

201128103B

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22～23年度 総合研究報告書

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22～23年度 総合研究報告書

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. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	27
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	29

## 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

### 総合研究報告書

#### 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 455 名、うち 442 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 28.8 (3-81) 歳、女性が 209 名 (47.3%) であった。成人例では Ghent 基準陽性は 131 症例 (40.7%) であり、バルサルバ洞拡大が 88.9%、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 23.2%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(26.7%)、萎縮皮膚線状(52.1%)、硬膜拡張(64.9%)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105例中57例と54%に認められ、特に Ghent 陽性例では78%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 **92%**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  $\beta$  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  $\beta$  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 $\beta$ 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 $\beta$ 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。Marfan外来に通院中の小児患者26人のうちARBを内服している治療群13人と診断確定後も内服治療を導入していない無治療群13人に分け、Valsalva径の経時的変化を後方視的に検討した。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。

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した。

(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。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45名(平均年齢35.0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35名(平均年齢32.5歳)が対象である。通常循環器診察、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

1. 2005年4月から2012年4月までに当院マルファン専門外来を受診したのは455例であった。その内、Ghent基準に基づい

て評価した 442 症例につき検討した。成人患者数は 322 名であり、平均年齢は  $34.1 \pm 11.1$  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 40.7%に当たる 131 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 92.4%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ものは 23.2%と低かった。骨の基準のうち手首親指徴候、偏平足、高口蓋が高頻度であった。また、肺尖ブレブ (26.7%)、萎縮皮膚線状 (52.1%)、硬膜拡張 (64.9%) も Ghent 陽性例において比較的多く認められた。診断基準の一つである「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 23.4%であり、海外のデータの 55%と比べて低値であった。Ghent 基準陽性例では平均 1.017、Ghent 基準陰性例では平均 1.012 であり ( $P=0.28$ )、マルファン症例において高値である傾向はあるものの、差は決して大きくないことも判明した。また、Ghent 陽性例で手首徴候陽性 62.6%、親指徴候陽性 41.4%であり、Ghent 陰性例ではそれぞれ 36.4%、18.8%であった。新 Ghent 基準では両方陽性の場合の配点を多くしているが、これに該当するのは Ghent 陽性で 40.4%、陰性で 16.5%であった。マルファンの症例においても陽性率が半分程度に留まる一方で、非マルファン症例においても少なからず認められる所見であった。これらの症例の中には Loeys-Deitz 症候群やその他の結合組織疾患の症例が含まれている可能性もあり、今後の検討を要する。

日本人のマルファン症候群においては、心血管系や眼、硬膜の所見が多い反面、典型的なマルファン体型でない症例も多数含まれていた。骨の表現型と、大動脈の拡大や解離形成には明らかな相関は認められなかった。

2. 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 92.4%と良好であった。従来の Ghent 基準では陽性であったが改訂 Ghent では陰性になったものの多くは、心血管の表現型を有していないマルファン様体型の症例や Ectopina Lentis syndrome, MASS 表現型に分類されるものと思われる。その一方で、心血管系の異常を有するが表現型が揃わないため診断に至らなかった 11 症例が、改訂 Ghent では診断に達することができていた。先述の通り日本人のマルファン症候群においては骨の大基準を満たす症例は多くなく、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)。

3. 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。変異の種類割合はこれまでの欧米の報告と同様であった。79症例において改訂Ghent基準が十分に評価されており、73症例が基準陽性であった。残り6症例は、マルファン血縁者であるが、臨床的には表現型が不十分なケースであった。遺伝子型と表現型の対比を示す(図1)。①スプライス変異、ノンセンス変異、フレームシフト変異などのpremature termination codon(PTC)を形成する変異においては、全身スコアがミスセンス変異に比べて有意に大きい、②システイン残基に関わるミスセンス変異(特に元来システインであるものが別なアミノ酸に変異するもの)では水晶体亜脱臼を合併する傾向にある、③バルサルバの拡大はPTC>システイン残基に関わるミスセンス変異(特に元来システインであるものが別なアミノ酸に変異するもの)>その他のミスセンス変異の順に多い。

4. FBN1変異が検出された症例のうち、新旧Ghent基準が十分に評価されていたのは63症例であった。先述の通り6症例は新旧Ghent基準ともに陰性であった。57例中、旧Ghent基準では8例、新Ghent基準では9例においてFBN1変異が診断の決め手となった。その一方、FBN1遺伝子変異を認めなかった42例のうち、従来のGhent基準では16例、改訂Ghent基準では14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)。これらの症例に関しては、TGFβ

R1/2の変異が原因であることや、その他の類縁疾患が混在していることが予想され、さらなる解析を加えている。

5. 24例の検討では脈波伝播速度は $7.7 \pm 0.8$  vs  $6.5 \pm 0.9$ 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. マルファン症候群患者における妊娠分娩の実態調査

2006年~2010年の5年間を対象として全国1064病院に対し郵送でのアンケート調査を行ったところ、610病院より回答があった。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 2 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 3 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 2. 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 <sup>2</sup> )	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 3. 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
経膈/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(表4)。一部は表2・3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4. 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

		離
経産	4	15
帝王切	6	20

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TGFβ1濃度はマルファン症候群患者全体1.50±0.41ng/mlであるのに対し、健常者では1.20±0.28ng/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±0.41ng/mlとマルファン薬物治療群(10名)1.41±0.42ng/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。歯垢内Aa菌陽性率はマルファン症候群患者で8.9%であったのに対し、非マルファン症候群患者では2.9%であった。その他の菌においては両群で有意差を認めなかった。

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、今後、集計することで手術時期の検討に有用な示唆を与えてくれるであろう。

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  
当院において大動脈の経時的変化をフォローしえた成人症例は 80 例であった。このうち、21 例は初診時の時点で基部大動脈置換術の適応であった (平均バルサルバ洞径 57.6±14.8 mm, Z score 12.1±7.1)。自己弁温存術が 13 例に施行されている。残り、59 例は無投薬あるいは投薬で経過観察されている。平均観察期間は 34.0±20.2 月であった。バルサルバ洞は初診時には 40.1±3.7mm (Z score 3.59±1.34) であり、平均 0.053±0.103 mm/月で拡大した。無投

薬で経過したのは 21 例あり、残りの 38 例にはフォロー開始時あるいは経過中に β 遮断薬あるいはアンジオテンシン受容体阻害剤 (ARB)、あるいは両方の投与が行われた。瘤径拡大のため 8 例に経過中に基部置換術が施行された (7 例が自己弁温存)。フォローアップ期間中に新規に β 遮断薬を開始された 7 例では、内服に伴いバルサルバ洞径の拡大速度が 0.16 mm/月から 0.00 mm/月へ有意に低下した (P<0.05)。新規に ARB が開始された 10 例では投与量が比較的 low用量 (losartan 0.40 ± 0.13 mg/kg/day) であったこともあり投与前 0.12 mm/月、投与後 0.15 mm/月と大動脈径進展抑制効果ははっきりしなかった。

一方、小児例の検討では初診時年齢は 8.98±3.25 歳 (治療群 11.0±1.93 歳 vs 無治療群 6.96±3.09 歳)、平均通院期間は 38.8 ヶ月 (治療群 45.8 ヶ月 vs 無治療群 31.7 ヶ月) であった。初診時 Valsalva 径は治療群で 30.7±4.5mm (Z value 3.65±2.39)、無治療群で 24.0±4.4 mm (z-value 2.54±1.65) であった。治療群において 12.7±2.6 歳時に ARB 内服が開始され、平均内服期間は 25.2 ヶ月であった。12 ヶ月以上の内服をしている患者は 11 名で、うち 1 名は 35 ヶ月目に大動脈弁置換術を受けた。治療群の ARB 内服開始時の Valsalva 径は 33.6±4.67mm (z-value 4.85±2.28) で、平均拡大速度は治療前+0.24±0.20mm /月に対し治療後+0.02±0.15mm /月、z-value の低下傾向を認めた (治療前+0.103±0.10 /月 vs 治療後 -0.030±0.08 /月, p=0.03)。無治療群の Valsalva 径平均拡大速度は +0.11±0.07mm /月と治療群に比べ拡大傾

向をみとめた (z-value;  $+0.027 \pm 0.037$ /月,  $p=0.04$ )。

初診時に手術適応とされた症例の全身スコアは  $5.60 \pm 2.52$ , 経過観察の方針となった症例は  $5.22 \pm 3.05$  ( $P=0.6$ ) と手術群で高い傾向があるものの有意ではなかった。経過中の大動脈拡大進展速度に関しても、進展速度が速い群において全身スコアが高い傾向にあるものの、有意ではなかった。今回の検討では、拡張期血圧が大動脈拡大進展速度と相関しており、マルファン症候群では若年の血圧があまり高くない層においても積極的な降圧治療が望ましいものと考えられた。

#### 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の原因遺伝子の 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 8 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り、更なる検討を加えている。

##### 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が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  $\beta$  遮断薬が投与されていることが多い。また近年は TGF  $\beta$  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。ただし、投与のタイミングや用量設定、治療上のターゲットとする指標など引き続き検討が必要である。一方、小児 Marfan 症候群患者において、体格補正した Valsalva 径が、無治療期間に増加を認めたが、ARB 投与後に低下傾向を認めた。ARB の効果は特に成長期に明らかなのかも知れず、より多数例の検討により、この治療法の妥当性を検証して行きたい。

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  $\beta$  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  $\beta$  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) マルファン症候群患者の妊娠・分娩に関する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例の死亡例があった。

解離を起こした時期は最も早い時期が妊娠12週であったが、大半は妊娠末期から分娩産褥期であり、妊娠の進行とともに解離のリスクが高まることが示唆された。中でも、産褥期（当日から5日目）に4例起こしており、分娩終了後は妊娠中と同様か、むしろリスクとしては大きい可能性がある。

解離部位はStanford A型が2例、B型が9例であった。B型が多いことは、妊娠時の特徴であるというよりは、Valsalva 洞の拡張が見られる場合妊娠することのリスクが大きいとされ、妊娠中絶を勧められることも関係していると考えられる。

一方、大動脈解離を起こさなかった例では、僧房弁・大動脈弁異常の増悪などはみられていない。したがって、大動脈解離を起こした例と起こさなかった例の差を見出すことが、より良い管理を目指すことにつながると考えたが、患者背景、妊娠経過、産科異常、既往の心血管イベント、大動脈径、大動脈径の増大など、あらゆる要素を比較したときに、有意差は見出せなかった。

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かかわらず実に30%に達した。早急な対策を講ずるためガイドラインを見直す必要がある。

## 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,* in press.

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*, in press.
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 2011;75: 1004-1005.
  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 2011;28: 894-897.
  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 Loey-Dietz syndrome. *Cardiol Young*. 2011;21:1-4.
30. 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.
  31. Hirata Y, Nagata D, Suzuki E, Nishimatsu H, Suzuki J, Nagai R: Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *Int Heart J*. 2010;51:1-6.
  32. 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)
  33. Nagata D, Hirata Y: The role of AMP-activated protein kinase in the cardiovascular system. *Hypertens Res*. 2010;33:22-28.
  34. Takahashi M, Suzuki E, Oba S, Nishimatsu H, Kimura K, Nagano T, Nagai R, Hirata Y: Adipose tissue-derived stem cells inhibit neointimal formation in a paracrine fashion in rat femoral artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298:H415-H423.
  35. Iwata H, Sata M, Hirata Y, Fujita H, Morita T, Ando J, Sawaki D, 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*. 2010;96:748-55.
  36. Hirata Y: Significance of B-type natriuretic peptide measurement in patients with chronic kidney disease. *Circ J*. 2010;74:632-3.
  37. 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*. 2010;12:1704-7.
  38. 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* 2010;30:1315-24.
  39. Suzuki JI, Aoyama N, Ogawa M, Hirata Y, Izumi Y, Nagai R, Isobe M. Periodontitis and cardiovascular diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14:1023-7.
  40. 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.* 2010;30:2128-35.
41. 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* 2010;132:15846-8.
  42. 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.
  43. Hosoyamada M, Takiue Y, Morisaki H, Cheng J, Ikawa M, Okabe M, Morisaki T, Ichida K, Hosoya T, Shibasaki T. Establishment and analysis of SLC22A12 (URAT1) knockout mouse. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2010;29:314-20.
  44. Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Tsutsumi Y, Akutsu K, Naito H, Sugimura K. High prevalence of vertebral artery tortuosity of Loeys-Dietz syndrome in comparison with Marfan syndrome. *Jpn J Radiol.* 2010;28:273-7.
  45. Akutsu K, Morisaki H, Okajima T, Yoshimuta T, Tsutsumi Y, Takeshita S, Nonogi H, Ogino H, Higashi M, Morisaki T. Genetic analysis of young adult patients with aortic disease not fulfilling the diagnostic criteria for Marfan syndrome. *Circ J.* 2010;74:990-7.
  46. Harada K, Miyamoto Y, Morisaki H, Ohta N, Yamanaka I, Kokubo Y, Makino H, Harada-Shiba M, Okayama A, Tomoike H, Okamura T, Saito Y, Yoshimasa Y, Morisaki T. A novel Thr56Met mutation of the autosomal recessive hypercholesterolemia gene associated with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:131-40.
  47. Muramatsu Y, Kosho T, Magota M, Yokotsuka T, Ito M, Yasuda A, Kito O, Suzuki C, Nagata Y, Kawai S, Ikoma M, Hatano T, Nakayama M, Kawamura R, Wakui K, Morisaki H, Morisaki T, Fukushima Y. Progressive aortic root and pulmonary artery aneurysms in a neonate with Loeys-Dietz syndrome type 1B. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:417-21.
  48. 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.
49. 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.
  50. 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.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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.
  54. 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.
  55. 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.
  56. 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.
  57. 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
58. 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.
59. Nagata D, Hirata Y. The role of AMP-activated protein kinase in the cardiovascular system. *Hypertens Res.* 33: 22-8, 2010.
60. Oishi Y, Manabe I, Imai Y, Hara K, Horikoshi M, Fujiu K, Tanaka T, Aizawa T, Kadowaki T, Nagai R. Regulatory polymorphism in transcription factor KLF5 at the MEF2 element alters the response to angiotensin II and is associated with human hypertension. *FASEB J.* 24:1780-1788, 2010.
61. Lopez G, Shuzo M, Ushida H, Hidaka K, Yanagimoto S, Imai Y, Kosaka A, Delaunay JJ, Yamada I. Continuous blood pressure monitoring in daily life. *J Advanc Mech Design System Manufacture.* 4: 179-186, 2010.
62. Ogawa N, Imai Y, Morita H, Nagai R. Genome-wide association study of coronary artery disease. *Int J Hypertens.* 35: E1571-6. 2010.
63. Takeshita K, Maruyama T, Nakao Y, Ono T, Taniguchi Y, Chikuda H, Shoda N, Oshima Y, Higashikawa A, Nakamura K. Aorta movement in patients with scoliosis after posterior surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 35:E1571-6, 2010.
64. Takeshita K, Maruyama T, Ono T, Ogihara S, Chikuda H, Shoda N, Nakao Y, Matsudaira K, Seichi A, Nakamura K. New parameters to represent the position of the aorta relative to the spine for pedicle screw placement. *Eur Spine J.* 19:815-20, 2010.
65. 師田哲郎, 小野稔: Marfan 症候群における治療 Update. *Heart View* 14: 1042-1045, 2010
66. 師田哲郎: 日常診療に使えるガイドライン特集: 大動脈瘤. *総合臨床* 59 増刊号, 960-965, 2010.
67. 縄田寛, 師田哲郎, 高本眞一: 特集 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン. *Vascular Lab* 7:152-159, 2010
68. 縄田寛、高本眞一: 診断と治療最新の進歩心筋症・弁膜症 AAE に対する自己弁温存大動脈基部置換手術の現状(長期成績を含めて)。 *Annual Review 循環器* 2010 山口徹、高本眞一、小室一成、佐地勉 編集中外医学社 p.204-208, 2010
69. 永井良三、山下尋史、絹川弘一郎、安喰恒輔、八尾厚史、宇野漢成、竹中克、鈴木順一、平田恭信: 臨床医学の展望 2010 循環器病学。 *日本医事新報* 2010;4478:34-45