

201128100B

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22～23年度 総合研究報告書

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22年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 宮田哲郎

平成24（2012）年 3月

## 目 次

I. 総合研究報告	
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. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	22
III. 研究成果の刊行物・別刷-----	25

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

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 未満に達しない症例、体格の小さい症例で緊急手術例が多数みられることを見出した。現行の瘤径による基準を一律にあてはめることの限界が示唆される。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。

## B. 研究方法

### ○胸部大動脈手術例におけるリスク分析

(H22 年度) 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 13,436 例を対象とし、非待機手術群 (EM 群) (4,518 例) と待機手術群 (EL 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。

(H23 年度) 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、瘤径の入力があつた 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  $\geq / < 60\text{mm}$  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

(検討 1)

急性大動脈症候群症例における冠動脈疾患の合併率の検討では、大阪医科大学附属病院において 2004 年から 2009 年に初回の手術を行った急性大動脈症候群症例 62 例を検討対象とした。また、同時期に待機的手術をおこなった(非急性)大動脈瘤症例 323 例についても比較対象のため検討を行った。待機し輸術群においては、全例に周術期に冠動脈造影による冠動脈精査が行われていた。

(検討 2)

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的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。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。

なお、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、群に限定した解析もおこなった。

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。初年度は対象として、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った。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た。

次年度からは、小径腹部大動脈瘤群の症例で検討を行った。1995年から2008年まで、東京大学血管外科において腹部大動脈瘤と診断された症例のうち、30mm以上50mm未満の103症例の分析を行った。翌年度に東京医科大学血管外科の症例を追加、237例で検討を行った。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)での検討を行った。

(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。

### ○大動脈瘤患者における歯周病罹患率と重症度測定

1) 東京大学医学部附属病院血管外科に入院して診療を受けた腹部大動脈瘤患者 12 名(平均年齢 70.6+3.5 歳)、および健康成人ボランティア 14 名(平均年齢 32.3+2.3 歳)が対象である。通常の血管外科診察に加えて、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。

2) 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 36 例から採血しゲノム抽出、遺伝子解析をおこなった。それ以外に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 16 例も解析対象にした。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

(H22 年度) 術前因子としては、EM 群で年齢が若く、BSA が小さく、クレアチニン値が高かった。手術死亡は EM 群で 14.82%、EL 群で 4.71%であり、主要合併症発生率は EM 群 45.69%、EL 群 21.84%であった。手術死亡リスクモデルにおいては、EM 群では神経学的障害の既往、再手術、低左心機能が EL 群に比し重要であった。

(H23 年度) 瘤径は AAS 群 59.21±17.87mm、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

#### (検討 1)

急性大動脈症候群では 30%の症例(19/62 例)で周術期冠動脈評価が施行されていた。急性大動脈症候群を大動脈解離と(切迫)真正大動脈瘤破裂に分けた場合、大動脈解離群では、冠動脈疾患を 15%にみとめ、そのうち多枝病変は 8%であった。一方、(切迫)大動脈瘤破裂においては冠動脈疾患の合併は 86%と高率であり、また、多枝病変も 43%に認めた。真正瘤において冠動脈病変の合併が高いことは、非急性大動脈病変群でも同様であり、動脈解離と真正大動脈瘤に分けて検討した場合、急性大動脈病変群と非急性大動脈病変群の間に、冠動脈疾患の合併率に有意な差を認めなかった。

#### (検討 2)

炎症性大動脈瘤症例においては以下のことが明らかになった。①血清 IgG4 値が上昇している症例は約半数。血清 IgG4 値によって、病像やステロイド反応性などに明らかな差を認めない。②炎症性心膜炎を合併した症例を 2 例経験したが、短期で致命的な経過をたどっていた。③冠動脈周囲炎の合併から、冠動脈瘤を形成した症例が存在した。

感染性大動脈瘤につ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、約半数であった。②瘤形態として、(炎症瘤と異なり)房状をとるケースもあるが、大動脈周囲の炎症性肥厚や瘤形態から炎症瘤と鑑別の難しいケースも存在した。③短期間で瘤が拡大し、切迫破裂をから手術療法が必要となるケースが存在した。④組織学的検討により、感染性動脈瘤の動脈周囲組織には、リンパ濾胞の形成を認め、一部 IgG4 陽性の形質細胞の浸潤を認めた。

### ○冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との相関

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。

なお、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、群に限定した解析においても同様の結果が得られた(径40mmが径50mmになるまでのスピードは冠動脈疾患なし群  $6.0 \pm 5.0$  mm/年 vs 冠動脈疾患あり群  $4.6 \pm 4.3$  mm/年;  $P=0.029$ )。

### ○破裂性腹部大動脈瘤の特質

初年度の検討では、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。

次年度の東京大学血管外科症例103例の検討では、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。翌年の東京医科大学血管外科症例を含めた計237例(男性201例、女性36例)では、平均43ヶ月フォローで、検索当初の平均瘤径は38.7mm、平均拡張率は2.35mm/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( $3.44$  vs.  $2.08$  mm/year;  $P<0.0001$ )。そのほかに、高血圧( $2.62$  vs.  $2.04$  mm/year;  $P=0.04$ )、脂質異常症( $2.90$  vs.  $2.11$

mm/year;  $P=0.01$ )、家族歴(3.89 vs. 2.30 mm/year;  $P=0.03$ )で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、大動脈瘤の家族歴、高血圧、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。最終年度の検討では、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

1) 歯周病を合併している率(CPI 2 以上)は、腹部大動脈瘤患者で 91.7%であるのに対し、健康成人ボランティアでは 50.0%であった。また、その重症度(CPI 平均±SEM)は、腹部大動脈瘤患者で 2.75±0.25 であるのに対し、健康成人ボランティアでは 1.64±0.32( $p<0.05$ )であった。また、PD は、腹部大動脈瘤患者で 3.53±0.38 であるのに対し、健康成人ボランティアでは 2.73±0.11( $p<0.05$ )、BOP は腹部大動脈瘤患者で 16.5±4.9 であるのに対し、健康成人ボランティアでは 8.4±2.3 であった。

2) 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。

#### ○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、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 および 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。

1658 番目のグルタミン残基および 1799 番目のアルギニン残基は進化の

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。

引き続き、これら Gln1658His 置換および Arg1799Gln 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。一方、Arg1799Gln 置換は同パネルから検出されなかったため、SNP ではない variant と結論づけた。

## D.考察

### ○胸部大動脈手術例におけるリスク分析

(H22 年度) 胸部大動脈の非待機手術は、待機手術に比較して約 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久、これらの症例は特に、AAS 発症前に手術を行うことが重要と考えられた。

(H23 年度) 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

(検討 1) 対象症例は多くはなかったが、急性大動脈症候群の症例において、周術期に冠動脈造影が施行されている、非急性の大動脈解離・大動脈瘤の症例と、同様の頻度で冠動脈狭窄症が合併していることが明らかになった。ことに、真正瘤においては 8 割以上の冠動脈疾患の合併があった。今回のレトロスペクティブな解析においては、急性大動脈症候群の周術期に、急性心筋梗塞を発症した症例は存在していなかった。しかしながら、急性大動脈症候群、ことに(切迫)破裂真正瘤の症例の手術・麻酔導入にあたっては、

心筋虚血の可能性があることに留意すること、また、術後においても、必要に応じて冠動脈の精査を行っていく必要があると考えられる。

#### (検討 2)

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。

#### ○冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との関連

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関連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関連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

破裂例の検討では、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。

拡張速度に関しては、これまでの報告での家族歴以外に、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、が当初挙げられ、症例を増やした結果、初診時大動脈瘤径、高血圧および家族歴が独立した因子として挙げられた。

#### ○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。しかし具体的な歯周病罹患率ならびにその重症度までは明らかにされていない。本研究の結果から、腹部大動脈瘤患者では、健康成人ボランティアに比して、歯周病罹患率が高

く、重症度も進行している事が推定された。これらは、歯周病が大動脈瘤進展に何らかの役割を演じている可能性が示唆される。これらの機序を解明するため、歯周病の原因菌の同定、MMP などの介入する液性因子の解明を進めていく必要がある。

同様に大動脈瘤を形成しやすいマルファン症候群の具体的な病原菌ならびにその役割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、そのための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。

平滑筋ミオシン遺伝子 (*MYH11*) に Gln1658His 変異と Arg1799Gln 変異、すなわち 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。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可能性がある。

#### 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、「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。胸部大動脈瘤に関しては手術適応とされる径 60mm 未満でも緊急手術になっている症例が多く見られ、また体表面積が小さい

症例も緊急手術の対象になりやすいことが明らかになった。現行の瘤径による基準を一律にあてはめるのではなく、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.研究発表

### 【論文発表】

1. 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.* 28;141(2):151-6, 2010
2. Imori 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.* 49(22):2461-5, 2010.
3. 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.* 122(19):1973-4, 2010
4. 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.
5. Murai M, Hoshiga M, Hanafusa T, Ishizaka N. Aortic tumor or mobile thrombus: detection by multislice computed tomography. *Echocardiography* 28(3):369, 2011.
6. Ishizaka N, Sakamoto A. Regarding “Molecular diagnosis of nonaneurysmal infectious aortitis” *J Vasc Surg.* 54(4):1233, 2011
7. 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



8. 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
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
13. 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)
14. 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)
15. 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)
16. 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.

17. 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.

18. 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: マルファ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.

19. 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.

20. Nakayama A, Morita H, Miyata T, Ando J, Fujita H, Ohtsu H, Akai T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, Nagai R.

Inverse association between the existence of coronary artery disease and progression of abdominal aortic aneurysm.

*Atherosclerosis* in press

21. 竹谷 剛、西村 隆 人工臓器—最近の進歩 人工血管. 人工臓器. 2010;39(3):166-169.

22. 竹谷 剛、高本眞一 第14章 A 胸部大動脈瘤 日本脈管学会編 脈管専門医のための臨床脈管学 *Medical*

*Tribune* 東京 2010. pp.193-4.

23. Hoshina K, Kato M, Mikuriya A, Ohkubo N, Miyata T. Successful endovascular repair in two cases of graft limb occlusion after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysms. *Surg Today* 2010;40:487-490

24. Hoshina K, Kato M, Miyahara T, Mikuriya A, Ohkubo N, Miyata T. A retrospective study of intravascular ultrasound use in patients undergoing endovascular aneurysm repair: its usefulness and a description of the procedure. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:559-563.

25. 重松邦広, 宮田哲郎. 「若手の疑問に答える」感染性腹部大動脈瘤手術時の治療方針: 特に人工血管の選択について *血管外科* 29 (1) 190-193. 2010

26. 保科克行、宮田哲郎. 手術偶発症を減らす手技の工夫 腹部大動脈瘤—ステントグラフト内挿術を安全に行うために— *手術* 2010;64(11):1649-54

27. 宮田哲郎. 高齢男性における腹部大動脈瘤スクリーニングの有益な費用対効果: 解説. *The Mainichi Medical Journal* 2010;6(1):28-29

28. 宮田哲郎. 急性大動脈症候群とは: 診療ガイドライン作成をめざして *Heart View* 2010;14:40-44.

29. Hoshina K. Response to comments regarding “A retrospective study of intravascular ultrasound use in

patients undergoing endovascular aneurysm repair: its usefulness and a description of the procedure.” *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:571-2.

30. Hoshina K, Kato M, Hosaka A, Miyahara T, Mikuriya A, Ohkubo N, Miyata T. Middle-term results of endovascular aneurysm repair in Japan: does intraoperative endovascular management against the hostile aneurysmal neck prevent the proximal type I endoleak? *Int Angiol* 2011;30:467-73

31. Suzuki J, Miyata T, Hoshina K, Okamoto H, Kimura H, Shigematsu K. Surgical Treatment of Patients with Congenital Vascular Malformation-associated Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:517-22

32. Hoshina K, Hosaka A, Takayama T, Kato M, Ohkubo N, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T. Outcomes after open surgery and endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm in patients with massive neck atheroma. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012 Jan 7. Epub ahead of print

#### 【学会発表】

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

2. 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.

3. Jun TANIGAWA. Poster Predictors of severe coronary artery disease in patients undergoing aortic surgery.

*EuroPCR, Paris, 2010*

4. 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 第 59 回日本心臓病学会 (神戸 2011.09.23-25)

5. 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 第 59 回日本心臓病学会 (神戸 2011.09.23-25)

6. 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.

*American Heart Association Scientific Sessions* 2011, November 12-16, 2011.

Orlando, USA.

7. 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.

American Heart Association Scientific Sessions 2011, November 12-16, 2011. Orlando, USA.

8. 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 Heart Association Scientific Sessions 2011, November 12-16, 2011. Orlando, USA.

9. 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.

American Academy of Periodontology 97th Annual Meeting, November 12-16, 2011. Miami, USA

10. 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)

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

11. 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.

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

12. 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 75 回日本循環器学会総会・学術集会 2011 年 8 月 11-12 日、横浜

13. 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 54 回秋季日本歯周病学会学術大会 2011 年 9 月 24 日、山口

14. 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 15 回日本心不全学会学術集会 2011 年 10 月 13-15 日、鹿児島
15. 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. 第 19 回日本血管生物医学会 2011 年 12 月 9-10 日
16. 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. 第 19 回日本血管生物医学会 2011 年 12 月 9-10 日
17. 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. 83th American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, USA, 2010.11.7-10)
18. 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 第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19)
19. 鈴木淳一、小川眞仁、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 第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19)
20. 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 第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19)
21. 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 第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19)
22. 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総会 デイバートセッション
23. 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