



図6 大動脈瘤診療の将来展望

小径瘤は、バイオマーカーに基づいた内科的療法により拡大防止を図る。大径瘤は、ステントグラフトとの複合治療により破裂防止を図るとともに安定した長期成績を目指す。

ある^{22,23)}。これは、テネイシンCのバイオマーカーとして有利な分子的特徴と言える。前述のように、大動脈瘤克服のため薬物療法の実用化が望まれているが、そのためにはバイオマーカー診断法の確立が不可欠であり、テネイシンCは大動脈瘤の病態マーカーとして大いに期待される。

大動脈瘤治療の真のエンドポイントは、患者生命予後の改善であり破裂死の回避である。これらと相関する瘤径や瘤径拡大速度が、実際の臨床試験ではエンドポイントとして設定されることが多いが、それでも数年の試験期間を要することになる。したがって、大動脈瘤薬物療法の臨床試験には、生命予後や瘤径拡大速度をより鋭敏に短期間で予測しうるサロゲートマーカーが必要である。血漿中 matrix metalloproteinase (MMP)-9 値は、大動脈瘤の臨床試験において現在のところ第一選択とされるサロゲートマーカーである。実際、大動脈瘤に対するドキシサイクリン薬物療法後²⁴⁾と

ステントグラフト治療成功後²⁵⁾にそれぞれ低下しており、有用な治療マーカーの一つに違いない。ただし、MMP-9は局所に浸潤した炎症細胞が主に分泌する細胞外基質分解酵素であり、あくまで大動脈瘤病態の一側面を反映しているに過ぎない。幸い、テネイシンCは主に平滑筋細胞が分泌する病態マーカーであり、MMP-9とは異なる病態側面を反映する可能性があるため、MMP-9との併用効果が期待できる。現在、筆者らを含む共同研究グループは、大動脈瘤に対するステントグラフト治療後の予後判定に血清テネイシンC値単独あるいは血清テネイシンC値と血漿MMP-9値の併用が有用か否かを本邦において検討中である。

前述(図4)のように、ヒト大動脈瘤では正常部分から進行病変までの異なる病期の病変がひと連なりの大動脈組織のなかに混在している。これに加えて、患者間では瘤の様相がさらに不均一な

ずである。ヒト大動脈瘤における様々な病態の全てに有効な治療剤が開発できれば理想的であるが、それよりも、各々の病態に応じてその病態側面に有効な治療剤を使い分けるほうが実用化への早道かもしれない。実際、大動脈瘤動物モデルに対して有効性が報告された薬剤はこれまでも少なからず存在し、これらは少なくともある病態側面に対しては有効である可能性が高い¹⁶⁾。したがって、それぞれの薬剤がどの病態に有効かが明らかになり、さらに患者個々の瘤の病期や病態が血液マーカー検査やイメージング検査で非侵襲的に診断できるようになれば、有用な薬物療法システムとなると考えられる。さらに薬物療法をステントグラフト治療との複合治療として応用すれば²⁶⁾、ステントグラフト治療後に病態マーカーで評価し、必要時には薬物治療を併用することも可能となる(図6)。このように、病態マーカー診断に基づいた個別化治療こそ、目指すべき臨床応用の方向性の一つかもしれないと筆者らは考えている。

おわりに

超高齢化社会を迎え大動脈瘤患者数のさらなる増加は必至であり、その対策は急務である。高齢者・男性などの高リスク集団を対象とした大動脈瘤スクリーニングを欧米にならって本邦でも確立する必要があるが、スクリーニングで検出した大動脈瘤に対する内科的治療法の開発・確立が今後の最大の課題となるに違いない。テネイシンCがバイオマーカーとして薬物療法実用化の推進に大きく貢献してくれることを期待したい。

文献

- 1) 青木浩樹, 吉村耕一: 慢性炎症と大動脈瘤. 呼と循 59: 883-889, 2011
- 2) Kimura T, Yoshimura K, Aoki H, et al: Tenascin-C is expressed in abdominal aortic aneurysm tissue with an active degradation process. *Pathology International*. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02699.x
- 3) 高本眞一, 石丸 新, 上田裕一, 他: 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2006年改訂版). *Circ J* 70: 1569-1646, 2006
- 4) Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 113: e463-e654, 2006
- 5) Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, et al: The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 1531-1539, 2002
- 6) EVAR trial participants: Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): randomised controlled trial. *Lancet* 365: 2187-2192, 2005
- 7) Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al: Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Ann Intern Med* 126: 441-449, 1997
- 8) 日本血管外科学会: 日本における血管外科手術例数調査集計結果(2004~2008年). <http://jsvs.jp/enquete/result/index.html>
- 9) McPhee JT, Hill JS, Eslami MH: The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *J Vasc Surg* 45: 891-899, 2007
- 10) Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, et al: The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg* 50: S2-S49, 2009
- 11) Aoki H, Yoshimura K, Matsuzaki M: Turning back the clock: regression of abdominal aortic aneurysms via pharmacotherapy. *J Mol Med* 85: 1077-1088, 2007
- 12) 吉村耕一, 青木浩樹, 木村泰三, 他: 動脈瘤の病態生理. *International Review of Thrombosis* 4: 22-27, 2009
- 13) 吉村耕一, 青木浩樹, 松崎益徳: 大動脈瘤に対する薬物療法開発の最前線. *医学のあゆみ* 226: 7495-7501, 2008
- 14) Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, et al: Identification of c-Jun N-terminal kinase as a therapeutic target for abdominal aortic aneurysm. *Ann N Y Acad Sci* 1085: 403-406, 2006
- 15) Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, et al: Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase. *Nat Med* 11: 1330-1338, 2005
- 16) Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, et al: Development of pharmacological therapy for abdominal aortic aneurysms based on animal studies. In: Sakalihasan N, ed. *Aortic Aneurysms. New insights into an old problem*, Édition de l'Université de Liège, Liège, pp 453-476, 2008
- 17) Mackie EJ, Scott-Burden T, Hahn AW, et al: Expression of tenascin by vascular smooth muscle cells. Alterations in hypertensive rats and stimulation by angiotensin II. *Am J Pathol* 141: 377-388, 1992
- 18) Satta J, Soini Y, Pollanen R, et al: Tenascin expression is associated with a chronic inflammatory process

- in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 26: 670-675, 1997
- 19) Paik DC, Fu C, Bhattacharya J, et al: Ongoing angiogenesis in blood vessels of the abdominal aortic aneurysm. *Exp Mol Med* 36: 524-533, 2004
- 20) Midwood KS, Orend G: The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun Signal* 3: 287-310, 2009
- 21) Sato M, Toyozaki T, Odaka K, et al: Detection of experimental autoimmune myocarditis in rats by ¹¹¹In monoclonal antibody specific for tenascin-C. *Circulation* 106: 1397-1402, 2002
- 22) Sato A, Aonuma K, Imanaka-Yoshida K, et al: Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 47: 2319-2325, 2006
- 23) Fujimoto N, Onishi K, Sato A, et al: Incremental prognostic values of serum tenascin-C levels with blood B-type natriuretic peptide testing at discharge in patients with dilated cardiomyopathy and decompensated heart failure. *J Card Fail* 15: 898-905, 2009
- 24) Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA, et al: Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: report of a prospective (Phase II) multicenter study. *J Vasc Surg* 36: 1-12, 2002
- 25) Sangiorgi G, D'Averio R, Mauriello A, et al: Plasma levels of metalloproteinases-3 and -9 as markers of successful abdominal aortic aneurysm exclusion after endovascular graft treatment. *Circulation* 104: I288-I295, 2001
- 26) 吉村耕一, 青木浩樹: 再充填可能な薬剤徐放性ステントグラフトが大動脈瘤治療を変える. *Mebio* 27: 132-141, 2010

