

201128203A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

家族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行
予防・治療を目的としたレジストリー構築に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 亨

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

家族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行
予防・治療を目的としたレジストリー構築に関する
研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 亨

平成24（2012）年5月

目 次

I. 総括研究報告

家族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした レジストリー構築に関するに関する研究 -----	1
鈴木 亨	
(資料) 日本成人心血管外科手術症例データベース (JACVSD) を活用した 大動脈症例レジストリー構築への道筋	

II. 分担研究報告

結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・解離 に対する外科治療成績の検討 -----	10
澤城 大悟	
(資料) 結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・解離に対する 外科治療成績の検討 (JCVSD 2008・2009年度成績)	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	21
IV. 研究班名簿 -----	22
V. 研究成果刊行物別刷 -----	23

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

家族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした
レジストリー構築に関する研究

研究代表者 鈴木 亨 東京大学大学院医学系研究科ユビキタス予防医学講座准教授

研究要旨

大動脈瘤・大動脈解離は発症すれば極めて死亡率が高く、またその死亡者数は増加傾向にあるにもかかわらずあまり注目されていない。結合織異常のマルファン症候群は大動脈瘤・解離を合併する代表的な疾患であるが、同疾患については遺伝的背景の解析が進んでいるものの非マルファン症候群症例における大動脈瘤・解離についてはその遺伝子異常、発症病態等についてほとんど情報が得られていないのが現実である。

これら大動脈解離・大動脈瘤の中には遺伝的要素の強い家族集積性を認める大動脈瘤・大動脈解離の症例・家系があり、発症メカニズムのモデルとしてその遺伝子異常の解析や遺伝・発症形態の解析は多くの情報をもたらすことが予想される。しかしながら日本におけるそれら症例・家系についての解析は少数の限られた症例報告が多く遺伝形態の本態や治療に対する反応、予後についての情報は得られ難い状況となっている。また大動脈疾患による死亡率は8.5人/10万人程度であり各医療施設単体での年間集積症例数はそれ程多くはなく、本症候群の本態の把握には症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行うための共通基盤の整備が必須と考えられる。

既に国際的にはInternational Registry of Aortic Dissection (IRAD)やNIHがスポンサーの遺伝性胸部大動脈疾患のバイオリソースならびにレジストリー研究 (GenTAC) 等が活動を始めており、大動脈解離症例や遺伝性胸部大動脈瘤症例の遺伝要素の追跡・解析をレジストリー登録の形で進めることにより疫学・治療効果・予後等についての非常に有用な知見が集積され始めている。

本邦においては現在までに個々の医療機関による限られた症例の解析はあるものの同一の診断基準や追跡様式、継続的な解析をおこなう大規模共同研究は例がなく、本研究においては、まず第1歩として大動脈瘤・大動脈解離の共通基盤を基にしたレジストリー構築を目標とした。具体的には大動脈瘤・大動脈解離について外科症例データベース (JACVSD) を基にした本邦独自のレジストリー構築・事務局の平成23年度内設置を目標とした。データベース機構や関連病院との調整・連携の上、結合織疾患合併大動脈手術症例の抽出・解析として本邦初の継続的症例基盤をもとにしたレジストリー構築を成すに至った。

本研究はフィージビリティ研究であり、今後、引き続いて平成24年度厚生労働科学研究費研究事業として継続される予定となっている。将来的には日本における大動脈瘤・大動脈解離のレジストリーとして発展させ本疾患の生命的危険に至る前での早期発見、効果的な外科的また薬物治療の選択・開発、効果的な経過観察の方法の抽出またサロゲートマーカー等の評価等に継げる事を最終的な目標としている。

研究分担者

澤城大悟 東京大学医学部附属病院循環器内科
特任助教

1995年の5人に比して強い増加傾向が認められている。マルファン症候群についてはFibrillin-1遺伝異常が判明しており解析や患者ネットワークの構築が進んでいるものの、非マルファン症候群による大動脈瘤・解離についてはその遺伝子異常、発症病態等についてほとんど情報が得られていないのが現実である。これら大動脈解離・大動

A. 研究目的

2004年人口動態統計によると大動脈瘤・大動脈解離による死亡は8.5人/人口10万人と

脈瘤の中には遺伝的要素の強い家族集積性を認める大動脈瘤・大動脈解離の症例・家系があり、Coadyらの報告によれば非Marfan症候群の胸部大動脈瘤/解離症例の実に19%が第1親等に同様の瘤/解離の発症が認められまたMarfan症候群やその他の瘤に比し瘤径の拡張速度が著しく早いとされている。しかしながら日本におけるこれら家族集積性を有する大動脈瘤/解離例・家系についての解析は少数の限られた症例報告が多く遺伝形態の本態や治療に対する反応、予後についての情報は得られ難い状況となっている。澤城らの報告にある様に濃厚な家族歴が存在するもののその情報が生かされず、若年での瘤破裂として発症を認めることもあり孤発例として捉えられた症例から家族性の瘤/解離例を拾い上げる事が同様の悲劇を次世代で繰り返さない為にも必要と考えられる。一方で大動脈疾患による死亡は各医療施設単体での年間集積症例数はそれ程多くはなく、本症候群の本態の把握には症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行う為の共通基盤の整備が必須と考えられる。国際的にはInternational Registry of Aortic Dissection(IRAD)やGenTAC等が活動を始めており、大動脈解離症例や遺伝性胸部大動脈瘤症例の遺伝要素の追跡・解析をレジストリー登録の形で進める事により疫学・治療効果・予後等についての非常に有用な知見が集積され有用な参考例と考えられる。現在までに個々の医療機関による限られた症例の解析はあるものの同一の診断基準や追跡様式、継続的な解析をおこなう大規模共同研究は例がなく本研究においてはまず第1歩として平成23年度内の大動脈瘤・大動脈解離について外科症例データベース(JACVSD)等を基にした本邦独自のレジストリー構築・事務局設置を目標とした。

B 研究方法

本研究では家族性大動脈瘤例を中心に大動脈解離・大動脈瘤のレジストリーの立ち上げを既存のデータベースの活用を図りつつ行う方針としている。また臨床・治療情報のみならず血液や手術サンプルを用いたバイオマーカーの発見・開発、遺伝子登録・解析からの病因メカニズムに繋がるレジス

トリー、データベースの構築も目標としていく方針としている。まず研究代表者・研究分担者を中心とした事務局が研究協力者と協議の上、既存の外科症例データベース(日本成人心臓血管外科手術データベース: JACVSD等)より、大動脈瘤・大動脈解離症例の登録をおこない日本における大動脈瘤・解離の独自レジストリー構築を開始する方針とした。

第一段階として関東圏に存在する大動脈解離ネットワークに参加施設に在籍する医師を中心に、各施設での本研究参加可能性の確認を行う方針とした。この過程には倫理審査等解決すべき問題の討議・処理過程も含むと想定した。実際のレジストリーの登録内容・観察方法としては国際大動脈解離レジストリー: IRADを参考とした。具体的には事務局にて当該症例の疫学的因子、発症の容態・経過、臨床病像の特徴、各施設でとられる治療法、その予後としての結果をレジストリーに記録し、解析を開始する。症例は地理・人種の情報から臨床・診断情報まで網羅的に登録され、症例識別・発症年月日時刻・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法や心電図・胸部X線像・各種画像所見(CT・経食経胸壁心エコー・MRI・大動脈造影)まで多岐に渡る項目を登録する方針とし、症例登録用ホームページの設立、on-lineでのweb登録も考慮する。症例は退院後5年間に渡り年次ごとに追跡され臨床的・画像的項目また死亡等につき記録される。叙述的観察研究だけでなくレジストリー構築後は診断・治療における新たな突破口の考案も各ワーキンググループを設置する事により推し進める。急性・慢性期のバイオマーカーやステントグラフトに最も適した病型の抽出等、診断や最も効果のある外科・内科的治療の提案、慢性期経過観察の方法の提案等もその活動に含まれる。また置換手術例摘出大動脈や血液サンプル等バイオリソースからの遺伝子、蛋白、組織等の取扱いについては遺伝的胸部大動脈瘤及び心血管病態についてのナショナルレジストリー(GenTAC)を主に参考としFibrillin-1やCOL3A等大動脈解離・瘤の既知の原因遺伝子やTGFbeta受容体やACTA2, MYH11等新規の原因可能性遺伝子を含めた解析

を予定としていく。
 第二段階としてはこのレジストリーへの登録をJACVSDのみならず大動脈解離・大動脈瘤症例全体に適用可能な体制整備を模索し日本独自のレジストリー構築を行い、A型血栓閉塞解離の保存的治療予後等、日本独自の検討結果を逆にIRAD等国際社会へ発信し得ることを目標としている。

(倫理面での配慮)

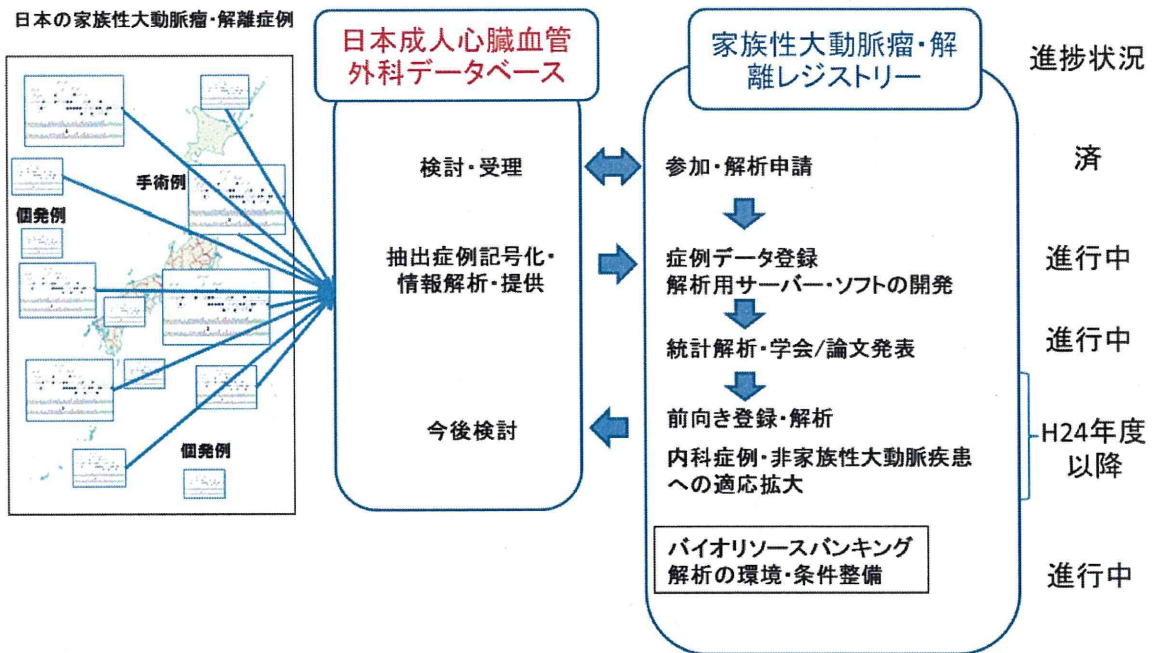
- ・試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。
- ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成16年文部科学省・厚生労働

省告示第2号）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守する。

- ・患者個人情報・臨床情報は東京大学医学部附属病院において施錠可能な保管庫内・パスワード保護されたコンピューター内に厳重に保管され、第3者がアクセスすることは出来ない。個人名はコード番号に変換される。また学会等で個人情報は発表されないが研究成果含め外部に漏洩の無いよう最大限の注意を払う。

C. 研究結果 2011年4月から6月にかけて集中的に研究協力者：東大病院心臓血管外科本村昇講師とまず協議を重ね（添付資料参照）、家族性大動脈瘤・解離症例の抽出・登録データベースの最も効果的かつ継続可能な構築方法に関して研究班含め討議を行った。全国456施設を網羅する大規模データベースであり、また心臓血管外科症例が2011年度までに約16万件集積されている点等、日本成人心臓血管外科学会データベース（JACVSD）からの家族性大動脈瘤・解離症例を抽出し、レジストリーとして登録を開始することがやはり妥当と判断された。

**家族性大動脈瘤・解離症例のDB登録へのscheme
 外科症例Databaseの活用**



同一施設からのJACVSDへの研究協力依頼は2件までに制限されており、本村講師を通じ、三井記念病院心臓血管外科宮入剛部長・高本眞一病院長の協力を仰ぐ形でJACVSDへのデータ利用申請を行った。2011年9月に日本心臓血管外科手術データベース機構（JSVSD）に申請を行い、2011年10月の第64回日本胸部外科学会定期学術会議JACVSDデータベース施設会議において認可されるに至った。具体的には、年齢・性別・家族歴・併存疾患・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法やCT所見、および術後合併症の発症状況・生命予後を主に抽出しレジストリーとして症例登録を開始した。また今年度は、解析対象を2004年1月1日より2010年12月31日までとするレトロスペクティブな解析とし、平成24年以降は前向き検討、非家族性大動脈疾患の登録を予定する方針とした。結合織疾患（遺伝素因）を有する大動脈瘤・解離症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行う為のレジストリー構築に先立ち、対象疾患群の最も侵襲的治療としての外科治療成績を分析し、また本疾患群が大動脈手術のリスク要因となり得るかを検討対象課題として設定した。

また、2011年8月から2012年1月にかけて、個人情報管理の徹底の上、抽出記号化記録のストレージ・解析モジュール・ソフトの開発を外部医療システム開発・運用の専門グループと相談・委託の上、開発・調整を行った。これにより2012年1月頃よりJACVSD登録症例よりの結合織疾患を合併した（Marfan症候群等家族性大動脈症候群もふくまれる）手術症例についての解析が以下の項目に沿って可能な状態となった。すなわち、

- ・大動脈瘤・解離の種類、数
- ・瘤の位置（中枢・抹消）
- ・瘤の近位端からの距離（左総頸動脈まで、左鎖骨下動脈まで、腹腔動脈まで）
- ・中枢の口径、長さ・石灰化の有無、血栓（粥腫）
- ・狭窄・閉塞の有無・部位・程度
- ・エンドリークの有無・部位・種類
- ・画像診断
- ・術直後成績

・退院時成績

についての統計解析データを下にした報告・提言が可能となる。第一の目標である家族性大動脈瘤・解離症例の抽出・登録データベースの効果的かつ継続可能な構築が成功裏になされたと判断される。

また、バイオリソースレジストリーとしての症例登録も平行して行う方針としており、東京大学医学部附属病院心臓血管外科/循環器内科、他近在関東圏の主要大動脈疾患センターにおいて、血液・遺伝子・手術検体のバンキング・解析に向けて環境整備（検体処理・実験解析環境・ディープフリーザー等貯蔵管理）ならびに倫理委員会申請が現在進行中である。

D. 考察

①学術的・国際的意義

研究要旨・目的にも述べた様に、本邦における家族性大動脈疾患の全貌を解明するレジストリー構築がなされたことは意義が高いと考えられる。全国的外科データベースである日本成人心臓血管外科学会/データベース（JACVSD）の特徴は42都道府県456心臓血管外科施設の手術症例が遺漏なく集積され、全日本を網羅し、極めて信頼性・継続可能性が高い点である。本邦初の全国的共通基盤に基づいた大動脈疾患症例登録基盤が形成された事により、今後拡充により効果的に大動脈疾患全体の一元化された把握・追跡/解析・情報発信を可能にすると考えられる。また日本・アジア独自のデータベースとして既存の国際大動脈解離レジストリー（IRAD）や遺伝的胸部大動脈瘤及び心血管病態についてのナショナルレジストリー（GenTAC）等に発信・相互比較が可能となる。

②社会的意義

虚血性心疾患に次いで2番目に多い循環器疾患による死因である大動脈疾患について、厚生労働行政の基盤となる日本における全体的な疫学統計・実態把握が可能となることが第一の成果と考えられる。

③今後の課題

レトロスペクティブな解析と平行し、平成24年度以降は、まずは遺伝性大動脈疾患について前向き登録・研究を開始する。その中でマルファン症候群や血管型エーラー

ダンロス症候群等、更に細分化が必要な症候性疾患群の分類や、より当該疾患に適した解析の提言の方策を探る。外科症例に比しデータベース等共通基盤が乏しい内科治療症例や剖検例についての統合の具体的方策の検討が必要である。また置換手術例摘出大動脈や血液サンプル等バイオリソースからの遺伝子、蛋白、組織等の取扱いについてはNIH主導のGenTAC研究と同様に行いつつ、新規の原因可能性遺伝子を含めた解析・資源整備を行う必要がある。

E. 結論

日本成人心臓血管外科データベースをもとにした家族性大動脈瘤・解離症例レジストリー構築について現在までの状況をまとめた。本レジストリーは日本における大動脈疾患の基盤データベースに発展可能であり今後の解析成果、また拡充が大いに期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, Cooper JV, Januzzi JL Jr, Braverman AC, Montgomery DG, Fattori R, Pape L, Harris KM, Booher A, Oh J, Peterson M, Ramanath VS, Froehlich JB. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection; (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]). *Am J Cardiol* 109:122-127, 2012

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし。
2. 実用新案登録 特になし。
3. その他 特になし。

H23年度家族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行予 防・治療を目的としたレジストリー構築に関する研究 (厚生科研費:H23-難治-一般-047)

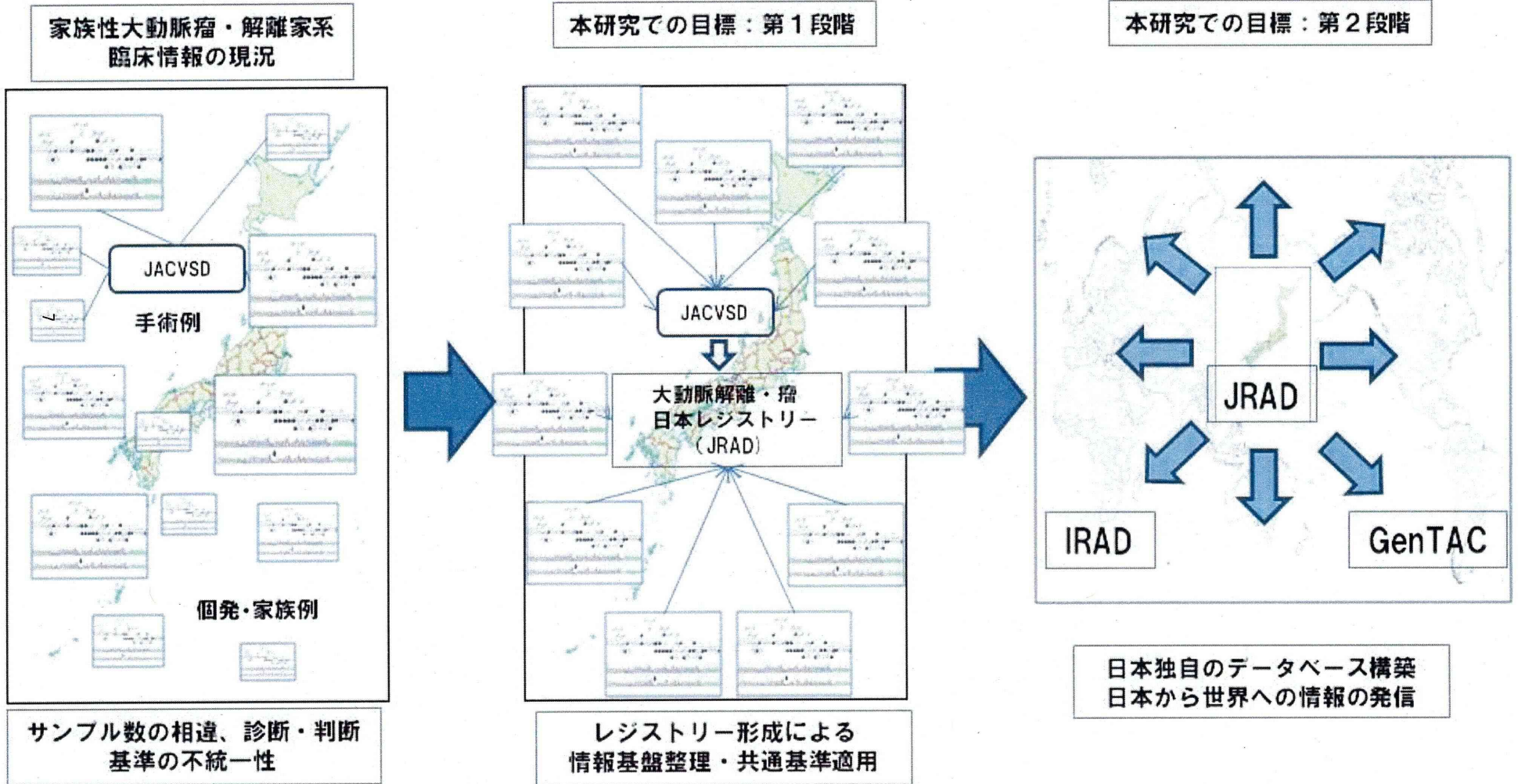
考案に至った背景

- ・大動脈瘤・大動脈解離は発症すれば極めて死亡率が高く、増加傾向。
- ・結合織異常のマルファン症候群は大動脈瘤・解離を合併する代表的な疾患。
- ・非マルファン症候群症例における大動脈瘤・解離については発症病態等についてほとんど情報が得られていない。
- ・遺伝的要素の強い家族集積性を認める大動脈瘤・大動脈解離の症例・家系が存在。
- ・発症メカニズムのモデルとしてその遺伝子異常の解析や遺伝・発症形態の解析は多くの情報をもたらすことが予想される。
- ・大動脈疾患による死亡率は8.5人/10万人程度であり各医療施設単体での年間集積症例数は非常に限られる。
- ・本症候群の本態の把握には症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行う為の共通基盤の整備が必須と考えられる。

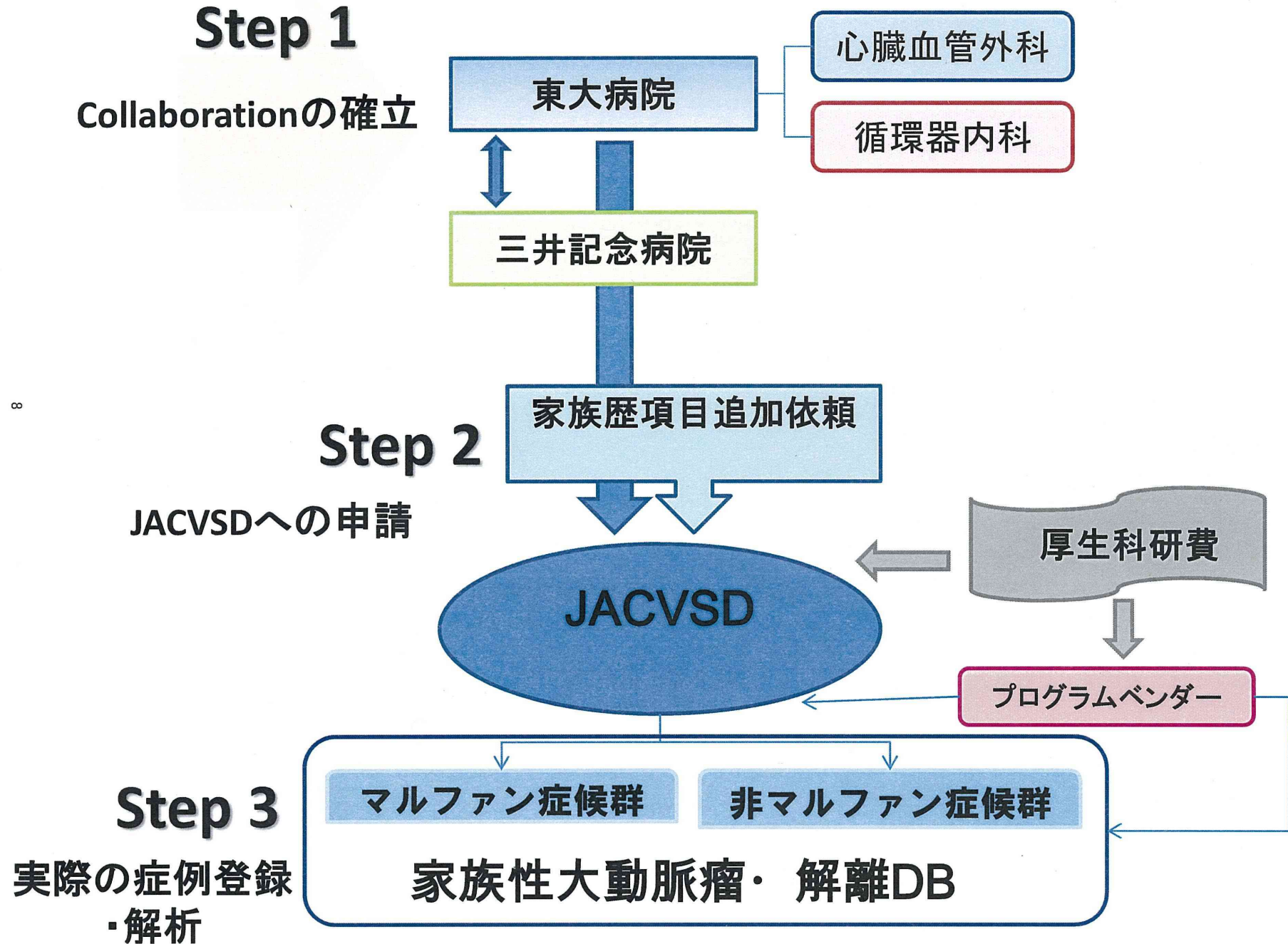


- ・大動脈瘤・大動脈解離の共通基盤を基にしたレジストリー構築を目標
(同一診断基準や追跡様式、継続的解析をおこなう大規模共同研究は例がない)

家族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行予防・治療 を目的としたレジストリー構築に関する研究



家族性大動脈瘤・解離症例登録へのscheme：外科症例Databaseの活用



家族性大動脈瘤・解離症例のDB登録へのscheme: 外科症例Databaseの活用：前向き検討での疾患振り分け案

JACVSD

大動脈（瘤）置換術・整復術

・・上行・弓部・下行・
胸腹部・腹部・腸骨領域、

大動脈（瘤）ステント挿入術

・・胸部・腹部・腸骨領域、

弁置換術

・・大動脈弁・僧帽弁

症例登録時

非マルファン症候群

マルファン症候群

ロイス・
ディーツ症候群

エーラス・ダ
ンロス症候群

他家族性瘤・
解離

登録項目：年齢、性別、発症年齢、合併症、家族歴、治療歴、匿名非結合情報
追跡項目：追加治療、予後

家族性大動脈瘤・解離DB

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした
レジストリー構築に関する研究班
分担研究報告書

結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした
大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の検討

研究分担者 澤城大悟 東京大学大学院医学系研究科循環器内科
研究協力者 本村 昇 東京大学医学部附属病院心臓血管外科

研究要旨

結合織疾患（遺伝素因）を有する大動脈瘤・解離症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行う為のレジストリー構築に先立ち、対象疾患群の最も侵襲的治療としての外科治療成績を分析する。そして、本疾患群が大動脈手術のリスク要因となり得るかを解析・検討した。

マルファン症候群では疾患の特徴上若年症例が多く、また腎機能・大動脈性情等は保たれている傾向であり、非マルファン症候群症例に比して手術死亡は低頻度であった。一方、手術適応となる部位は大動脈根部や胸腹大動脈に渡る等人工心肺使用や大動脈クランプ時間が長時間となる傾向であり、術後合併症の頻度上昇をきたす要因と想定された。

結合織疾患を背景に有する大動脈手術症例に関して、JACVSDよりの後ろ向き抽出例を対象に、主にマルファン症候群・非マルファン症候群の比較を行った。マルファン症候群では疾患の特徴上若年症例が多く、また腎機能・大動脈性情等は保たれている傾向であり、非マルファン症候群症例に比して手術死亡は低頻度であった。一方、手術適応となる部位は大動脈根部や胸腹大動脈に渡る等人工心肺使用や大動脈クランプ時間が長時間となる傾向であり、術後合併症の頻度上昇をきたす要因と想定された。

今回、結合織疾患を有する大動脈手術症例の統一基盤を基にした初の解析が施行し得え、特にマルファン症候群での大動脈手術に関しての特徴が明らかになりつつある。今後は結合織疾患のみならず一般大動脈手術症例との比較や、更に前向き検討を追加し、更に治療成果を向上させ得る情報・提言に繋がることが望まれる。

A. 研究目的

動脈瘤・大動脈解離は発症すれば極めて死亡率が高く、またその死亡者数は増加傾向にあるにもかかわらずあまり注目されていない。結合織異常のマルファン症候群は大動脈瘤・解離を合併する代表的な疾患であ

るが、同疾患については遺伝的背景の解析が進んでいるものの非マルファン症候群症例における大動脈瘤・解離についてはその遺伝子異常、発症病態等についてほとんど情報が得られていないのが現実である。これら大動脈解離・大動脈瘤の中には遺伝的

要素の強い家族集積性を認める大動脈瘤・大動脈解離の症例・家系があり、発症メカニズムのモデルとしてその遺伝子異常の解析や遺伝・発症形態の解析は多くの情報をもたらすことが予想される。さらに同疾患群には外科治療が最終治療手段となることも多い。しかしながら日本におけるそれら症例・家系についての解析は少数に限られた症例報告が多く遺伝形態の本態や治療に対する反応、予後についての情報は得られ難い状況となっている。また大動脈疾患による死亡率は8.5人/10万人程度であり各医療施設単体での年間集積症例数はそれ程多くはなく、本症候群の本態の把握には症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行う為の共通基盤の整備が必須と考えられる。

B. 研究方法

対象：日本成人心血管外科手術データベース (JACVSD) 登録症例のうち、2004年1月1日より2010年12月31日までの大動脈

(弁・基部) 置換術・修復術を施行した遺伝的素因を有する大動脈瘤・解離症例であるマルファン症候群だけでなく、周辺疾患群として大動脈炎・川崎病・Behcet・その他の膠原病も含める。

解析項目：年齢・性別・家族歴・併存疾患・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法やCT所見、および術後合併症の発症状況・生命予後。

C. 研究結果・D. 考察

2008年1月1日より2009年12月31日までに JACVSD に登録をされた症例で結合織疾患 (Marfan 症候群・大動脈炎・川崎病・

ベーチェット病・その他膠原病) を背景にもつ手術症例 955 例を抽出した。

(各背景疾患群の手術内容及び症例数は別添を参照)。

更にその中で大動脈手術が施行された 516 例を選別し結合織疾患合併大動脈手術症例として解析を行った。

内訳としてはマルファン症候群 341 例

(66.1%)、大動脈炎症候群 59 例 (11.4%)、川崎病 5 例 (1.0%)、ベーチェット病 12 例 (2.3%)、その他の膠原病 100 例 (19.4%) でありやはりマルファン症候群の大動脈手術適応例が突出していた、また大動脈炎症候群症例が多い印象であり瘤・解離以外の coarctation 等大動脈手術症例の存在が伺われた。

次にマルファン症候群とその他の結合織疾患を背景に持つ大動脈手術症例での術前背景因子並びに術後合併症、短期予後等の比較を行った。

・術前の服薬状況は digitalis 製剤やベータ遮断薬等の降圧薬、抗血小板・抗凝固薬に差は見られないものの、背景疾患を反映し非マルファン症候群症例ではステロイド服薬率が有意に高値であった (マルファン症候群: 非マルファン症候群 0%:40.6%、 $p < 0.001$)。

・術前 CT 所見上マルファン症候群では有意に mobile plaque や破綻粥腫等大動脈性状が少なかった (マルファン症候群: 非マルファン症候群、上行大動脈 0%:1.7%、 $p = 0.039$ 、弓部大動脈 1.2%:5.7%、 $p = 0.007$ 、下行大動脈 1.5%:10.3%、 $p = 0.001$ 、腹部大動脈 0.9%:4.0%、 $p = 0.036$ 、腹部腸骨動脈 0.3%:2.9%、 $p = 0.019$)。

・解離性大動脈瘤に対しての手術はマルファン症候群症例で優位に多かった（マルファン症候群：非マルファン症候群 54.8%:32.6%、 $p<0.001$ ）。

・仮性瘤に対しては非マルファン症候群で有意に多く（マルファン症候群：非マルファン症候群 3.5%:11.4%、 $p=0.001$ ）、一方解離性大動脈瘤に対しての手術治療はマルファン症候群に対してが有意に多かった（マルファン症候群：非マルファン症候群 54.8%:32.6%、 $p<0.001$ ）。

・マルファン症候群大動脈手術部位は基部（マルファン症候群：非マルファン症候群 54.5%:21.7%、 $p<0.001$ ）及び胸腹部大動脈（マルファン症候群：非マルファン症候群 14.7%:6.3%、 $p=0.006$ ）が有意に多かった。

・手術関連事項についてはマルファン症候群症例では自己血輸血を使用する例が多く（マルファン症候群：非マルファン症候群 27.3%:14.3%、 $p=0.001$ ）、また人工心肺使用例が有意に多かった（マルファン症候群：非マルファン症候群 95.6%:85.7%、 $p<0.001$ ）。これらは手術部位による影響と考えられる。

・大動脈手術に関連した心臓手術に関しては、マルファン症候群症例において機械弁使用が有意に多く（マルファン症候群：非マルファン症候群 34%:20.1%、 $p=0.001$ ）、また大動脈弁への処置、特に修復術の頻度が有意に多かった（マルファン症候群：非マルファン症候群 39.6%:19.16%、 $p<0.001$ ）。マルファン症候群では大動脈根部拡張症例が多いことの反映と考えられる。一方で複合弁手術となるのは非マルファン症例が有意に多い傾向であった（マルファン症候群：

非マルファン症候群 49.6%:68.0%、 $p<0.001$ ）。

・術後合併症に関しては出血や脳血管障害、対麻痺の発生頻度には両群で有意差を認めないものの腎不全の発生頻度に関してはマルファン症候群症例にて有意に低い傾向であった（マルファン症候群：非マルファン症候群 6.2%:13.1%、 $p=0.007$ ）。

・短期予後に関しては術後 30 日死亡では差はないものの手術死亡に関してはマルファン症候群症例で有意に低値であった（マルファン症候群：非マルファン症候群 4.1%:10.3%、 $p=0.006$ ）。結合織疾患を背景に持つ大動脈手術症例においてマルファン症候群症例は手術直接死亡は少ないものの術後合併症（解析未）の発生が多く、30 日死亡率では有意差が見られなくなる傾向が認められた。

E. 結論

結合織疾患を背景に有する大動脈手術症例に関して、JACVSD よりの後ろ向き抽出例を対象に、主にマルファン症候群・非マルファン症候群の比較を行った。マルファン症候群では疾患の特徴上若年症例が多く、また腎機能・大動脈性情等は保たれている傾向であり、非マルファン症候群症例に比して手術死亡は低頻度であった。一方、手術適応となる部位は大動脈根部や胸腹大動脈に渡る等人工心肺使用や大動脈クランプ時間が長時間となる傾向であり、術後合併症の頻度上昇をきたす要因と想定された。

今回、結合織疾患を有する大動脈手術症例の統一基盤を基にした初の解析が施行し得え、特にマルファン症候群での大動脈手術に関しての特徴が明らかになりつつある。

今後は結合織疾患のみならず一般大動脈手術症例との比較や、更に前向き検討を追加し、更に治療成果を向上させ得る情報・提言に繋がることが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

家族性大動脈瘤・解離症例のDB登録へのscheme： JACVSDへの登録：

プロジェクト名

結合織疾患(遺伝性素因を含む)を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の検討

リサーチ内容

結合織疾患(遺伝素因)を有する大動脈瘤・解離症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行う為のレジストリー構築に先立ち、対象疾患群の最も侵襲的治療としての外科治療成績を分析する。そして、本疾患群が大動脈手術のリスク要因となり得るかを検討する。

対象母集団

大動脈(弁・基部)置換術・修復術を施行した遺伝的素因を有する大動脈瘤・解離症例であるマルファン症候群だけでなく、周辺疾患群として大動脈炎・川崎病・Behcet・その他の膠原病も含める。

解析期間

2004年1月1日～2010年12月31日

解析対象

年齢・性別・家族歴・併存疾患・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法やCT所見、および術後合併症の発症状況・生命予後。

家族性大動脈瘤・解離症例のDB登録へのscheme: JACVSD抽出dataからの解析・結果

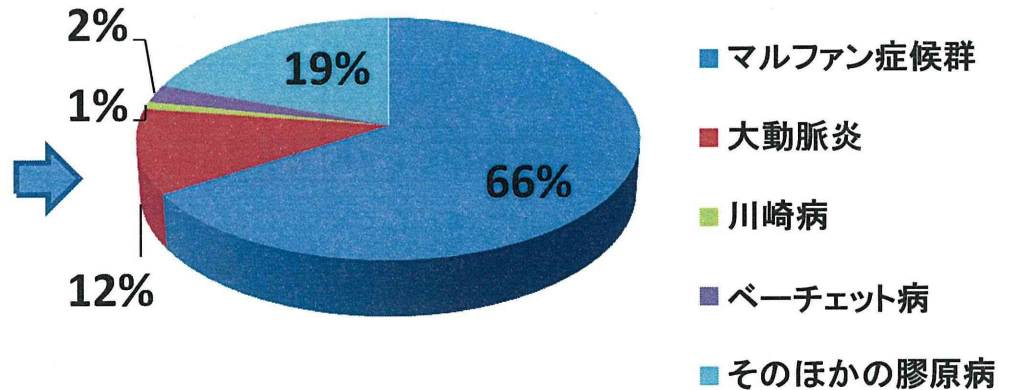
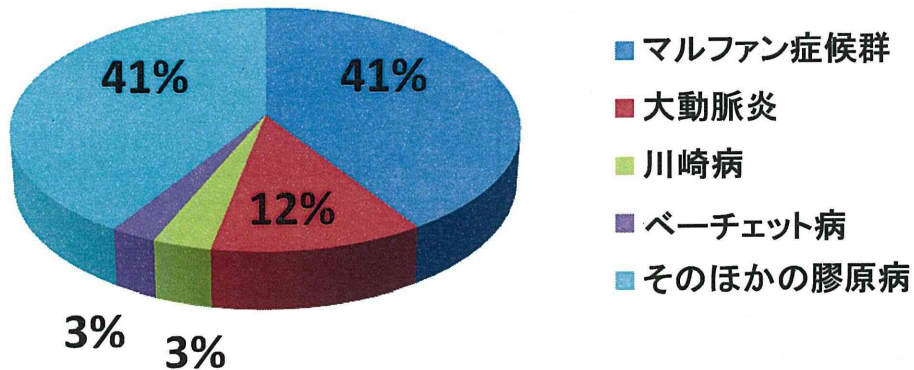
結合織疾患(遺伝性素因を含む)を背景とした大動脈瘤・
解離に対する外科治療成績の検討 図1

抽出期間

2008年1月1日～2009年12月31日

該当期間の手術から結合織疾患の既往の
ある955例を抽出

955例の手術のうち、胸部大動脈手術
が行われた516例を抽出



家族性大動脈瘤・解離症例のDB登録へのscheme: JACVSD抽出dataからの解析・結果

結合織疾患(遺伝性素因を含む)を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の検討 表1

術前状態

	非マルファン症候群	マルファン症候群	有意水準
60歳以下	77(44.0%)	310(90.9%)	<0.001
男性	54(30.9%)	202(59.2%)	<0.001
喫煙	59(33.7%)	110(32.2%)	0.739
糖尿	20(11.4%)	8(2.3%)	<0.001
腎機能障害	16(9.1%)	10(2.9%)	0.002
透析	5(2.9%)	1(0.3%)	0.01
高脂血症	56(32%)	25(7.3%)	<0.001
高血圧	111(63.4%)	143(41.9%)	<0.001
脳血管障害	28(16%)	19(5.6%)	<0.001
頸動脈病変あり	18(10.3%)	3(0.9%)	<0.001
呼吸障害 中等症以上	7(4.0%)	8(2.3%)	0.29
呼吸障害 全体	24(13.7%)	27(7.9%)	0.037

術後合併症等

	非マルファン症候群	マルファン症候群	有意水準
術後30日死亡	11(6.3%)	11(3.2%)	0.103
手術死亡	18(10.3%)	14(4.1%)	0.006
合併症: 出血による再手術	9(5.1%)	25(7.3%)	0.343
合併症: 脳血管障害	7(4.0%)	7(2.1%)	0.197
合併症: 透析	11(6.3%)	10(2.9%)	0.068
合併症: 対麻痺	5(2.9%)	7(2.1%)	0.556
合併症: 周術期心筋梗塞	2(1.1%)	3(0.9%)	0.733
合併症: 腎不全	23(13.1%)	21(6.2%)	0.007

結合織疾患(遺伝性素因を含む)を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の検討: マルファン症候群有無による比較 表2

		N	平均値	標準偏差	平均値の標準		有意水準
					誤差		
手術時年齢	非マルファン症候群	175	60.62	15.673	1.185		
	マルファン症候群	341	41.12	13.156	.712	<0.001	
体表面積	非マルファン症候群	175	1.5257	.18944	.01432		
	マルファン症候群	341	1.7868	.21873	.01185	<0.001	
BMI値	非マルファン症候群	175	21.8161	3.75111	.28356		
	マルファン症候群	341	20.3613	3.45978	.18736	<0.001	
術前クレアチニン値	非マルファン症候群	174	1.1092	1.48604	.11266		
	マルファン症候群	341	0.7521	.33329	.01805	0.002	
術後クレアチニン値	非マルファン症候群	173	2.0509	6.62702	.50384		
	マルファン症候群	339	1.1206	1.02093	.05545	0.068	
手術時間合計(分)	非マルファン症候群	175	445.2057	226.03327	17.08651		
	マルファン症候群	340	524.1912	209.04344	11.33697	<0.001	
人工心肺灌流時間	非マルファン症候群	152	233.6184	116.64691	9.46131		
	マルファン症候群	327	262.7456	102.21280	5.65238	0.006	
クロスクランプ時間	非マルファン症候群	130	156.7615	74.78971	6.55949		
	マルファン症候群	270	176.3852	70.38788	4.28367	0.011	
末梢側吻合枝数	非マルファン症候群	175	.1143	.38443	.02906		
	マルファン症候群	341	.1026	.40369	.02186	0.753	
挿管時間	非マルファン症候群	175	89.8617	232.89257	17.60502		
	マルファン症候群	339	79.3780	280.10440	15.21318	0.671	
JapanSCORE 死亡 主要合併症	非マルファン症候群	175	.2709	.17236	.01303		
	マルファン症候群	341	.3175	.17732	.00960	0.005	
術後在院日数	非マルファン症候群	173	35.03	33.696	2.562		
	マルファン症候群	340	28.85	39.877	2.163	0.066	
在院日数	非マルファン症候群	173	51.21	56.705	4.311		
	マルファン症候群	340	37.15	46.136	2.502	0.005	