

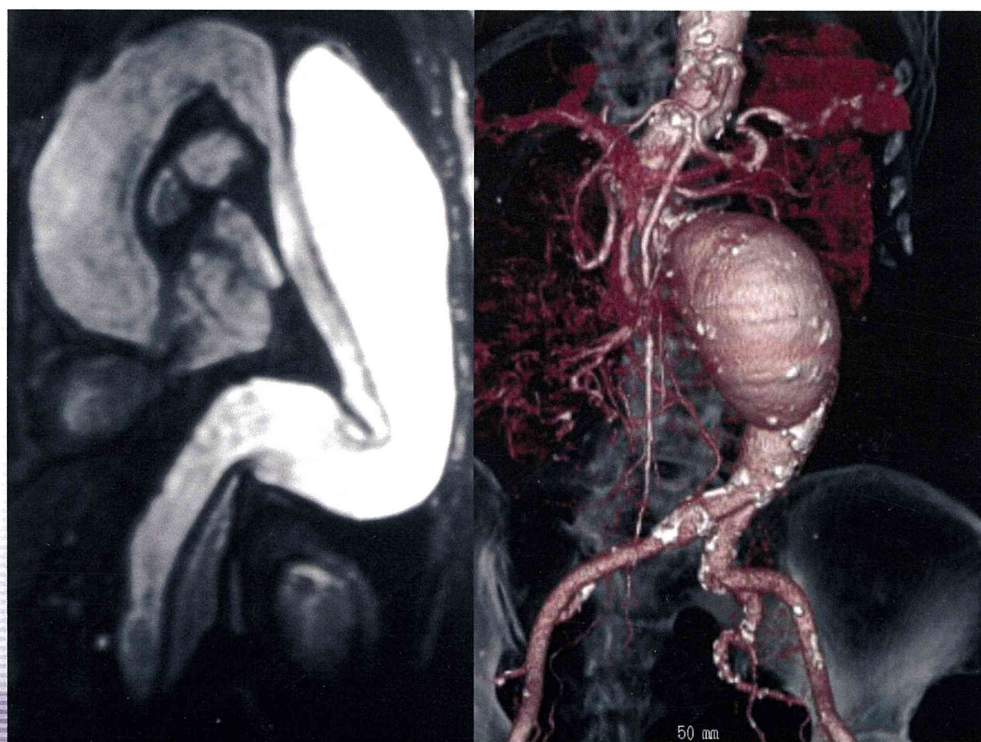
201128100A

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23年度 総括研究報告書

研究代表者 宮田哲郎



平成24(2012)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23年度 総括研究報告書

研究代表者 宮田哲郎

平成24 (2012) 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	12
石坂信和	
2. 大動脈瘤患者における歯周病罹患率と重症度測定	16
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 AAS (破裂+切迫破裂)群と非 AAS 群の比較—主に瘤径の観点から—	26
高本眞一, 小野 稔, 師田哲郎, 竹谷 剛, 荻野 均, 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, 荻野 均, 出口順夫	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	32
IV. 研究成果の刊行物・別刷	34

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 東京医科大学外科学第2講座 主任教授

氏名 荻野 均

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 国際医療福祉大学三田病院外科 教授
氏 名 小櫃由樹生
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 助教
氏 名 清末有宏
所属施設 東京医科大学外科学第2講座 講師
氏 名 小泉信達
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 大阪医科大学心臓血管外科 講師
氏 名 大門雅広
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循環器内科 大学院生
氏 名 中山敦子
所属施設 東京医科大学外科学第2講座 助教
氏 名 渡部芳子

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、胸部大動脈瘤で手術適応の目安とされる径 60 mm に達しない症例が緊急手術例の約半数を占めることを見出した。瘤径基準だけでなく、症例に個別に対応することの必要性が示唆された。腹部大動脈瘤患者では冠動脈疾患合併が多いこと、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こと、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昨年度までに平滑筋ミオシン遺伝子に変異を見出している。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有意義な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。

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、2011年1月1日から2011年12月31日の間に行われた急性大動脈解離を除く胸部大動脈瘤手術3,297例中、瘤径の入力があった2,938例を対象とし、術前・術中因子・術後アウトカムをAAS群(破裂+切迫破裂)($N=250$)と非AAS群(非破裂)($N=2,688$)について、また各群内で瘤径 \geq / <60 mmの subgroup 間で比較した。

(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日本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。

○炎症性大動脈瘤の特質

東京大学医学部附属病院、および大阪医科大学附属病院で経験した炎症性大動脈瘤、および、感染性大動脈瘤の症例について、症例ベースで、症状、臨床経過に加えて、血清学的、組織学的検討を行い、両疾患の特徴をあきらかにし、その診断・治療における留意点を検討した。

○冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との相関

2003年から2010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)に対して待機的な外科手術を受けた者を対象とした。外傷、感染、炎症性疾患、マルファン症候群によるものは除外、嚢状瘤、解離を伴うものも除外した。なお、昨年度までの検討では、手術前に最低3回のCT評価をおこなっている、手術前に90日以上フォローをおこなっている、瘤径40mm以下からフォローを開始し、50mm以上までフォローがおこなわれている、を対象に組み入れる際の条件にしていたが、今年度は瘤径の範囲を問わず、手術前に最低2回のCT評価をおこなっている、手術前に90日以上フォローをおこなっている、を条件に対象を設定した。

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

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、1995年から2008年まで、東京大学血管外科および東京医科大学心臓血管外科で腹部大動脈瘤と診断された症例のうち、50mm未満の237症例の分析を行った。

(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を削除(連結可能匿名化)した上で管理した。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した。

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した。

○大動脈瘤患者における歯周病罹患率と重症度測定

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、Ghentクライテリアを満たしたマルファン症候群患者31名(平均年齢34.7歳)、およびGhentクライテリアを満たさなかった非マルファン症候群患者19名(平均年齢32.0歳)が対象である。

通常の循環器診察、心エコー検査に加えて、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。

○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。昨年度までに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、遺伝子解析を完了している。今年度はさらに6例を追加、また、大動脈瘤を有するマルファン症候群患者でフィブリリン遺伝子変異陰性の16例も解析対象に加えた。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

○胸部大動脈手術例におけるリスク分析
瘤径はAAS群 59.21 ± 17.87 mm、非AAS

群 55.39±11.34mm で、AAS 群で有意に大きかった。AAS 群は10%が 80mm 以上、15%が 70-79mm、25%が 60-69mm、10%が 55-59mm、10%が 50-54mm、30%が 50mm 未満であった。一方非 AAS 群では8%が 70mm 以上、22%が 60-69mm、20%が 55-59mm、25%が 50-54mm、25%が 50mm 未満であった。

50-54mm の治療された瘤のうち AAS として治療されたのは 3.7%、55-59mm では 4.7%、60-69mm では 11.6%、70mm 以上で 23.3%であった。また、AAS 群、非 AAS 群ともに高齢患者ほど瘤径≥60mm の割合が増える傾向にあった。手術死亡は AAS 群 10.7%、非 AAS 群 2.9%であった。AAS 群においては、瘤径≥60mm 群で瘤径<60mm 群に比べ術前クレアチニン値が有意に高く、対麻痺・腎不全の発生が有意に多かった。非 AAS 群においては瘤径≥60mm 群で年齢・BMI・術前クレアチニン値が有意に高く、手術死亡・腎不全・脳梗塞・長期呼吸管理の発生が有意に多かった。

○炎症性大動脈瘤の特質

炎症性大動脈瘤は、主に腹部大動脈が病態の首座となっているが、瘤形成が軽度な状態では、大動脈弓部にも発症していた。

炎症性大動脈瘤においては以下のことが明らかになった。①かならずしも血清 IgG4 値は上昇をみとめないが、血清 IgG4 値が正常範囲の症例と、上昇している症例において、病像、ステロイド反応性、などに明らかな差を認めなかった、②ステロイド治療により、血管周囲の線維性肥厚は改善した場合でも大動脈瘤径は増大せず、同治療後に瘤破裂を呈した症例は存在しなかった、

③炎症性心膜炎を合併した症例を 2 例経験したが、いずれも、急速な臨床経過をとり、心臓タンポナーデ、収縮性心膜炎で致死的な経過をたどった、④冠動脈周囲炎を合併する症例が存在することが明らかになった。また、感染性大動脈瘤においては以下のことが明らかになった。①血液培養にて起炎菌が同定できるものは、約半数にとどまっていた、②瘤の形態として房状をとるケースもあるが、必ずしもそうではないことも明らかになった、③大動脈周囲の炎症性肥厚を認めることも少なくなく、炎症性大動脈瘤と病像が類似するケースもあった、④短期間で瘤が拡大し、正常径であったものが 2 週間以内に切迫破裂を呈した症例が存在した、⑤手術サンプルの解析により、感染性動脈瘤の動脈周囲組織には、リンパ濾胞の形成とリンパ球の浸潤をともなうものが存在し、免疫組織学的検討にて、一部は IgG4 陽性の形質細胞であることが明らかになった。

○冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との関連

研究方法に記した基準を満たす、510 名の腹部大動脈瘤患者を解析対象にした。いずれも待機的な外科的手術前に最低 2 回の CT 評価による瘤径フォローがおこなわれている。

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。当然、瘤径が大きいほど拡張スピードは速くなるが、35-40、40-45、45-50、50-55、55-60 mm どの範囲をとっても冠動脈疾患なし群では冠動脈疾患あり群と比較

して大動脈瘤径拡張スピードが速かった。

大動脈瘤径拡張スピードが 5.0 mm/年をこえる症例と有意に逆相関する変数は「冠動脈疾患」($p<0.01$)、「脂質異常症」($p=0.04$)、「スタチン内服」($p=0.02$)であった。現行の喫煙、糖尿病との相関はなかった。「スタチン内服」の有意な逆相関は、「脂質異常症」の有無で補正すると見られなくなった。

○破裂性腹部大動脈瘤の特質

東京医科大学血管外科症例、最終年度の埼玉医科大学総合医療センター血管外科症例を含めた計 374 例（男性 321 例、女性 53 例）では、平均 93 ヶ月フォローで、検索当初の平均瘤径は 38.9mm、平均拡張率は 2.57mm/年であった。発見時（初診時）の瘤径が 45mm 以上の拡張速度は、それ以下のものより有意に速かった (3.40 vs. 2.38 mm/year; $P=0.0019$)。そのほかに、高血圧 (2.82 vs. 2.18 mm/year; $P=0.01$)、家族歴 (4.00 vs. 2.54 mm/year; $P=0.043$) が拡張速度に関与していた。ロジスティック回帰分析では、最大内腔径及び、大動脈瘤の家族歴は本邦における小径腹部大動脈瘤拡張の独立した予測因子であった。

○大動脈瘤患者における歯周病罹患率と重症度測定

心血管疾患を合併している率は、マルファン症候群患者で $97\pm 3\%$ に対し、非マルファン症候群患者では $42\pm 11\%$ ($p<0.05$) であった。心エコーでは、E 波減速時間がマルファン症候群患者で $194.2\pm 8.1\text{ms}$ と延長していたのに対し、非マルファン症候群患者では $170.1\pm 6.1\text{ms}$ ($p<0.05$) であった。

Aa 菌抗体陽性率はマルファン症候群患者で 10.3%であったのに対し、非マルファン症候群患者では陽性者を認めなかった。その他の菌においては両群で有意差を認めなかった。

○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)の解析においては 9 個の SNPs(Ala588Ala, Ser694Ser, Ile743Ile, Ala831Ala, Ala1241Thr, Ala1421Ala, Lys1820Lys, Leu1833Leu, Asn1906Ser)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。昨年度までの検討で平滑筋ミオシン遺伝子(MYH11)には Gln1658His 変異、Arg1799Gln 変異が各 1 例ずつ検出されたが、今年度追加した 6 例および、大動脈瘤を有するマルファン症候群患者 16 例からは変異が検出されなかった。

D. 考察

○胸部大動脈手術例におけるリスク分析

本データベースは手術症例データベースであるため母集団となる非手術及び経過観察中の症例数のデータがなく、瘤径による AAS 発症の危険性を推測することは困難であるが、一般に手術適応とされる 60mm 未満で AAS を発症した例が全体の 50% を占めており、瘤の形態はもちろん、患者個別のリスク因子を考慮しつつ手術適応を臨機応変に決めていく必要性があることが示

唆された。

60mm を超えて拡大するまで手術を待機する症例は年齢、肥満、腎機能障害等何らかのリスク因子を持つため待機することを判断している場合が多いと考えられるが、手術到達例においてすら AAS に対する手術は非 AAS の手術に比較して約 3.7 倍の手術死亡率を伴っていることを考慮しつつ手術適応を決める必要がある。

本データベースの現状の問題点として、瘤の形状（紡錘状/嚢状）に関する入力項目が存在しない、嚢状瘤の大きさをどう計測するかについての指針がないことが挙げられる。また、その前提として嚢状瘤と紡錘状瘤をいかに定義するかも今後の課題である。

○炎症性大動脈瘤の特質

炎症性大動脈瘤と感染性大動脈瘤の症例集積により、それぞれの疾患の特徴を分析した。血清 IgG4 値は炎症性大動脈瘤の半数でのみ上昇しているにとどまること、感染性大動脈瘤の半数では血液培養が陰性であることなどが明らかになった。また、組織学的には感染瘤周囲においても IgG4 陽性形質細胞の浸潤もみとめられることも、留意点であると考えられる。

発熱や白血球数増多、冠動脈周囲炎や自己免疫性膵炎などの既往や合併、発症部位(胸部かどうか)、などを総合的に勘案して診断する必要がある。

○冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との相関

大動脈瘤と冠動脈疾患との合併に関する報告は多い。動脈硬化を共通の発症基盤にしていることを考えると当然といえる。しかしながら大動脈瘤径拡張スピ

ードと冠動脈病変との相関に関しては報告がない。文献では、瘤径拡張スピードと喫煙継続が正相関、糖尿病が逆相関、ABI 低下(動脈硬化の程度を反映)が逆相関という報告がみられ、また ARB やβ ブロッカー、スタチンが瘤径拡張を遅らせるという可能性を検証する臨床研究がおこなわれている。しかし、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。大動脈瘤の発症と進展には別箇の機序がかかわっている可能性がある。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

腹部大動脈瘤の破裂にいたる、拡張速度に関して、新たな知見が得られた。これまでの報告での家族歴以外に、初診時大動脈瘤径、高血圧が、小径大動脈瘤フォローには重要であると考えられた。

○大動脈瘤患者における歯周病罹患率と重症度測定

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と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、Aa 菌感染の有無は、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。

○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。

今年度の症例からは変異を検出できなかったが、昨年度までに報告した平滑筋ミ

オシン遺伝子(MYH11)Gln1658His 変異と Arg1799Gln 変異をあわせると、36 症例中 2 例で平滑筋ミオシン遺伝子(MYH11)変異を検出したことになる。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。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。

大動脈瘤を有するマルファン症候群患者でフィブリリン遺伝子変異陰性の 16 例からは平滑筋ミオシン遺伝子(MYH11)、平滑筋アクチン遺伝子(ACTA2)の変異が検出されなかった。マルファン症候群による大動脈瘤は一般の大動脈瘤と別箇の遺伝要因が関与しているのかもしれない。

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取得することができた。胸部大動脈瘤に関しては手術適応とされる径 60mm に達しない症例が緊急手術症例の約半数を占めたことから、瘤径基準だけで判断するのではなく、症例に応じた手術のタイミング決定が必要であると考えられる。また、腹部大動脈瘤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、腹部大動脈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。歯周病と大動脈瘤との関連や、炎症性・感染性瘤の特性も明らかにすることができた。

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
所属施設 大阪医科大学 心臓血管外科 講師
氏 名 大門雅広

研究要旨

大動脈瘤の中に、炎症性大動脈瘤、感染性大動脈瘤と呼ばれるカテゴリーが存在する。用語の類似に加えて強い腹・背部痛で発症するケースがあることや、病像に共通する所見があることから、混同や間違われる場合がある。われわれは、これらの疾患について症例ベースで、臨床経過、画像上の特徴に加えて、血清学的、組織学的検討を通じて、鑑別ポイントについて検討した。感染性動脈瘤は、その半数で血液培養が陽性になるにとどまるが、急速な瘤拡大により準緊急の手術が必要なケースも存在する。また、血清 IgG4 高値は、炎症性大動脈瘤のケースの半数で認められるにすぎず、また、組織学的には感染性大動脈瘤の周囲組織においても、IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認める場合があることが明らかになった。その予後や治療法が全く異なる感染性大動脈瘤と炎症性大動脈瘤の鑑別は臨床症状や画像所見の経過、他臓器の所見など、総合的な判断が必要とされることも少なくなく、安易な、あるいは診断的なステロイド治療は危険を伴うため慎むべきであると考えられる。

A.研究目的

破裂のリスクの高い腹部大動脈瘤などは、大動脈解離とは発症機序が異なるが対応の緊急性や、両病態の合併も少なくない、などの点から、大動脈解離と合わせて急性大動脈症候群として総括的にとらえるのが実

際的である。大動脈瘤の病態形成に、病原性微生物の関与するものは感染性大動脈瘤と呼ばれ、瘤径の休息の拡大などから、診断後早期の外科的対応が必要とされている。一方、炎症性大動脈瘤と呼ばれる病態は、免疫抑制薬やステロイド剤が治療に有効と

され、一部には自己免疫や IgG4 関連の免疫・炎症機転の関与が報告されている。両疾患とも、強い腹・背部痛を症状とする 것도少なくない。用語としても、また病像としても類似する疾患は、しかしながら対応を誤ると致命的な転機をたどると考えられるが、その点についての認識は必ずしも十分であるとはいえない。この点について、自験例の分析を含めて、現状を解析し、どのような点に留意して診断・治療にあたるべきか検討を行った。

B.研究方法

東京大学医学部附属病院、および大阪医科大学附属病院で経験した炎症性大動脈瘤、および、感染性大動脈瘤の症例について、症例ベースで、症状、臨床経過に加えて、血清学的、組織学的検討を行い、両疾患の特徴をあきらかにし、その診断・治療における留意点を検討した。

C.研究結果

炎症性大動脈瘤は、主に腹部大動脈が病態の首座となっているが、瘤形成が軽度な状態では、大動脈弓部にも発症していた。炎症性大動脈瘤においては以下のことが明らかになった。①かならずしも血清 IgG4 値は上昇をみとめないが、血清 IgG4 値が正常範囲の症例と、上昇している症例において、病像、ステロイド反応性、などに明らかな差を認めなかった、②ステロイド治療により、血管周囲の線維性肥厚は改善した場合でも大動脈瘤径は増大せず、同治療後に瘤破裂を呈した症例は存在しなかった、

③炎症性心膜炎を合併した症例を 2 例経験したが、いずれも、急速な臨床経過をとり、心臓タンポナーデ、収縮性心膜炎で致命的な経過をたどった、④冠動脈周囲炎を合併する症例が存在することが明らかになった。また、感染性大動脈瘤においては以下のことが明らかになった。①血液培養にて起炎菌が同定できるものは、約半数にとどまっていた、②瘤の形態として房状をとるケースもあるが、必ずしもそうではないことも明らかになった、③大動脈周囲の炎症性肥厚を認めることも少なくなく、炎症性大動脈瘤と病像が類似するケースもあった、④短期間で瘤が拡大し、正常径であったものが 2 週間以内に切迫破裂を呈した症例が存在した、⑤手術サンプルの解析により、感染性動脈瘤の動脈周囲組織には、リンパ濾胞の形成とリンパ球の浸潤をともなうものが存在し、免疫組織学的検討にて、一部は IgG4 陽性の形質細胞であることが明らかになった。

D.考察

炎症性大動脈瘤と感染性大動脈瘤の症例集積により、それぞれの疾患の特徴を分析した。血清 IgG4 値は炎症性大動脈瘤の半数でのみ上昇しているにとどまること、感染性大動脈瘤の半数では血液培養が陰性であることなどが明らかになった。また、組織学的には感染瘤周囲においても IgG4 陽性形質細胞の浸潤もみとめられることも、留意点であると考えられる。

発熱や白血球数増多、冠動脈周囲炎や自己

免疫性膵炎などの既往や合併、発症部位(胸部かどうか)、などを総合的に勘案して診断する必要がある。

E. 結論

生命に対する重篤度や臨床経過が全く異なるにもかかわらず、炎症性大動脈瘤と感染性大動脈瘤の鑑別は、ケースによって容易ではないこと、また、病像によっては、両者が併存する可能性があること、などを明らかにすることができた。発熱や白血球数増多、冠動脈周囲炎や自己免疫性膵炎などの既往や合併、発症部位(胸部かどうか)、などを勘案して総合的に診断する必要があることに加え、診断的治療をめざしたステロイド・免疫抑制薬治療は危険を伴うために慎むべきであると考えられる。

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 periarteritis and recurrent nerve palsy.

Am J Med Sci. 341(2):166-169, 2011.

2. Murai M, Hoshiga M, Hanafusa T, Ishizaka N.

Aortic tumor or mobile thrombus: detection by multislice computed tomography.

Echocardiography 28(3):369, 2011.

3. Ishizaka N, Sakamoto A.

Regarding “Molecular diagnosis of

nonaneurysmal infectious aortitis”

J Vasc Surg. 54(4):1233, 2011

4. Ikutomi M, Matsumura T, Iwata H, Nishimura G, Ishizaka N, Hirata Y, Ono M, Nagai R

Giant Tumorous Legions Surrounding the Right Coronary Artery Associated with Immunoglobulin-G4-Related Systemic Disease

Cardiology, 2011;120(1):22-6

5. Terasaki F, Tsuji M, Kizawa H, Fujita S, Kanzaki Y, Kitaura Y, Ishizaka N

Sarcoidosis does not belong to or overlap the IgG4 related diseases based on the assessment of serum IgG4 levels in cardiac and noncardiac sarcoidosis

Human Pathology, 2012 in press

6. Sakamoto A, Nagai R, Saito K, Imai Y, Takahashi M, Hosoya Y, Takeda N, Hirano K, Koike K, Enomoto Y, Kume H, Homma Y, Maeda D, Yamada H, Fukayama M, Hirata Y, Ishizaka N.

Idiopathic retroperitoneal fibrosis, inflammatory aortic aneurysm, and inflammatory pericarditis -

Retrospective analysis of 11 case histories.

Journal of Cardiology, 2012 (in press)

7. Tanigawa J, Daimon M, Murai M, Katsumata T, Tsuji M, Ishizaka N.

IgG4-related coronary periarteritis in patients presenting with myocardial ischemia

Human Pathology, 2012 (in press)

8. Kanzaki Y, Yamauchi Y, Okabe M, Terasaki F, Ishizaka N

Three-Dimensional Architecture of Cardiomyocytes and Connective Tissues in Hypertrophic Cardiomyopathy--- a Scanning Electron Microscopic Observation

Circulation, 2012 (in press)

9. Ishizaka N, Sakamoto A, Yasushi Imai, Fumio Terasaki, Nagai R

Multifocal fibrosclerosis and IgG4-related disease involving the cardiovascular system.

Journal of Cardiology, 2012 (in press)

10. Ishizaka N, Sohmiya K, Miyamura M, Umeda T, Tsuji M, Katsumata T, Miyata T

Infected aortic aneurysm and inflammatory aortic aneurysm --- In search of an optimal differential diagnoses.

Journal of Cardiology, 2012 (in press)

11. Sakamoto A, Ishizaka N, Saito K, Imai Y, Morita H, Koike K, Kohro T, Nagai R

Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with coronary artery disease.

Clin Chim Acta 2012 (in press)

12. Sakamoto A, Imai Y, Nagai R, Ishizaka N.

Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with

abdominal and thoracic aortic aneurysm who undergo coronary angiography. Atherosclerosis, 2012 (in press)

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、大動脈瘤患者における歯周病罹患率と重症度測定

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
所属施設 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 助教
氏 名 清末有宏

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組織疾患である。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、Ghent クライテリアを満たしたマルファン症候群患者 31 名(平

均年齢 34.7 歳)、および Ghent クライテリアを満たさなかった非マルファン症候群患者 19 名(平均年齢 32.0 歳)が対象である。通常の循環器診察、心エコー検査に加えて、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。

C. 研究結果

心血管疾患を合併している率は、マルファン症候群患者で 97+3%に対し、非マルファン症候群患者では 42+11% ($p<0.05$)であった。心エコーでは、E 波減速時間がマルファン症候群患者で 194.2+8.1ms と延長していたのに対し、非マルファン症候群患者では 170.1+6.1ms ($p<0.05$)であった。Aa 菌抗体陽性率はマルファン症候群患者で 10.3%であったのに対し、非マルファン症候群患者では陽性者を認めなかった。その他の菌においては両群で有意差を認めなかった。

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と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、Aa 菌感染の有無は、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. Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Evaluating Japanese Patients With the Marfan Syndrome Using High-Throughput Microarray-Based Mutational Analysis of Fibrillin-1 Gene. Am J

Cardiol. 2011;108:1801-7.

2. 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 Inv Drug**. 20: 395-405, 2011.
3. 青木美穂子, 今井靖, 藤田大司, 小川直美, 加藤昌義, 西村敬史, 鈴木淳一, 平田恭信, 永井良三: マルフアン症候群では歯周病は極めて高頻度に認められる。呼吸と循環 2011;59:939-942.

【学会発表】

- 第59回日本心臓病学会(神戸, 2011.09.23-25)
 - ① 藤田大司, 今井靖, 小川直美, 西村敬史, 加藤昌義, 嶋田正吾, 竹谷剛, 師田哲郎, 青木美穂子, 平田恭信, 永井良三: マルフアン症候群専門外来からみた日本人マルファン症候群の臨床像
 - ② 青木美穂子, 今井靖, 藤田大司, 加藤昌義, 西村敬史, 小川直美, 竹谷剛, 師田哲郎, 鈴木淳一, 平田恭信, 永井良三: マルフアン症候群における口腔所見の意義 歯周病は極めて高頻度
- **American Heart Association Scientific Sessions 2011, November 12-16, 2011. Orlando, USA.**
 - ① Aoyama N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Izumi Y, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. A periodontal pathogen accelerates the progression

of abdominal aortic aneurysm via toll-like receptor-2 signaling.

- ② Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. A Periodontal Pathogen Promotes Neointimal Formation after Arterial Injury through Toll-Like Receptor-2 Signaling.
 - ③ Hanatani T, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Kobayashi N, Ashigaki N, Yoshida A, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Deterioration of Myocardial Infarction in Mice Infected with Periodontal Pathogens, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*.
- **American Academy of Periodontology 97th Annual Meeting, November 12-16, 2011. Miami, USA**
 - ① Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Isobe M, Izumi Y. Infection of periodontal bacteria enhances neointimal formation through monocyte chemotactic protein-1 in mice.
 - 第75回日本循環器学会総会・学術集会 2011年8月11-12日、横浜
 - ① Suzuki J, Aoyama N, Tezuka D, Ogawa M, Sakurai K, Izumi Y, Isobe M, Hirata Y, Nagai R.

Detection of Specific Periodontal Pathogens in Blood or Oral Samples is a Useful Biomarker for the Prediction of Cardiovascular Diseases (シンポジウム. New Biomarkers for Prevention of Cardiovascular Disease)

- ② Aoyama N, Suzuki J, Ogawa M, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Watanabe R, Izumi Y, Isobe M. Toll-like receptor-2 plays a role in the periodontal bacteria-induced abdominal aortic aneurysms.
- ③ Hanatani T, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Kobayashi N, Ashigaki N, Yoshida A, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen Deteriorates Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction in Mice.
- 第54回秋季日本歯周病学会学術大会 2011年9月24日、山口
- ① 芦垣紀彦、鈴木淳一、小川真仁、青山典生、小林奈穂、花谷智哉、吉田明日香、磯部光章、和泉雄一 歯周病原細菌感染は慢性腎臓病マウスの生存率を悪化させる
- 第15回日本心不全学会学術集会 2011年10月13-15日、鹿児島
- ① Suzuki J, Yoshida A, Tezuka D, Sakurai K, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. A Critical Role of Chronic Periodontitis in the Development of Heart Failure

(Symposium, Chronic

Inflammation and Heart Failure

- 第19回日本血管生物医学会 2011年12月9-10日
- ① Suzuki J, Ogawa M, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. In vivo siRNA against vascular cell adhesion molecule-1 transfection using an ultrasound-microbubble method attenuates neointimal formation after arterial injury in mice.
- ② Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal bacteria infection enhances neointimal formation through monocyte chemotactic protein-1 in mice.

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