

201128103A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

マルファン症候群の日本人に適した診断基準と
治療指針の作成

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平田 恭信

平成24(2012)年5月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

マルファン症候群の日本人に適した診断基準と
治療指針の作成

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平田 恭信

平成24(2012)年5月

目 次

| | | |
|--|-------|----|
| I. 研究報告 | | |
| マルファン症候群の日本人に適した診断基準と治療指針の作成----- | 1 | |
| 平田 恭信 | | |
| II. 分担研究報告書 | | |
| 1. マルファン症候群患者における妊娠・分娩に関する実態調査研究 ----- | 15 | |
| 兵藤 博信 | | |
| 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 ----- | 20 | |
| 鈴木 淳一、今井 靖 | | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 26 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | ----- | 27 |

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

マルファン症候群の日本人に適した診断基準と治療指針の作成

| | | | | |
|-------|------|-----------------|-----------------|-------|
| 研究代表者 | 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 |
| 研究分担者 | 今井 靖 | 東京大学医学部附属病院 | 循環器内科 | 特任講師 |
| | 縄田 寛 | 東京大学医学部附属病院 | 心臓外科 | 助教 |
| | 永原 幸 | 東京大学医学部附属病院 | 眼科 | 講師 |
| | 竹下克志 | 東京大学医学部附属病院 | 整形外科 | 講師 |
| | 香取竜生 | 東京大学医学部附属病院 | 小児科 | 講師 |
| | 兵藤博信 | 東京大学医学部附属病院 | 女性診療科 | 助教 |
| | 森崎裕子 | 国立循環器病研究センター研究所 | 分子生物学部 | 室長 |
| 研究協力者 | 高本眞一 | 三井記念病院 | | 院長 |
| | 赤羽正章 | 東京大学医学部附属病院 | 放射線科 | 准教授 |
| | 後藤 順 | 東京大学医学部附属病院 | 神経内科 | 講師 |
| | | | 臨床ゲノム診療部 | |
| | 小野 博 | 東京大学医学部附属病院 | 小児科 | 助教 |
| | 師田哲郎 | 東京大学医学部附属病院 | 心臓外科 | 講師 |
| | 竹谷 剛 | 東京大学医学部附属病院 | 心臓外科 | 助教 |
| | 大庭成喜 | 東京大学医学部附属病院 | 腎臓内科 | 助教 |
| | 坪 宏一 | 日本医科大学附属病院 | 集中治療室・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 | 特任助教 |
| | 江藤浩之 | 東京大学医科学研究所 | 幹細胞シグナル学、幹細胞生物学 | 特任准教授 |

研究要旨：

我々は本症患者の便宜を図るため関連する院内 10 科でマルファン外来を開設し、各科が横断的に診療する体制を整えた。その上で、日本人の体格に適した診断基準を作成し、予後を規定する心血管合併症の易発症例を早期に同定することを目標とした。マルファン外来への総受診者は 479 名、うち 431 症例につき Ghent 基準の診断項目が十分評価されていた。平均年齢 28.4 (3-81) 歳、女性が 203 名 (47.1%) であった。成人例では Ghent 基準陽性は 136 症例 (43.9%) であり、バルサルバ洞拡大が 88.5%、水晶体脱臼が 49.2%と高率に認められた一方、骨の大基準を満たしたのは 20.5%と低かった。骨の基準のうち手首親

指徴候、扁平足、高口蓋が高頻度であった。また、肺尖ブレブ(26.0%)、萎縮皮膚線状(50.8%)、硬膜拡張(61.7%)も Ghent 陽性例において比較的多く認められた。Ghent 基準陽性かつフィブリリン1(FBN1)遺伝子変異陽性は91例中51例と56%に認められ、特に Ghent 陽性例では80%にFBN1変異を認めた。この遺伝子解析には独自に開発した oligonucleotide array を用い、高速かつ高精度に変異検出が可能であった。今までに合計76種のFBN1変異を検出している。バルサルバ洞拡大、水晶体脱臼および遺伝素因に重点を置く新 Ghent 基準による本症の診断はより簡便であり、厳格な旧基準とも95%の一致率を認め、本邦患者にも適応可能と考えられた。マルファン症候群において血中TGF β 1濃度は高値を示すものの、健常者との差はわずかであった。アンギオテンシン受容体拮抗薬は大動脈基部の拡張速度を有意に減少させた。また近年、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が、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が高頻度に認められ、かつそれに関与する菌種を同定した。また大動脈瘤手術や出産に関する実態調査も行った。本症のような多系統疾患では本外来のような総合的診療が必要であり、今後このシステムを全国に広めて行きたい。

A. 研究目的

マルファン症候群は約5000名に1人の発症率で、結合織の脆弱性を特徴とする遺伝性疾患である。患者は種々のハンディキャップを背負い、また心血管疾患により若年死を来すことも少なくない。本症では①確定診断が難しいこと、②生命予後を規定する大動脈瘤に直接関わる遺伝子変異が明らかでないこと、③遺伝子変異とその機能発現・表現型との関係も不明なこと、さらに④大動脈瘤の進行予防法が確立されていない点が早急に解決されるべきである。

そこで我々は関連する院内10科でマルファン外来を開設し、各科が横断的に本症患者を同時に診療する体制を整えた。当外来受診者の遺伝子を含む臨床データを解析し、日本人の体格に適した診断基準を作成する。

B. 研究方法

(1)マルファン症候群における臨床データベースの構築

マルファン症候群の専門外来を受診する患者およびその家族の臨床像について網羅的なデータベース構築を行い、臨床像、予後、治療効果などについて解析する。

(2)新・旧診断基準の解析

マルファン症候群はGhentの基準により診断されるが、本基準は測定項目が多い上に、日本人の体格を反映しておらず、しばしば確診に至らない。そこで日本人患者の診断基準項目を集計する。さらに昨年新たに発表された改訂Ghent基準の有用性について解析する。

(3)マルファン症候群における遺伝子解析
本症の原因遺伝子としてフィブリリン1(FBN1)とTGF β 受容体の変異が報告されているが、遺伝子解析は非常に煩雑である。

我々はDNAチップを用いたarray解析により効率的な遺伝子診断法を開発した。臨床情報と遺伝子変異の双方に関するデータベースを構築し、遺伝子変異部位と上記臨床像と対比する。さらにFBN1変異を用いて確定診断の精度を向上させる。

(4) マルファン症候群の非侵襲的診断に有用な因子の解析

本症の病態生理の理解のため、また診断の一助としての新しい方法を探索する（血中TGF β 濃度、大動脈脈波伝播速度・内皮機能の解析など）。

(5) 大動脈瘤を有する症例に対する薬物ならびに外科的早期介入治療

大動脈基部などの拡張を示す患者ではTGF β 活性を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の効果を調べる。一方、大動脈径が45mmに達した患者には大動脈の人工血管への置換手術を勧める。この早期介入手術の結果を生命予後、再手術ならびにQOLについて50~55mm以上で手術した自験例ならびに全国調査データと比較する。

(6) 妊娠・出産に関するガイドラインの作成 本症患者の安全な出産のための方策を講じる。

(7) 本症患者における歯周病の実態調査
他の動脈硬化性心血管病変では、歯周病菌が心血管疾患に影響しているが、これまでにマルファン症候群の大動脈病変の進展における歯周病の関与を、菌の種別ごとに明らかにした報告はない。マルファン症候群における歯周病と歯周病菌感染の実態を明らかにする。

C. 研究結果

1. 2005年4月から2011年10月までに当院マルファン専門外来の総受診者は479名、うち431症例につきGhent基準の診断項目が十分評価されていた。成人患者数は310名であり、平均年齢は34.2 \pm 11.1歳、男女比はほぼ1:1であった。Ghent基準においてマルファン症候群と診断されたのは43.9%に当たる136例であった。Ghent陽性成人例においてバルサルバ洞径の拡大あるいは上行大動脈解離の既往を有する症例が92.8%にも上っており、水晶体亜脱臼が49.2%と高率に認められた一方、骨の大基準を満たしたのは20.5%と低かった。骨の基準のうち手首親指徴候、扁平足、高口蓋が高頻度であった。また、肺尖ブレイブ(26.0%)、萎縮皮膚線状(50.8%)、硬膜拡張(61.7%)もGhent陽性例において比較的多く認められた。「指極長/身長 $>$ 1.05」の当院マルファン症例における陽性率はそれぞれ16.1%であり、海外のデータの55%と比べて低値であった(図1)。

2. 144症例に遺伝子検査を施行し、85症例にFBN1変異が検出された。変異はFBN1の65エクソン全体に偏りなく分布し、その内訳は、スプライス変異7症例、ノンセンス変異15症例、フレームシフト10症例、ミスセンス変異48症例であった。アミノ酸レベルでは変化を生じていないが、スプライシングに影響していると思われる点突然変異が5症例認められた。そしてミスセンス変異48症例のうち、25症例は比較的病的意義の大きいと言われているシステイン残基に関わる変異であった。逆にFBN1遺伝子変異全例の約4分の1の症例ではGhent基準を完全には満たすことができず、現

Ghent 基準が厳格すぎることも原因と推察された(表1)。これらの内、旧 Ghent 基準で FBN1 変異が診断の決め手となった症例は8名いた。

3. 最近、改訂 Ghent 基準では、①水晶体亜脱臼、②バルサルバ洞の拡大あるいは上行大動脈解離、③遺伝性(マルファン症候群と確定診断された血縁者がいる、あるいは FBN1 変異が遺伝子検査で検出される)の3つを評価し、うち2つを満たせば診断に至る。従来の Ghent 基準と改定 Ghent 基準の一致率は約95%と良好であり、臨床現場では改訂 Ghent を用いてより簡便かつ迅速に診断を行うことが可能であろう(表1)。

4. FBN1 遺伝子変異の有無と対比させると、FBN1 遺伝子変異を有する55例中51例が Ghent 基準においてもマルファン症候群と診断できていた。その一方、FBN1 遺伝子変異を認めなかった36例のうち、従来の Ghent 基準では13例、改訂 Ghent 基準では12例が臨床的にはマルファン症候群の特徴を有していた。(表1)。

5. 24例の検討では脈波伝播速度は 7.7 ± 0.8 vs 6.5 ± 0.9 とマルファン群の方が有意に高値であった($p=0.013$)。また FMD (flow-mediated dilatation) による血管内皮機能も大動脈拡張のあるマルファン群で有意に減弱していた($p<0.01$)。

6. 当院における最近のマルファン症候群患者の分娩成績は11例の内、3例で解離等の心血管イベントを主に産褥期に起こした。これらは現行ガイドラインに則った上でのイベント発症であった。1064病院へアンケート調査を依頼し、609病院より回答が得られた。うち36病院で、マルファン症

候群合併妊娠を取り扱っていた。2次調査票の回収できた妊娠についてアンケート結果を解析中である。

7. 32名のマルファン症候群の患者(未投薬22名、ARB または β 遮断薬投薬中10名)と健常人30名において、ELISA 法における TGF β 1 濃度はマルファン症候群患者全体 1.50 ± 0.41 ng/ml であるのに対し、健常人では 1.20 ± 0.28 ng/ml ($p=0.001$) と有意にマルファン症候群において高値を示した。しかし両群間の差は小さかった。マルファン症候群の薬物未投薬群(22名) 1.54 ± 0.41 ng/ml とマルファン薬物治療群(10名) 1.41 ± 0.42 ng/ml との差異も認めなかった。

8. マルファン症候群における歯周病の実態調査を行った。調査30例全員に歯周病を認め、実に歯周ポケットの深さが4mm以上の部位を有する例は83%に達した。罹患率、重症度のいずれも対照群より有意に多かった。代表的な歯周病菌である Pg 菌抗体陽性率は60%、Aa 菌は44%であり、Tf, Td, Pi 菌は全例陽性であった。これらの中で、Pg と Aa 菌の両陽性患者と両陰性患者を比較すると、家族歴、骨病変、皮膚病変の陽性率が高かった。

9. 外科手術例の全国調査によりマルファン症候群640症例中の各術式分類の割合を解析したところ、胸部大血管手術82%、弁手術単独は14%であった。全体で大動脈弁手術は47%に、僧帽弁手術は11%に行われた。胸部大血管手術は基部が44%と多く、上行大動脈が26%であった。今後、特に大動脈拡張例の手術のタイミングを検討する。しかし本データベースには大動脈手術時の

大動脈（瘤）径に関する情報が登録されておらず、今年より、これも入力必須項目に加え、年度末までに集計予定である。

大動脈弁輪拡張症に対する待機手術の自験例は次の通りであった。平均年齢 33.5 歳、男女比 48:28、マルファン症候群 56 例 (74%)、手術時の Valsalva 径はマルファン 53.4±8.2mm, 非マルファン 58.6±8.3mm で有意差を認めた ($p=0.02$)。5 年生存率はマルファン 83%、非マルファン 93% (有意差なし)。3 度以上の大動脈弁逆流 (AR) 再発を 10 例に認め、5 年 AR 回避率はマルファンで 84%、非マルファンで 77% (有意差なし)。5 年大動脈弁置換回避率はマルファンで 87%、非マルファンで 100% (有意差なし) であった。

10. 投薬と大動脈径拡張速度との関係
大動脈拡張傾向のある本症患者の内、無投薬 42 例、 β 遮断薬投与 12 例、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) 投与 13 例の大動脈基部径を経時的に測定した。このうち、ARB 群 (losartan 0.63±0.25 mg/kg/day) では有意に大動脈基部の拡張速度を減少させた (投与前 0.32±0.25 vs. 投与後 0.06±0.14 mm/month, $p<0.02$)。今後、症例数を増やし、より長期の経過を追跡する。

D. 考察

①日本人に適した診断基準の作成に向けて

これまでの Ghent 基準は測定項目が多く、全てを網羅するには CT、心エコー、骨撮影などの多くの検査と少なくとも循環器内科、眼科、整形外科を受診せねばならなかった。新基準はより簡便でかつ正診率も劣らず、

本邦患者に対しても適切な診断基準と考えられた。

マルファン症候群の診断において遺伝子変異の有無は診断基準の一つであり非常に重要であるが、実地臨床においてはコスト・時間などの問題から遺伝子診断が行われることは稀である。我々は遺伝子診断の迅速化・低コスト化を図るため DNA チップを採用しマルファン症候群原因遺伝子の FBN1, TGFBR2 遺伝子を搭載した DNA チップを作成し、今回の厚生労働省科学研究費を用いて本法による遺伝子解析を実施した。約 7 割の症例において遺伝子変異 (合計 76 変異、重複あり) を検出しえた。Cys 残基が関連したミスセンス変異と眼症状との間の相関や、欠失変異でやや重症の傾向があるといった点を除くと現段階では遺伝子変異と表現型との間に有意な関連性を認めていない。

②社会的意義

マルファン症候群患者は正確な診断がつかない、多数の病院にかからねばならないなどの困難が多く、我々の開設したマルファン外来には現在、遠方からも患者が訪れるようになった。患者の受診負担を減らしたばかりでなく、遺伝子解析が可能な施設に限られていることも関係すると思われる。同様の総合診療が可能な診療形態を導入しようとする他施設からの問い合わせも少なくない。今後、我々の遺伝子解析法を含めた診療方法の普及にも努めたい。

③実用化が期待される診断法・治療法

1) 大動脈基部などの拡張を示す患者では従来から β 遮断薬が投与されていることが多い。また近年は TGF β 活性を抑制するアン

ジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が投与され始めている。我々の検討でも ARB による大動脈拡張速度の遅延効果を認め、より多数例の検討によりこの治療法を広めて行きたい。

2) 現在、大動脈径が 45mm に達した患者には大動脈の人工血管への置換手術を勧めている。この早期介入手術の結果を生命予後、再手術ならびに QOL について 50~55mm 以上で手術した自験例ならびに全国調査データと比較中である。

3) 近年、大動脈瘤を含む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。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、そのための歯列異常により歯周病が年齢の割に多いと推測されている。また最近では歯槽骨そのものに易発症性と関連する性状があるとも考えられている。以上のことより本研究では FBN1 の遺伝子変異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かつ重症であり、歯周病菌陽性率も高率であった。また、Pg および 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。本研究の進展により歯周病の早期治療も大動脈瘤の予防につながる可能性がある。

4) TGF β がマルファン症候群の病態に関与する可能性は高いが、血中 TGF β 値はマルファン症候群において高値を示すものの、

対照群との差が小さく、その診断・評価のためのマーカーとして使用することは困難である。しかし本症における脈波伝播速度や内皮機能などの新しい血管機能解析法は大動脈病変の把握に有用と考えられた。すなわち本症患者の特に大動脈拡張例では動脈スティッフネスの亢進していることを示している。

5) 本院における本症患者の出産に伴う心血管イベントの発生率は国内外のガイドラインに基づいて実施しているにも関わらず実に 30%に達した。早急な対策を講ずるための全国調査を施行中である。

E. 結論

東京大学医学部附属病院に開設したマルファン症候群に特化したマルファン外来における診療活動を通じて、その診断には遺伝子解析が重要であること、新 Ghent 基準が本邦患者にも有用であること、早期診断により疾患進展の予防策を講じることの重要性が明らかとなった。本症のような多系統疾患における総合診療体制の必要性を説き、その普及を目指したい。

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. Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Iwata H, Tanaka K, Sahara M, Hirata Y, Nagai R, Sata M. The ATP-binding cassette transporter subfamily G member 2 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by promoting angiogenesis and antioxidant response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:654-61.
 3. Myojo M, Iwata H, Kohro T, Sato H, Kiyosue A, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R. Prognostic implication of macrocytosis on adverse outcomes after coronary intervention. *Atherosclerosis.* 2012;221:148-53.
 4. Kiyosue A, Nagata D, Myojo M, Sato T, Takahashi M, Satonaka H, Nagai R, Hirata Y. Aldosterone-induced osteopontin gene transcription in vascular smooth muscle cells involves glucocorticoid response element. *Hypertens Res.* 2011;34:1283-7.
 5. Oba S, Suzuki E, Nishimatsu H, Kumano S, Hosoda C, Homma Y, Hirata Y. Renoprotective effect of erythropoietin in ischemia/reperfusion injury: Possible roles of the Akt/endothelial nitric oxide synthase-dependent pathway. *Int J Urol.* 2012 ;19:248-55.
 6. Morisaki H, Yamanaka I, Iwai N, Miyamoto Y, Kokubo Y, Okamura T, Okayama A, Morisaki T. CDH13 gene coding T-cadherin influences variations in plasma adiponectin levels in Japanese population. *Hum Mutat.* 2012;33:402-10.
 7. Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, Itoda Y, Kitahori K, Motomura N, Morota T, Murakami A, Takamoto S, Kyo S, Ono M: Left ventricular mechanical support with impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2011;57:169-76.
 8. Maisel AS, Nakao K, Ponikowski P, Peacock WF, Yoshimura M, Suzuki T, Tsutamoto T, Filippatos GS, Saito Y, Seino Y, Minamino N, Hirata Y, Mukoyama M, Nishikimi T, Nagai R. Japanese-Western consensus meeting on biomarkers. *Int Heart J.* 2011;52:253-65.
 9. Yamane T, Hanaoka K, Muramatsu Y, Tamura K, Adachi Y, Miyashita Y, Hirata Y, Nagano T. Method for enhancing cell penetration of Gd³⁺-based MRI contrast agents by conjugation with hydrophobic fluorescent dyes. *Bioconjug Chem.* 2011;22:2227-36.
 10. Tsushima K, Osawa T, Yanai H, Nakajima A, Takaoka A, Manabe I,

- Ohba Y, Imai Y, Taniguchi T, Nagai R. IRF3 regulates cardiac fibrosis but not hypertrophy in mice during angiotensin II-induced hypertension. *FASEB J.* 2011;25:1531-43.
11. 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.
 12. Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagaia R, Sata M. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2011;215:366-73.
 13. Kinugasa S, Tojo A, Sakai T, Tsumura H, Takahashi M, Hirata Y, Fujita T. Selective albuminuria via podocyte albumin transport in puromycin nephrotic rats is attenuated by an inhibitor of NADPH oxidase. *Kidney Int.* 2011;80:1328-38
 14. 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.* 2011;341:166-9.
 15. 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.* 57:365-72, 2011.
 16. 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.* 20: 395-405, 2011.
 17. 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.
 18. 藤田大司, 今井靖, 平田恭信: 【大動脈疾患の最新知見】非動脈硬化性遺伝性疾患 Marfan 症候群と関連疾患。最新医学 2011;66:1655-1663.
 19. 平田恭信: 心臓 CT 時代を迎えて 心臓 43:111-113, 2011
 20. 永井良三、山下尋史、絹川弘一郎、今井靖、波多野将、八尾厚史、宇野漢成、竹中克、平田恭信: 臨床医学の展望 2011 循環器病学 日本医事新報 4534:45-58, 2011
 21. 今井靖、藤田大司、平田恭信: 僧帽弁閉鎖不全を呈する妊婦への対応。Medicina 48:1669-1672,2011
 22. Takeshita K, Maruyama T, Sugita S, Oshima Y, Morii J, Chikuda H, Ono T, Nakamura K. Is a right pedicle screw always away from the aorta in scoliosis? *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36:E1519-24.
 23. Bahrudin U, Morikawa K, Takeuchi A,

- Kurata Y, Miake J, Mizuta E, Adachi K, Higaki K, Yamamoto Y, Shirayoshi Y, Yoshida A, Kato M, Yamamoto K, Nanba E, Morisaki H, Morisaki T, Matsuoka S, Ninomiya H, Hisatome I. Impairment of ubiquitin-proteasome system by E334K cMyBPC modifies channel proteins, leading to electrophysiological dysfunction. *J Mol Biol.* 2011;413:857-78.
24. Morota T, Takamoto S (allotted partly as a collaborator): Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation and management for noncardiac surgery (JCS 2008) –digest version-; Pulmonary artery disease. *Circ J.* 75: 1004-1005, 2011
25. 嶋田正吾, 師田哲郎: 真性大動脈瘤, 解離性大動脈瘤症例の降圧のすすめかた. *Medical Practice* 28: 894-897, 2011
26. Kurihara C, Ono M, Nishimura T, Nawata K, Kinoshita O, Hisagi M, Motomura N, Kyo S. Prolonged biventricular assist device support as a bridge to heart transplantation. *J Artif Organs.* 2011;14:367-70.
27. Kurihara C, Nishimura T, Nawata K, Kinoshita O, Hisagi M, Motomura N, Kyo S, Ono M. Successful bridge to recovery with VAD implantation for anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Artif Organs.* 2011;14:249-52.
28. Kurihara C, Ono M, Nishimura T, Saito A, Taketani T, Hisagi M, Nawata K, Kinoshita O, Morota T, Motomura N, Kyo S. Use of DuraHeart® support for more than 1 year as the first successful bridge to heart transplantation in Japan. *J Artif Organs.* 2011;14:67-9.
29. Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, Okamoto N, Morisaki H. Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-Dietz syndrome. *Cardiol Young.* 2011;21:1-4.
30. Takeshita K, Maruyama T, Sugita S, Oshima Y, Morii J, Chikuda H, Ono T, Nakamura K. Is a right pedicle screw always free from the aorta in scoliosis? *Spine* 2011;36:E1519-24.
31. 川上紀明、辻太一、伊藤学、竹下克志、南昌平、宇野耕吉、柳田晴久、松本守雄、渡辺航太. 肋骨異常を伴う先天性側弯症の自然経過. *J Spine Res.* 2011;2:1750-4.
- 【学会発表】
1. Fujita D, Ogawa N, Imai Y, Nishimura H, Kato M, Shimada S, Taketani T, Morota T, Hirata Y, Nagai R. Phenotype and genotype correlations in Japanese Marfan population. 76th Japanese Society of Circulation, 2012.3.16-18, Fukuoka
 2. 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
- ③ 藤田英雄, 安東治郎, 木下修, 川島大, 大野貴之, 小野稔, 高本眞一, 平田恭信, 永井良三: 糖尿病網膜症における冠動脈疾患と中期治療成績
- ④ 志賀太郎, 絹川弘一郎, 波多野将, 今村輝彦, 稲葉俊郎, 牧尚孝, 八尾厚史, 西村隆, 平田恭信, 許俊鋭, 小野稔, 永井良三: 左室補助人工心臓植え込み術前の中心静脈圧-肺動脈楔入圧比は、術後に右室補助人工心臓が必要となる患者のリスク評価に有用である
- ⑤ 安東治郎, 大野貴之, 川島大, 木下修, 重枝崇志, 加藤聡, 藤田英雄, 平田恭信, 小野稔, 高本眞一, 永井良三: 糖尿病網膜症患者における重症冠動脈疾患の頻度と SYNTAX Score
- ⑥ 荷見映理子(東京大学医学部附属病院/循環器内科), 岩田洋, 興梠貴英, 真鍋一郎, 絹川弘一郎, 安東治郎, 澤城大悟, 高橋政夫, 藤田英雄, 平田恭信, 永井良三: Diagnostic Implication of Change in B-type Natriuretic Peptide for Prediction of Subsequent Target Lesion Revascularization (TLR) Following Deployment of Drug-Eluting Stent (DES)
3. 84th American Heart Association Scientific Sessions 2011 (Orland, USA, 2011.11.12-16)
- ① Matsumoto R, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Muto S, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: Inhibition of I{kappa}B phosphorylation by a novel IKK inhibitor IMD-1041 attenuates myocardial dysfunction after infarction
- ② 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
- ③ Hanatani T, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Izumi Y, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: Deterioration of myocardial infarction in mice infected with periodontal pathogens, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*
- ④ Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M: A periodontal pathogen promotes neointimal formation after arterial injury through Toll-like receptor-2 signaling
- ⑤ Watanabe R, Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: A specific IKK inhibitor suppresses experimental autoimmune myocarditis in rats
- ⑥ Hamaya R, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Muto S, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: A Novel IKK inhibitor prevents progression of

neointimal formation after arterial injury in mice

- ⑦ Hamaya R, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: PAI-1 has a significant role in arterial remodeling after mechanical injury in mice
4. 松本 玲央奈、兵藤 博信、永松 健、小松 篤史、吉田 志朗、山下 隆博、亀井 良政、藤井 知行、上妻 志郎、武谷 雄二：Marfan症候群合併妊娠の妊娠分娩管理について 第63回日本産婦人科学会学術講演会 2011年8月 大阪
5. 師田哲郎，縄田寛，竹谷剛，小野稔，高本眞一：Marfan 外来設立による診療科横断的診療体制 第111回日本外科学会 ワークショップ，2011
6. 哲郎，縄田寛，竹谷剛，北村律，小野稔：Stanford A型急性大動脈解離の治療成績 —偽腔閉鎖型の予後— 第39回日本血管外科学会、2011
7. 竹谷剛，木下修，縄田寛，嶋田正吾，益澤明広，河田光弘，保科克行，師田哲郎，小野稔：胸部大動脈破裂例に対する緊急ステントグラフト内挿術 第41回日本心臓血管外科学会，2011
8. Uno K, Suzuki T, Kawakami N, Tsuji T, Matsumoto M, Watanabe K, Takeshita K, Ito M, Taneichi H, Hirano T, Yanagida H, Yamazaki K, Yamamoto T, Imagawa S, Minami S. The effect of early fusion at ten years or earlier for early onset scoliosis - comparison between 43 early fusion patients and 39 growing rod patients. 46th Annual Meeting of Scoliosis Research Society, Sep 14th-17th, 2011, Louisville, Kentucky, USA.
9. Yamada K, Matsudaira K, Hara N, Nakamura K, Takeshita K. The prevalence and characteristics of low back pain as the most disabling pain in Japan. EuroSpine 2011, Oct 19th-20th, Italy
10. Masuda K, Hara N, Chikuda H, Takeshita K, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S, Nakamura K. Factors affecting the occurrence of postoperative pulmonary embolism following spinal surgery. Annual Meeting of International Society for the study of the lumbar spine, June 14th-18th, 2011, Gothenburg, Sweden.
11. Hara N, Masuda K, Morii J, Tonosu J, Takeshita K, Nakamura K, Matsudaira K. Normal value of the Japanese version of the Zurich Claudication Questionnaire (ZCQ). Annual Meeting of International Society for the study of the lumbar spine, June 14th-18th, 2011, Gothenburg, Sweden.
12. Tonosu J, Hara N, Matsudaira K, Masuda K, Takeshita K, Nakamura K. Normal Value of the Japanese version of the Oswestry Disability Index (ODI). Annual Meeting of International Society for the study of the lumbar spine, June 14th-18th, 2011,

Gothenburg, Sweden.

13. Kato S, Takeshita K, Chikuda H, Hara N, Nakamura K. Normative score and cut-off value of the neck disability index. 2nd Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section, Apr 28-30, 2011, Busan, Korea.

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

I. 班友

東京大学循環器内科

西村敬史、加藤昌義、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

Ghent基準-改訂前後の対比

表1

改訂Ghent

陽性 陰性 systemic score

旧Ghent基準

| | | | |
|----|-----|-----|-------------|
| 陽性 | 121 | 10 | 5.50 ± 3.03 |
| 陰性 | 11 | 180 | 2.23 ± 1.91 |

全体としては
約92%の一致

FBN1変異の有無で新旧Ghent基準を評価

FBN1変異(+) FBN1変異(-) systemic score

Ghent基準

| | | | |
|----|------|----|-------------|
| 陽性 | 49+8 | 16 | 5.61 ± 2.88 |
| 陰性 | 6 | 26 | 2.44 ± 1.91 |

改訂Ghent

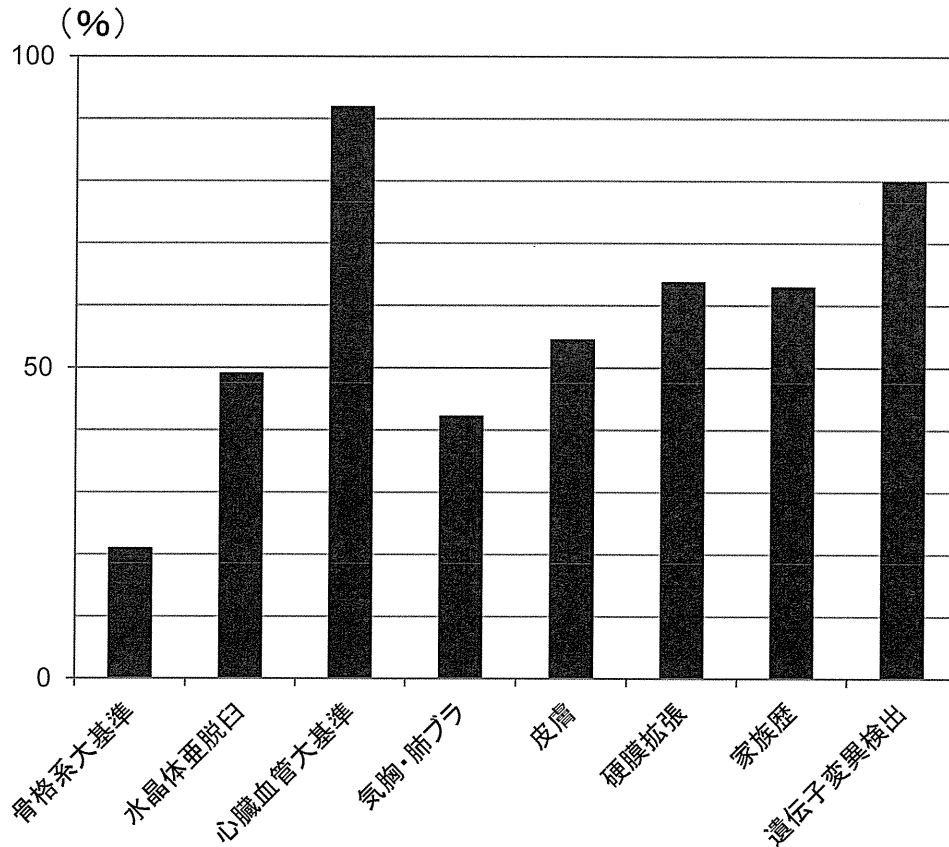
| | | | |
|----|------|----|-------------|
| 陽性 | 48+9 | 14 | 5.44 ± 3.02 |
| 陰性 | 6 | 28 | 2.68 ± 2.24 |

旧Ghent 8例、
改訂Ghent 9
例において
FBN1が診断の
決め手となった。

図1

マルファン症候群における表現型

—東大病院マルファン外来—



高頻度に認められる所見:

| | |
|----------|-----|
| 大動脈拡大・解離 | 92% |
| 硬膜拡張 | 65% |
| 手首・親指サイン | 67% |
| 高口蓋 | 47% |
| 皮膚萎縮線条 | 52% |

ほとんど認められなかった所見:

| | |
|----------|----|
| 僧帽弁輪石灰化 | 0% |
| 反復するヘルニア | 5% |

欧米と差を認める症候

| | |
|-----------------------------|--------------|
| 指端長 (arm span) / 身長比 > 1.05 | 23% (欧米 55%) |
| 気胸 | 19% (欧米 7%) |

マルファン症候群患者における妊娠・分娩に関する実態調査研究

研究分担者 兵藤 博信 東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 助教

研究要旨

マルファン症候群は全身的な結合織疾患で、大動脈解離や弁膜症などの心血管イベントが予後に大きな影響をもたらす。マルファン症候群は妊娠・分娩において、イベントのリスクが高まり、慎重な管理が必要となる。すでに日本循環器学会より大動脈瘤と妊娠、分娩に関するガイドラインが出されているが、マルファン症候群では必ずしもこれに該当しない病態が多く存在すると考えられる。このため、マルファン症候群合併妊娠の、妊婦の背景、妊娠分娩管理、および予後の実態を把握し、より個別化された適切な管理方針を追求する。

A. 研究目的

マルファン症候群は全身的な結合織疾患で、特徴のある体型と眼病変および心臓・大血管病変を示す症候群である。常染色体優性遺伝の遺伝性疾患であるが、30%程度は突発性に発症する。中でも心血管病変として、重篤な大動脈解離や僧房弁・大動脈弁膜症を合併することから、自然経過を見た場合の予後に重大な影響をもたらされている。大動脈解離について、Stanford A型解離は、大動脈起始部最大径が50mm以上で解離することが多いが、その中で5%以下の少数例は40mm前後で解離する。また、Stanford B型解離は、大動脈径との関係が不明であり、発症の予測は非常に困難である。

罹患者の平均寿命は30年ほど前までは30歳前後だったが、現在では60歳を超えており罹患者のうちの女性が、妊娠・分娩という人生の中でも大きな、自身の体に起こるイベントを前に不安を抱く、という状況も増えてきているようである。

妊娠・分娩によりマルファン症候群の合併症のリスクは高まると考えられている。妊娠による心血管の変化として、ホルモンの影響によると考えられる大動脈壁中膜の構造の変化がみられ、その結果動脈壁のコンプライアン

スが上昇し大動脈壁は極めて脆弱となる。これに加えて、循環血漿量の増大や疼痛刺激、努責が加わることが、解離や大動脈破裂の原因になり、妊娠中から分娩時、産褥に大動脈解離、大動脈瘤破裂の報告がある。この他に、弁膜症は（大動脈弁および僧帽弁閉鎖不全症）循環血漿量の増大とあいまって心不全の原因になり、母子ともに危険な状態になる可能性もある。

大動脈瘤の初期病変や心血管病変のない場合は、正常分娩が比較的安全に行われている。妊娠・分娩をより安全に行うためには、妊娠前に心臓ならびに全身の血管の検査を行い、外科治療の適応のある心疾患、大動脈疾患は妊娠前に手術を受けるよう指導し、術後回復してから再検討を行う。妊娠前に大動脈起始部最大径が44mm以上の場合は、妊娠すべきでない。妊娠した場合には最大径の変化のモニターが必須である。急速な瘤径の拡大を認めた場合は、母体の安全のため妊娠の終了を検討すべきである。分娩は、最大径が40mm未満の例では解離の発生は少なく、通常の経膈分娩が可能である。しかし、解離や大動脈瘤破裂が経過中に発症する可能性はある。

マルファン症候群の表現型は非常に多岐にわたり、必ずしも既知の表現型に該当しない病

態が多く存在すると考えられる。そこで、マルファン症候群合併妊娠の、妊婦の背景、妊娠分娩管理、および予後の実態を把握し、将来的にそれぞれの症例にもっとも安全で適切な管理を追究することを目的とした。

B. 研究方法

2006年から2010年までの5年間のマルファン症候群合併妊娠症例について、全国の産婦人科・内科・外科を標榜する病院に郵送でアンケート調査を行った。調査内容は、マルファン症候群合併妊娠の症例があったか、ない場合でも実際にあったとしたら自院で管理するか、である。また、実際に症例があった施設に対しては、改めて各症例の詳細を調査した。その際、個人情報保護に配慮し、対象症例が特定できないよう、氏名、分娩年月日などは問い合わせなかった。

妊娠中に解離を起こした症例と起こさなかった症例で、患者背景、病変の有無・程度、妊娠分娩経過などを比較し、離散データについては Fisher の直接検定、連続データについては t 検定を用い、両者の統計学的有意差を検討した。また、さらに、大動脈径や既往の心血管イベント、突然死の家族歴などについて症例を分類し、解離の起こり方を Fisher の直接検定で検討した。

C. 研究結果

1064 病院へアンケート調査を依頼し、610 病院より回答が得られた。610 病院のうち、実際の症例の有無にかかわらず自院で管理すると回答した病院は 168 病院であった。調査期間にマルファン症候群合併妊娠(「疑い」や「可能性」を含む)を取り扱ったのは 40 病院であった。この 40 病院に二次調査を行ったところ 32 病院より回答が得られた。この回答の中でマルファン症候群と診断がついていた 48 症

例 56 妊娠について解析・検討を行った。

48 症例のうち 2 例で、妊娠前に、既往の解離 (Stanford A 1 例、Stanford B 1 例) が有り、また、解離や大動脈拡張のため、9 例が大動脈基部置換手術を受けていた。

56 妊娠のうち 5 妊娠で妊娠中絶が行われた。うち 4 妊娠は疾患を理由 (実際の病状が妊娠継続に不適か否かにかかわらず) としたものであった。3 妊娠は初期流産に終わり、後期流産・死産はなく、48 妊娠が生産児の分娩に至った。

56 妊娠のうち 11 例で妊娠・分娩・産褥期の解離を起こしていた。解離時期は、妊娠初期 1 例、中期 1 例、後期 3 例、分娩時 2 例、産褥 4 例であった。解離部位は Stanford A が 2 例 (34 週、分娩時)、Stanford B が 9 例であった。初期の例は前述の妊娠中絶としたうちの 1 例である。その中でも 2 例の死亡例 (34 週、産褥 5 日) があった。

分娩まで至った 48 例で考えると、妊娠中に解離を起こした 10 例と解離を起こさなかった 38 例とでまず、背景因子、心血管病変の要素、妊娠・分娩経過などについて比較した。

表 1 のとおり、年齢や身長・BMI には明らかな差は見られなかった。突然死の家族歴は、非解離例に多く見られたものの統計学的には差は見られなかった。また、既往の心血管イベントとして大動脈解離の既往、弁膜症、また、大動脈基部置換手術を受けていることも基部拡張があったと捉え、これらいずれかのイベントについて比較したが、差は見られなかった。Stanford A 型大動脈解離のリスク因子である大動脈基部の拡張について、基部の径を比較したが、有意差はなく、置換手術を行っていないものに限定しても同様であった。また、表 2 のとおり、初産・経産別、分娩週数、分娩様式、切迫早産について差は見られず、 β 遮断薬の服用や大動脈径の増大につい

ても差は見られなかった。

表 1. 妊娠中に解離を起こした例と起こさなかった例との患者背景の比較（無回答有り）

| | 解離 (N=10) | 非解離 (N=38) |
|-------------------------|--------------|---------------|
| 年齢(歳) | 33.3±4.7 | 32.0±4.8 |
| 身長(cm) | 174.8±7.4 | 169.4±8.1 |
| BMI(kg/m ²) | 20.4±3.4 | 18.2±1.8 |
| 突然死の家族歴 | 1 | 7 |
| 心血管イベント | 3 | 10 |
| 大動脈解離の既往 | 1 | 0 |
| 弁膜症 | 1 | 6 |
| 大動脈基部置換術 | 2 | 8 |
| 大動脈基部径(mm) | 35.3±6.4 | 36.5±5.9 |
| (除：置換術後) | 37.2±6.7 | 37.3±5.9 |

表 2. 妊娠中に解離を起こした例と起こさなかった例との妊娠経過の比較（無回答有り）

| | 解離 (N=10) | 非解離 (N=38) |
|------------|--------------|---------------|
| 初産／経産 | 5/3 | 23/7 |
| 分娩週数(週) | 36.9±1.7 | 35.9±3.6 |
| 経膣／帝切 | 4/6 | 15/20 |
| 切迫早産 | 1 | 11 |
| β遮断薬使用 | 3 | 6 |
| 大動脈径増大(mm) | 0.6±1.1 | 0.9±2.3 |

次に、妊娠初期の状態により解離を予測できるかという観点で、リスク因子により分類を行い、解離の発生頻度の差を検討した。一部は表 1・2 と重複するが、いずれにせよ、さまざまなリスク因子ごとにみても、解離の頻度が有意に高くなるものは見出せなかった。

表 3. 妊娠時のリスク因子別に見た解離の発

生頻度（無回答有り）

| 突然死の家族歴 | 解離 | 非解離 |
|------------------|----|-----|
| あり | 1 | 7 |
| なし | 9 | 27 |
| 大動脈(Valsalva 洞)径 | 解離 | 非解離 |
| ≥40mm | 3 | 14 |
| <40mm | 2 | 13 |
| 基部置換 | 解離 | 非解離 |
| 手術既往あり | 2 | 8 |
| 手術なし | 5 | 28 |
| 大動脈径増大 | 解離 | 非解離 |
| >1mm | 2 | 9 |
| ≤1mm | 4 | 12 |
| β遮断薬 | 解離 | 非解離 |
| 内服あり | 3 | 7 |
| 内服なし | 6 | 27 |
| 分娩既往 | 解離 | 非解離 |
| 初産 | 5 | 23 |
| 経産 | 3 | 7 |
| 分娩様式 | 解離 | 非解離 |
| 経膣 | 4 | 15 |
| 帝切 | 6 | 20 |

D. 考察

今回行った調査は郵送によるアンケート調査で、各病院のご好意による回答をもとにしてている。また、マルファン症候群による妊娠に関連した心血管イベントは非常に印象的であり、そういったケースほど回答が得られやすい事が考えられる。したがって、今回の調査によって推測されるマルファン症候群合併妊娠のリスクは、実際よりも高い可能性がある事を前提に考察すべきである。

重大な代表的な心血管イベントである大動脈解離は、今回調査した妊娠例の中の 2 割近くに見られ、また、その中でも 2 例の死亡例が