSA が小さく、血清クレアチニン値が高かった。手術死亡は非待機手術群で 14.8%、待機手術群で 4.7%、主要合併症発生率は非待機手術群で 45.7%、待機手術群で 21.8%であった。手術死亡リスクモデル解析によると、非待機手術群においては待機手術群に比して神経学的障害の既往、再手術、低左心機能が重要であった。

○急性大動脈症候群と冠動脈疾患

急性群では 30%(19/62 例)で、待機群では全例で周術期冠動脈評価が施行されていた。急性群・待機群合わせた 385 例において冠動脈疾患合併予測因子は男性、糖尿病、脂質異常症および真性瘤の存在であった。急性群においては冠動脈疾患 15.2%(2/13)、多枝病変 7.6%(1/13)であり、急性群・待機群をあわせた全体解析では、解離症例で冠動脈疾患 15.9%(10/63)、多枝病変 7.9%(5/63)であり、真性瘤症例では冠動脈疾患 46.1%(129/280)、多枝病変 26.4%(74/280)と有意に多かった。

○冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との

相関

冠動脈疾患なし群では冠動脈疾患あり群と比較して有意に大動脈瘤径拡張スピードが速いという結果が得られた。大動脈瘤径拡張スピードが 5.0 mm/年をこえる症例に有意にみられる変数は「冠動脈疾患なし」($p < 0.01$)「脂質異常症なし」($p = 0.04$)であった。現行の喫煙とは弱い相関($p = 0.09$)、糖尿病との相関はなかった。なおこの検討では特定の薬剤内服との相関を認めていない。

○破裂性腹部大動脈瘤の特質

瘤径以外の因子として動脈瘤の家族歴を有する症例、COPD を合併した症例、腹腔動脈分岐部の大動脈径が大きい症例では瘤の拡大速度が大きいことが判明した。

○マルファン症候群患者における歯周病罹患率と菌種別抗体値測定

Pg 菌抗体陽性率は 60%、Aa 菌は 44%であり、Tf、Td、Pi は全例陽性であった。これらの中で、Pg と Aa の両陽性患者 7 名と両陰性 5 名を比較すると、両陽性患者では歯周病が高率にみられた。PCR による口腔内における歯周病菌の存在率は、Aa が 12%(唾液)と 6%(歯周プラーク)、Pg が 65%(唾液)と 53%(歯周プラーク)であった。

○腹部大動脈瘤、特に家族性症例のゲノム解析

平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*)において 1799 番目のアミノ酸残基アルギニンがグルタミンに置換するミスセンス置換 Arg1799Gln を発見した。1799 番目のアルギニ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、塩基性アミノ酸であるアルギニンが中性アミノ酸であるグルタミ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。この置換が SNP ではないことも確認している。

D. 考察

○胸部大動脈手術例におけるリスク分析

胸部大動脈の非待機手術は、待機手術と比較して約 3 倍の手術死亡率を伴っていた。

また非待機手術においては、待機手術に比し神経学的障害の既往を有する症例・再手術症例・低左心機能症例の相対リスクが高く、特にこれらの症例では、急性大動脈症候群発症前に手術を行うことが重要と考えられる。今後は瘤径を評価項目に加えることにより、さらに正確な予測因子を同定する。

○急性大動脈症候群と冠動脈疾患

真性瘤と冠動脈疾患との合併が多いことは本邦症例で確認された。急性群における冠動脈疾患の合併率は今後の検討課題であるが、術中、周術期の心臓合併症コントロールのためにも重要な臨床知見と考えられる。

○冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との相関

冠動脈病変自体と瘤径拡張スピードとの相関を調べた研究は今までに見られない。今回の検討によって冠動脈疾患がない症例の方が腹部大動脈瘤の拡張スピードが速い、という結果が得られた。動脈硬化という観点から、冠動脈疾患がある例では大動脈瘤拡張も速い、と考えてしまいがちであるが、結果は逆であった。少なくとも冠動脈病変と大動脈瘤進展とは別の機序が作用しているのであろう。このような病態生理への洞察もさることながら、今回の結果が実地臨床に与えるインパクトは大きい。これまで冠動脈疾患がない症例は大動脈瘤のスクリーニング対象になりにくかった。確かに大動脈瘤の合併率は低いかもしれないが、大動脈瘤が一旦できると急速に進行することを念頭にスクリーニングの計画を立てる必要がある。

○破裂性腹部大動脈瘤の特質

昨年度及び今年度の研究で、動脈瘤の家族歴は瘤破裂のリスクファクターであるとともに急速増大のリスクファクターでもあることが明らかとなった。従って、動脈瘤の家族歴は急性大動脈症候群のリスクファクターとして临床上注意を要する項目であるとともに、急性大動脈症候群の病因・病態を理解する上でも重要なキーポイントに

なるものと思われる。動脈瘤の家族歴と、瘤破裂・瘤の急速増大の関係をさらに明らかにするため、来年度は、東大病院のデータに東京医大、埼玉医大総合医療センターのデータを加えさらに統計学的な検討を加える予定である。

○マルファン症候群患者における歯周病罹患率と菌種別抗体値測定

大動脈瘤を形成しやすいマルファン症候群患者における歯周病の有無とその菌の同定を試みた。マルファン症候群患者においては、年齢の割に歯周病の罹患率は高率であり、歯周病菌陽性率も高率である。今後血管病変との相関解析を進める必要がある。

○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。

昨年度に同定し既に報告した平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*)Gln1658His 変異と今回報告した Arg1799Gln 変異、すなわち 30 症例中 2 例で平滑筋ミオシン遺伝子(*MYH11*)変異を検出した。「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。本研究で同定された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

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、「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。本邦症例においても動脈瘤と冠動脈疾患との合併は高率であり、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。なお、瘤自体の拡張スピードは冠動脈疾患を有しない群で冠動脈疾患を有する群よりもむしろ速い、という意外な結果も得られた。動脈瘤の術前スクリーニング計画を立てる上で有用な情報といえる。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、急性大動脈症候群と冠動脈疾患

研究分担者： 所属施設 大阪医科大学循環器内科 教授
氏 名 石坂信和
研究協力者： 所属施設 大阪医科大学 心臓血管外科 教授
氏 名 勝間田敬弘
所属施設 大阪医科大学循環器内科 助教
氏 名 谷川 淳

研究要旨

急性大動脈症候群(急性解離と破裂性真性瘤)症例においては、治療緊急性が高く、術前冠動脈評価が困難な場合が多い。今回我々は、急性大動脈症候群の診断で外科治療を施行された連続 62 症例(急性群) および待機的手術症例(慢性大動脈解離と非破裂性真性瘤; 待機群)連続 323 例において、冠動脈疾患評価の実現可能性、罹患率、重症度を後ろ向きに検討した。62 例の急性群のうち、周術期冠動脈評価は 30%で施行されていた。一方待機群 323 例においては 100%で施行可能であった。急性群・待機群をあわせた全体として、男性、糖尿病、真性瘤は冠動脈多枝病変の有意な予測因子であった。解離症例で冠動脈疾患 15.9%、多枝病変 7.9%であり、真性瘤では冠動脈疾患 46.1%、多枝病変 26.4%と有意な差を認めた。今後は、術前冠動脈血行再建や周術期冠拡張剤投与など、冠動脈疾患に対する介入の実態および効果を検証する必要がある。さらには術前評価をすることが治療成績の向上につながるのか、検討が必要である。

A.研究目的

急性大動脈症候群は突然死をきたしうる重篤な疾患であり、その生命予後改善は急務である。直接死因として大動脈破裂によるショック、虚血性臓器障害が主であるが、好発年齢は中壮年であり、高血圧の合併例も多く、虚血性冠動脈疾患の合併頻度も高

い。これが周術期リスクを高めており、さらなる予後悪化の一要因である可能性がある。しかしその評価のゴールドスタンダードであった冠動脈造影は、検査リスクあるいは大動脈そのものに対する治療緊急性などの理由により実施困難であった。最近では冠動脈 CT など非侵襲的評価法が発展

し、より安全に冠動脈評価が可能となった。しかし本邦における急性大動脈症候群と冠動脈疾患の合併頻度さらにはその重症度のデータは、いまだ十分とは言えない。今回われわれは、急性大動脈症候群（急性解離と破裂性真性瘤）の診断で外科治療を施行された症例（急性群）および待機的大動脈手術症例（慢性解離と非破裂性真性瘤：待機群）における冠疾患の評価が可能であった症例の頻度、冠動脈病変合併頻度および重症度を後ろ向きに比較検討した。

B.研究方法

大阪医科大学附属病院において 2004 年から 2009 年に初回大動脈手術を行った成人連続 385 症例のうち急性群は 62 例で、待機群は 323 例であった。

C.研究結果

急性群では 30%(19/62 例)で、待機群では全例で周術期冠動脈評価が施行されていた。急性群・待機群合わせた 385 例において冠動脈疾患合併予測因子は男性、糖尿病、脂質異常症および真性瘤の存在であり、そのうち男性、糖尿病、真性瘤は相対危険度がそれぞれ 2.38、2.51、2.92 をもって多枝病変の有意な予測因子でもあった。急性群においては冠動脈疾患 15.2%(2/13)、多枝病変 7.6%(1/13)であり、破裂性真性瘤においては冠動脈疾患 86%(6/7)、多枝病変 43%(3/7)であり、急性群・待機群をあわせた全体としても、解離症例で冠動脈疾患 15.9%(10/63)、多枝病変 7.9%(5/63)であり、真性瘤では冠動脈疾患 46.1%(129/280)、多枝病変 26.4%(74/280)と有意な差を認めた。

D.考察

今後の展望について

術前冠動脈血行再建や周術期冠拡張剤投与など、虚血性合併症を回避すべく介入が行われているが、その実態および効果を検証する必要がある。さらには術前評価をすることが治療成績の向上につながるのか、周術期データを再検討し評価を行う。

E.結論

急性大動脈症候群全例において冠動脈疾患評価を行うのは困難である。ゆえに正確な合併頻度の把握には限界があるが、大動脈解離に比較し、真性瘤の急性大動脈症候群では冠動脈疾患の合併頻度および重症度が高く、緊急手術で十分な評価が行えない場合でも、術中の十分な虚血対策が肝要であり、長期予後改善のためには術後に改めて評価する必要がある。

G.研究発表

【論文発表】

1. Takahashi M, Shimizu T, Inajima T, Hosoya Y, Takeda N, Ishizaka N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R.
A Case of Localized IgG4-Related Thoracic Periarthritis and Recurrent Nerve Palsy.
Am J Med Sci. 2010 in press
2. 田崎 龍之介, 谷川 淳, 村井 基修, 藤阪 智弘, 柚木 孝仁, 武田 義弘, 新名 莊史, 岡部 太一, 中小路 隆裕, 星賀 正明, 石原 正, 花房 俊昭
冠動脈造影時の造影剤によるアナフィラキ

シーショックと薬剤抵抗性冠攣縮の一例
心臓 42: 76-81, 2010.

3. Barlis P, Dimopoulos K, Tanigawa J, Dzielicka E, Ferrante G, Del Furia F, Di Mario C. Quantitative analysis of intracoronary optical coherence tomography measurements of stent strut apposition and tissue coverage. *Int J Cardiol.* 2010 May 28;141(2):151-6.

4. Iimori A, Kanzaki Y, Ito S, Kotani T, Hirano-Kuwata S, Daimon M, Katsumata T, Akagi H, Komori T, Terasaki F, Ishizaka N, Ukimura A. Rapidly progressing aneurysm of infected thoracic aorta with pseudoaneurysm formation. *Intern Med.* 2010;49(22):2461-5.

5. Kanzaki Y, Terasaki F, Okabe M, Fujita S, Katashima T, Otsuka K, Ishizaka N. Three-dimensional architecture of cardiomyocytes and connective tissue in human heart revealed by scanning electron microscopy. *Circulation.* 2010 Nov 9;122(19):1973-4.

1. 【学会発表】

谷川淳 OCTを日常PCIに活かす
Complex Catheter Therapeutics 2010,
神戸, 2010.

谷川淳、村井基修、大門雅弘、小澤英樹、
星賀正明、石原正、勝間田敬弘、花房俊昭.
Severity of Coronary Atherosclerosis is
Dependent on the Characteristics of
Aortic Disease in Candidates of

Aortic Surgery

第74回日本循環器学会総会・学術集会,
京都, 2010.

Jun TANIGAWA. Poster

Predictors of severe coronary artery
disease in patients undergoing aortic
surgery *Euro PCR*, Paris, 2010

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、マルファン症候群患者における歯周病罹患率と菌種別抗体値測定

研究分担者： 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先端臨床医学開発講座
特任准教授
氏 名 鈴木淳一

研究要旨

近年、種々の動脈硬化症の発生に歯周病菌の関与が示されている。大動脈瘤を易発症するマルファン症候群において歯周病の有無と菌種を同定した。その結果、本症患者では年齢の割に歯周病の存在が多く、歯周病菌と病態との関連性が注目される。

A.研究目的

マルファン症候群は、骨格変形や心血管病を高率に合併する全身性結合織疾患である。本症の生命予後を規定するのは大動脈瘤あるいは大動脈解離である。この疾患には歯周病の合併率が高い事が知られており、疾患責任遺伝子の一つである fibrillin-1 の calcium binding EGF-like ドメインの遺伝子変異などが影響していると考えられている。他の動脈硬化性心血管病変では、この歯周炎病巣から侵入した歯周病原細菌が心血管疾患に直接または間接的に影響していると考えられているが、これまでに、マルファン症候群の進展における歯周病の関与を、菌の種別毎に明らかにした報告はな

い。マルファン症候群の病態においてそれぞれの歯周病原細菌がどのように関与しているかを明らかにする事が本臨床試験の目的である。

B.研究方法

東京大学医学部附属病院マルファン症候群専門外来に受診したマルファン症候群およびその疑いの患者 29 名(平均年齢 34.3 歳、男 14 例)が対象である。通常歯周病スクリーニング検査（残存歯数; pocket depth, PD; bleeding on probing, POD, community periodontitis index, CPI）を実施した上で、主要 5 種類の歯周病原細菌（*Porphyromonas gingivalis*, Pg;

Tannerella forsythia, Tf; *Treponema denticola*, Td; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Aa; *Prevotella intermedia*, Pi)の血中抗体価を ELISA にて測定した。また、唾液および歯周プラークにおける Aa と Pg の存在を PCR で確認した。

C.研究結果

平均(±SD)残存歯数は 26.6±2.1 本、PDは 2.8 ± 0.6mm, BOP 12.7 ± 9.5%, CPIは 2.83 ± 0.85 であった。Pg菌抗体陽性率は 60%, Aa菌は 44%であり、Tf, Td, Piは全例陽性であった。これらの中で、PgとAaの両陽性患者 7名と両陰性 5名を比較すると、BOPが 15.0±7.8% vs. 5.9±4.0%、CPIが 3.14±0.7 vs. 2.6±0.9、家族歴 57% vs. 20%、骨病変 71% vs. 40%、皮膚病変 43% vs. 0%であった。また、PCRによる口腔内における歯周病菌の存在率は、Aaが 12%(唾液)と 6%(歯周プラーク)、Pgが 65%(唾液)と 53%(歯周プラーク)であった。

D.考察

近年、種々の動脈硬化症の発生に歯周病菌の関与が示されている。大動脈瘤でも同様の報告が既にある。しかし具体的な病原菌ならびにその役割までは明らかにされていない。同様に大動脈瘤を形成しやすいマルファン症候群に関しては報告が限られている。本症は顎が小さいことが多く、そのため歯列異常により歯周病が年齢の割に多いことが知られているが、最近では歯槽骨そのものにも易発症性に関連するとの報告もある。

以上のことより本研究ではフィブリリン 1 の遺伝子異常の確定された患者における歯周病の有無とその菌の同定を試みた。これまでの日本人統計と比較して、マルファン症候群患者においては、年齢の割に歯周病の罹患率は高率であり、歯周病菌陽性率も高率であることが推定される。また、PgおよびAa感染の有無は、歯周病の状態のみならず、全身性変化にも影響している可能性がある。

E.結論

マルファン症候群における歯周病の罹患は、全身状態に影響している可能性が示唆される。

G.研究発表

【論文発表】

1. Suzuki J, Ogawa M, Takayama K, Taniyama Y, Morishita T, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Ultrasound-microbubble mediated intercellular adhesion molecule-1 small interfering ribonucleic acid transfection attenuates neointimal formation after arterial injury in mice. *J Am Coll Cardiol.* 55: 904–13, 2010.
2. Suzuki J, Ogawa M, Tamura N, Maejima Y, Takayama K, Maemura K, Honda K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. A critical role of sympathetic nerve regulation for the treatment of impaired daily rhythm in hypertensive Dahl rats. *Hypertens*

- Res. 33: 1060-5, 2010.
3. Komura M, Suzuki J, Adachi S, Takahashi A, Otomo K, Nitta J, Nishizaki M, Obayashi T, Nogami A, Satoh Y, Okishige K, Hirao K, Isobe M. Clinical course of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the era of implantable cardioverter-defibrillators and radiofrequency catheter ablation. *Int Heart J.* 51: 34-40, 2010.
 4. Hishikari K, Watanabe R, Ogawa M, Suzuki J, Masumura M, Shimizu T, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Early treatment with clarithromycin attenuates rat autoimmune myocarditis via inhibition of matrix metalloproteinase activity. *Heart.* 96: 523-7, 2010.
 5. Nakajima T, Hishikari K, Ogawa M, Watanabe R, Suzuki J, Nagashima A, Masumura M, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Clarithromycin attenuates myocardial ischemia reperfusion injury. *Expert Opin Ther Tar.* 14: 881-93, 2010.
 6. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R. Plasma cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. *Circ J.* 74:2441-7, 2010.
 7. Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Iwata H, Sahara M, Tanaka K, Koibuchi N, Ito S, Kusuhara H, Sugiyama Y, Hirata Y, Nagai R, Sata M. The ATP-binding cassette transporter BCRP1/ABCG2 plays a pivotal role in cardiac repair after myocardial infarction via modulation of microvascular endothelial cell survival and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 30: 2128-35, 2010.
 8. Hatano M, Yao A, Shiga T, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. Imatinib mesylate has the potential to exert its efficacy by down-regulating the plasma concentration of platelet-derived growth factor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J.* 51: 272-6, 2010.
 9. Nakajima T, Kurano M, Hasegawa T, Takano H, Iida H, Yasuda T, Fukuda T, Madarame H, Uno K, Meguro K, Shiga T, Sagara M, Nagata T, Maemura K, Hirata Y, Yamasoba T, Nagai R. Pentraxin3 and high-sensitive C-reactive protein are independent inflammatory markers released during high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol.* 110: 905-13, 2010.
 10. Iwata H, Sata M, Ando J, Fujita H, Morita T, Sawaki D, Takahashi M, Hirata Y, Takanashi S, Tabata M, Hirata Y, Nagai R. Impact of

- primitive cells in intracoronary thrombi on lesion prognosis: temporal analysis of cellular constituents of thrombotic material obtained from patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 96: 748-55, 2010.
11. Sahara M, Sata M, Morita T, Nakajima T, Hirata Y, Nagai R. A phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil enhances angiogenesis through a protein kinase G-dependent hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 30: 1315-24, 2010.
 12. Togashi M, Urano Y, Kojima H, Terai T, Hanaoka K, Igarashi K, Hirata Y, Nagano T. Sensitive detection of acrolein in serum using time-resolved luminescence. *Org Lett*. 12: 1704-7, 2010.
 13. 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*. 74: 786-91, 2010.
 14. 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*. 298: H415-23, 2010.
 15. Shiga T, Kinugawa K, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Endo M, Kato N, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Age and preoperative total bilirubin level can stratify prognosis after extracorporeal pulsatile left ventricular assist device implantation. *Circ J*. 75:121-8, 2010.
 16. Oba S, Kumano S, Suzuki E, Nishimatsu H, Takahashi M, Takamori H, Kasuya M, Ogawa Y, Sato K, Kimura K, Homma Y, Hirata Y, Fujita T. miR-200b precursor can ameliorate renal tubulointerstitial fibrosis. *PLoS One*. 2010;5:e13614.15.
 17. Uchino Y, Watanabe M, Hirata Y, Shigematsu K, Miyata T, Nagai R. Efficacy of renal revascularization in a patient with fibromuscular renal artery stenosis and heart failure. *Int Heart J* 51:432-435, 2010
 18. Takahashi M, Shimizu T, Inajima T, Hosoya Y, Takeda N, Ishizaka N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R. A case of localized IgG4-related thoracic periarteritis and recurrent nerve palsy. *Am J Med Sci*, 2010 Nov 23. [Epub ahead of print]
 19. Kiyose K, Hanaoka K, Oushiki D, Nakamura T, Kajimura M, Suematsu M, Nishimatsu H, Yamane T, Terai T, Hirata Y, Nagano T:

- Hypoxia-Sensitive Fluorescent Probes for in Vivo Real-Time Fluorescence Imaging of Acute Ischemia. *J Am Chem Soc.* 132:15846-8, 2010.
20. Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Hirata Y, Izumi Y, Nagai R, Isobe M. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. *Expert Opin Ther Tar.* 14: 1023-7, 2010.
 21. Hirata Y, Nagata D, Suzuki E, Nishimatsu H, Suzuki J, Nagai R. Diagnosis and Treatment of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int Heart J.* 51: 1-6, 2010.
 22. Hirata Y: Significance of B-type natriuretic peptide measurement in patients with chronic kidney disease. *Circ J.* 2010; 74: 632-3.
 23. Nagai R, Awai K, Hirata Y, Iesaka Y, Ishiwata S, Kikuchi T, Mizutani H, Nishitani H, Sakurada H, Shoda M, Soh I, Tani S, Yamaguchi I, Yamashita H, Izumi T, Kanmatsuse K, Ohe T, Yamaguchi T. Guidelines for radiation safety in interventional cardiology (JCS 2006). *Circ J* 2010;74:2760-2785 (ガイドライン)
 24. Nagata D, Hirata Y. The role of AMP-activated protein kinase in the cardiovascular system. *Hypertens Res.* 2010; 33: 22-8, 2010.
 25. Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. Effects of specific chemical suppressors of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiovascular diseases. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011;20:255-64.
 26. Ngoc PB, Suzuki J, Ogawa M, Hishikari K, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. The anti-inflammatory mechanism of prostaglandin E2 receptor 4 activation in rat experimental autoimmune myocarditis. *J Cardiovasc Pharm.* In press
 27. Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Isobe M, Hirata Y, Nagai R. Novel IKK inhibitors for treatment of nuclear factor-kappa B-related diseases. *Expert Opin Invest Drugs.* in press
 28. Tanaka K, Nagataa D, Hirata Y, Tabata Y, Nagaia R, Sata M, Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis,* in press.
- 【学会発表】
83th American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, USA, 2010.11.7-10)
1. Suzuki J, Masumura M, Nagashima A, Ogawa M, Shichiri M, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: A critical role of

- salusin- β in suppressing angiogenesis after myocardial infarction and ischemia reperfusion injury.
2. Suzuki J, Ogawa M, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: A Direct Renin Inhibitor Significantly Improves Survival and Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction in the Condition of Renal Failure.
 3. Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagai R, Sata M: Enhanced angiogenesis in adventitia promotes plaque formation in abdominal aorta of apolipoprotein E-deficient mice.
 4. Hasumi E, Iwata H, Kohro T, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R: Change in levels of B-type natriuretic peptide (BNP) during follow up predicts in stent restenosis after drug-eluting stent (DES) implantation.
 5. Iwata H, Sata M, Ando J, Fujita H, Sawaki D, Takahashi M, Hirata Y, Nagai R: Significant correlation between primitive cells in intracoronary thrombi in patients with myocardial infarction and lesion progression.
 6. Nakajima T, Kurano M, Takano H, Iida H, Fukuda T, Meguro K, Shiga T, Sagara M, Maemura K, Hirata Y, Yamasoba T, Nagai R: Acute high-intensity exercise releases myeloperoxidase and pentraxin3 from peripheral neutrophils in healthy subjects.
 7. Suzuki J, Ogawa M, Hishikari K, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: The anti-inflammatory mechanism of prostaglandin E2 receptor 4 activation in rat experimental autoimmune myocarditis.
 8. Matsumoto K, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: Regulatory T lymphocyte transfer attenuates cardiac dysfunction after myocardial ischemia in mice.
 9. 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.
 - ・第33回日本高血圧学会（福岡，2010.10.15-7）
 10. 平田恭信：配合薬時代の薬物療法の進め方-ARB/利尿薬合剤の有用性
 - ・第58回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
 11. 今井靖、小川直美、武田憲文、西村敬史、加藤昌義、森田啓行、縄田寛、竹谷剛、師田哲郎、高本眞一、平田恭信、永井良三:マルファン症候群に対する遺伝子診断と包括的診療体制
 12. 藤田英雄、大野貴之、木下修、安東治郎、重枝崇志、加藤聡、平田恭信、高本眞一、永井良三: 冠危険因子としての

- 糖尿病網膜症：糖尿病に対する新たなアプローチ
13. 安東治郎、小栗淳、森田敏宏、藤田英雄、山下尋史、平田恭信、永井良三、本村昇、小野稔：非保護左主幹部病変に対するシロリムス溶出性ステント留置の初期および中期治療成績 -PCIとCABGの比較検討-
 14. 中島敏明、蔵野美葉、飯田陽子、高野治人、長谷川貴亮、森田敏宏、福田平、前村浩二、平田恭信、永井良三：急性高強度筋力トレーニングは顆粒球のPTX3及びmyeloperoxidase (MPO) を放出する
 15. 目黒美葉、麻生妙子、飯田陽子、福田平、目黒健太郎、森田敏宏、平田恭信、永井良三、中島敏明：長期有酸素運動は虚血性心疾患患者の酸化ストレスを改善する
 16. 小川真仁、鈴木淳一、平田恭信、磯部光章、永井良三：レニンアンジオテンシン系の活性化はマウス腎不全合併心筋梗塞の進展において重要な役割を担っている
 17. 鈴木淳一、小川真仁、櫻井馨、平田恭信、磯部光章、永井良三：歯周病菌感染による血管リモデリングの促進とその機序の解明
 18. 荷見映理子、岩田洋、興梶貴英、安東治郎、澤城大悟、高橋政夫、藤田英雄、平田恭信、永井良三：薬剤溶出性ステントを用いた経皮的冠動脈インターベンション（PCI）症例における血漿BNP値経過の再狭窄予測因子としての有用性
 19. 今井靖、柳元伸太郎、亀山祐美、飯島勝矢、秋下雅弘、安東治郎、藤田英雄、酒造正樹、Guillaume Lopez、森田啓行、矢作直樹、平田恭信、永井良三、山田一郎：脈波伝播速度法を応用した持続収縮期血圧モニタリング法の有用性
 20. 岩田洋、安東治郎、興梶貴英、澤城大悟、高橋政夫、藤田英雄、平田恭信、永井良三：経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行症例の中・長期予後に対するシロスタゾール投与の効果検討
 21. 長田太助、明城正博、平田恭信：ARBによるNO産生増加作用の機序の検討
 22. 縄田寛、師田哲郎、竹谷剛、本村昇、村上新、小野稔、高本眞一、今井靖、小川直美、西村敬史、加藤昌義、平田恭信、兵藤博信：拳児希望のあるマルファン症候群患者に対する自己弁温存大動脈基部置換の適応及び周産期管理に関する考察
 23. 志賀太郎、絹川弘一郎、波多野将、八尾厚史、西村隆、平田恭信、許俊鋭、小野稔、永井良三：TOYOBO型左室補助人工心臓からの離脱試験では負荷時の心係数の評価が重要である
 24. 鈴木淳一、小川真仁、平田恭信、磯部光章、永井良三：クラリスロマイシンはMMP活性阻害により心筋虚血再灌流後心室リモデリングを抑制する
 25. 鈴木淳一、小川真仁、平田恭信、磯部光章、永井良三：プロスタグランジンE2受容体EP4作動薬による心筋炎後心室リモデリングの制御

26. 中山敦子、森田啓行、安東治郎、藤田英雄、平田恭信、永井良三：腹部大動脈未破裂瘤の最大短径とアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬との関係について
27. 中山敦子、森田啓行、安東治郎、藤田英雄、重松邦広、宮田哲郎、平田恭信、永井良三：腹部大動脈瘤破裂と冠動脈疾患との関連についての検討
28. 岩田洋、安東治郎、興梠貴英、澤城大悟、高橋政夫、藤田英雄、平田恭信、永井良三：PCI（経皮的冠動脈インターベンション）後、慢性期の高感度CRP高値と長期予後の関連についての検討

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当無し

I. 班友

東京大学循環器内科

今井靖、青木美穂子、高橋政夫、清末有宏、永井良三

東京医科歯科大学歯周病学教室／循環器内科

青山典生、小林奈穂、花谷智哉、吉田明日香、芦垣紀彦、和泉雄一、磯部光章