

201231152A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を
目的とした全国的統一基盤システムの構築と研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 亨

平成25(2013)年5月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を
目的とした全国的統一基盤システムの構築と研究

平成24年度 総括・分担年度終了研究報告書

研究代表者 鈴木 亨

平成25（2013）年5月

目 次

I. 総括研究年度終了報告	
大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした 全国的統一基盤システムの構築と研究	-----1
鈴木 亨	
(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 2008-2011年度成績)	
II. 分担研究年度終了報告	
1. 大動脈疾患の外科治療・成績についての研究	-----17
急性A型大動脈解離・血栓閉塞型の治療適応について 高本真一	
2. マルファン症候群・近縁疾患に関する研究	----- 21
平田恭信	
3. 家族性大動脈疾患に対しての外科的治療・データベース研究	-----27
手術例結合織疾患症例 (Marfan症候群) の特徴に関する研究 本村 昇	
4. 大動脈疾患の外科的治療・予後についての研究	-----33
Marfan症候群の大動脈基部疾患の特徴や予後に関する研究 志水秀行	
5. 血管型エーラーダンロス症候群に関する研究	-----39
血管型エーラスダンロス症候群の実態把握及び診療指針の確立に関する研究 古庄知己	
6. 臨床研究協力体制の整備	
JACVSD・NCDを基にした大動脈手術症例の前向き検討に向けて	-----45
澤城 大悟	
(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 前向き大動脈症例レジストリー構築への道筋	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----51
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----53
V. 研究班名簿	-----115

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括研究年度終了報告書

大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした
全国的統一基盤システムの構築と研究

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

大動脈疾患は増加傾向にあり死亡率が高く、特に遺伝的な背景を有する病態は解明が進んでいない。この現状に、我々は平成23年度難治性疾患克服事業として「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」をフィージビリティスタディーとして開始した。継続的追跡の為の共通基盤整備をまず進める目的で、全国的な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)からの症例抽出を行っている。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。現在、本邦初の全国的共通基盤に基づいた家族性大動脈疾患のレトロスペクティブな登録を行っている。

当研究は大動脈手術例を解析対象としており、外科的治療が適応とならない他臓器疾患まで網羅することは適当でなく、大動脈疾患症例全体の共通基盤に発展させるというロードマップをもとに関連学会・研究班員が推進していることも鑑み、奨励研究として提案を行っている。研究班は遺伝性を含めた大動脈疾患の治療・データベース・国際レジストリー主要メンバー等、国内屈指の構成であり効果的なレジストリー構成や解析・提言が期待出来る。

平成24年度はJACVSDを利用し前向きな症例登録・解析を開始する。今後は同レジストリーを中心として、1)内科治療・剖検例、非遺伝性例の統合による大動脈疾患全般に関してのレジストリー構築、2)登録症例の解析成果から、具体的なフィードバック（診断治療ガイドラインの改善等）の提供、3)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ナショナルレジストリー（GenTAC）との相互比較や協調体制整備を具体的な達成目標としている。

本レジストリーは日本の現況に最も即した大動脈症例数・予後を反映すると考えられ、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。我が国の大動脈疾患を包括的かつ縦断的に集積する二度とない機会であり、世界で同時に進められている同様の研究との協力体制を通して世界に先駆けて本邦の病態ならびに診療の位置づけを理解する契機になるとも考えられ、フィージビリティスタディーを経て再提案する。診断・治療・予後指標等一定の成果を確認した時点で関連学会とガイドライン作成を含めた連携を図る。

研究分担者

高本眞一	三井記念病院 病院長
平田恭信	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
本村昇	東京大学医学部附属病院心臓血管外科 講師
志水秀行	慶應義塾大学医学部心臓血管外科 講師
古庄知己	信州大学医学部附属病院、臨床遺伝学 講師
澤城大悟	東京大学医学部附属病院循環器内科 特任助教

研究協力者

宮田裕章	東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座 准教授
宮入剛	三井記念病院心臓血管外科部長
竹谷剛	東京大学医学部附属病院心臓血管外科 特任講師
渡邊淳	日本医科大学附属病院遺伝診療科/生化学/分子生物学 准教授
箕持淳	獨協医科大学皮膚科 教授
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

A. 研究目的

日本の家族性を含めた大動脈疾患の実態調査については、単一施設での年間集積例が少なく、参加施設も限定的であり、また継続した登録機構自体存在していなかった。遺伝形式や治療反応・予後についての知見集積、症例登録の基盤整備が直ちに必要とされている。

平成23年度は、既存のデータベースの活用を図る方針のもと、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・効果的な進行防止・治療を目的としたレジストリー構築に関する研究」を開始した。日本成人心臓血管外科手術データベース (JACVSD) との綿密な協議・協力の下、レトロスペクティブに登録を開始している。当研究は心臓血管外科データベースを基礎としており手術例を中心とした大血管疾患を主な対象としている。遺伝性不整脈、中性脂肪蓄積筋血管症等、外科治療が適応でない疾患まで網羅することは出来ず、希少難治性疾患研究の方向性として記載された循環器疾患全ての網羅は即わない。また当初より現体制でのフィージビリティスタディを進めており、今後、外科症例のみならず、内科・剖検症例や他大動脈疾患症例についても症例登録・追跡の共通基盤に発展させるというロードマップをもとに、関係者・関連学会等が推進してきた経緯も考慮し、奨励研究として別提案している。研究班は大動脈外科治療のエキスパート、JACVSD・マルファン/エーラスダンロス症候群研究班・IRAD等国際レジストリー主要メンバーと国内屈指の構成であり、家族性大動脈瘤の他、炎症性動脈瘤、ひいては大動脈疾患全体までの包括・発展が可能であり、効率・効果的なレジストリー構築、解析・提言が期待出来る。

平成24年度は現在の体制を基礎に、家族性大動脈疾患の前向きな症例集積・検討を開始した。外科・内科含め幅広い研究班構成を生かし、マルファン症候群・エーラスダンロス症候群等の他の遺伝性大動脈疾患も含めた解析を行っていく。また解析結果の具体的な成果として、治療や医療者・患者教育への提言等を開始する。平成25年度以降は当レジストリーへの非遺伝性大動脈疾患症例も適応可能な体制整備を行い、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ナショナルレジストリー (GenTAC) 等に発信する。

B 研究方法

本研究では現在既に家族性大動脈瘤・解離症例を中心に、第一段階として日本成人心臓血管外科手術データベース (JACVSD) から遺伝的素因を有する大動脈疾患手術例を抽出し、2004年より2010年の間の症例についてレトロスペクティブにレジストリー登録を開始した。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・生命予後を研究分担者：本村昇、研究協力者：宮田裕章を中心に事務局にて登録・解析を施行している

今後、平成24年度はまずJACVSDからの前向き登録を開始する計画である。現行と同様、遺伝的素因を持つ手術症例を抽出していく方針である。その中での分類について、マルファン症候群(研究分担者：平田恭信)、血管型エーラーダンロス症候群(研究分担者：古庄知己)等、各専門研究班経験者による各学会診断基準への合致の確認やより当該疾患に適した解析の提言を得る。一方、既に登録を開始した症例情報より、遺伝素因を持つ大動脈疾患の本邦における発症頻度、遺伝・発症形態の解析を行い、医療者・患者の教育、遺伝相談や発症前検診・治療の開始等、具体的なフィードバックとしての活用・提言を行う。これには啓発活動用ホームページの設立等も含まれる。

平成25年度以降は外科症例のみならず内科的治療症例、剖検症例等の登録・統合により全日本を網羅する大動脈疾患のレジストリー構築と継続的解析を目標としている。また叙史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探索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・内科的治療連携の提案、慢性期経過観察の方法の提案等もその活動に含まれる(研究代表者、研究分担者：高本眞一、志水秀行ら)。症例登録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。また置換手術例抽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も今後考慮していく。

最後に、研究代表者は、欧米主体の既存国際的バイオリソース・レジストリー研究であるIRADやGenTACにおいても、その発足当初より運営・解析に関わっており、バイオマーカー評価や降圧治療薬の大動脈解離

病型別有効性解析等の成果を上げている。これら先行の国際情報基盤におけるレジストリー形成での経験・ノウハウを本研究に生かし、IRAD・GenTACとの相互比較や協調体制への発展、また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国際社会へ発信することも今後の目標としている。

(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。

・日本心臓血管外科手術データベースについて2009年4月1日付けで日本心臓血管外科学会医療倫理委員会より問題なしとの審査結果を得ている (<http://jcvsd.umin.jp/P-1.html#004>)。

・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、第三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妥当と判断された。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。また平成23-24年度は、解析対象を2004年1月1日より2011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。

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・ソフトの開発を外務医療システム開発・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・末梢)
- ・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・提言が可能となり家族性大動脈瘤・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なされた。

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。

本研究事業の目的は、家族性を含めた大動脈疾患の遺伝形式や治療反応・予後についての知見集積、症例登録の基盤整備を行うことである。平成24年度研究計画として、①平成23年度から継続している後ろ向き研究：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の継続解析、及び②現体制を基盤に、大動脈手術症例の前向き検討の基盤整備及びデータ登録の開始が達成目標であり、日本成人心臓血管外科手術データベース（JACVSD）を通じた登録手術症例の解析を主体に進めている。

①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。

2008~2011初めまでの結合織疾患を有する手術症例内での比較（マルファン症候群とその他結合織疾患との比較）を更に広げ、現在、大動脈手術症例一般と結合織症例・家族歴を有する症例との比較・解析を現在進めている。2008年~2011年までのJACVSD登録大動脈手術件数は31135件であり、そのうち結合織疾患症例は1348件であった（4.3%）。好発年齢層（結合織疾患症例は70%が60歳以下）・背景既往症・手術適応理由・手術部位・手術合併症・予後等、多岐の項目について解析を施行し、結合織

疾患合併大動脈手術症例（家族性大動脈瘤・解離の最大基礎疾患であるMarfan症候群を含む）の特徴について明らかになりつつある。

②家族性大動脈疾患の前向きな症例集積・検討の基盤整備に関しては、まず2012年5月の班会議等、外科・内科含めた幅広い研究班参加メンバーにより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追跡内容・規模・段階的計画にも含め討議を重ね、前向き登録研究における登録対象・評価項目・解析方法を検討した。第一段階として研究班構成員在籍の3施設にて血液データを含めた前向き検討・登録を開始する方針を決定し、2012年12月、分担研究員志水秀行先生よりJACVSDへ対して申請を行い認可された。現在は前向き検討に際しての各施設での倫理申請を申請中であり、今後症例登録・dataの蓄積を開始する予定である。また2012年9月より12月にかけて、ナショナル・クリニカル・データベース（NCD）とも抽出記号化記録のストレージ・解析モジュール・ソフトの開発を依頼し開発・設置を終了している。

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、本邦における大動脈疾患の全貌を解明するレジストリー構築の基礎的な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, Sawaki D. Targeting Transforming Growth Factor- β Signaling in Aortopathies in Marfan Syndrome. *Circ J*. 2013 Mar 25;77(4):898-9.
- 2). Bossone E, Suzuki T, Eagle KA, Weinsaft JW. Diagnosis of Acute Aortic Syndromes - Imaging and Beyond. *Herz*. 2012 Dec 23. in press.
- 3). Suzuki T, Bossone E, Sawaki D, János RA, Erbel R, Eagle K, Nagai R. Biomarkers of aortic diseases. *Am Heart J*. 2013, 165(1):15-25.
- 4). Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, Hutchison S, Suzuki T, Peterson MD, Di Bartolomeo R, Folesani

G, Pyeritz RE, Braverman AC, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA, Fattori R. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: Observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection.

J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 145(2): 385-390.

- 5). 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

- 1). William T. Froehlich, Jip L. Tolenaar, Toru Suzuki, Artur Evangelista Masip, Alan Braverman, Linda Pape, Matthias Voehringer, Patrick O'Garra, Alberto Forteza, Kevin Greason, Philippe Steg, Eric Isselbacher, Christoph Nienaber, Kim Eagle, Santi Trimarchi, Predictors of Death in Type B Acute Aortic Dissection Patients: An Analysis from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) American college of cardiology scientific session 2013 (San Francisco, CA, USA: 2013/3/9-11
- 2). Artur Evangelista Masip, Reed Pyeritz, Matthias Voehringer, Truls Myrnes, Marek P. Ehrlich, Mark Peterson, Linda Pape, Toru Suzuki, Guillaume Jondeau, Andrea Ballotta, Daniel Montgomery, Eric Isselbacher, Christoph Nienaber, Kim Eagle, Patrick O'Garra, Influence of Family History on Acute Aortic Dissection: An Analysis from the International Registry of Acu

- te Aortic Dissection (IRAD)
American college of cardiology scientific session 2013 (San Francisco, CA, USA: 2013/3/9-11
- 3). Toru Suzuki, James B Froehlich.
Effect of medical treatment for aortic dissection on in-hospital mortality and follow-up aortic expansion in patients with and without Marfan syndrome; Observations from the International Registry of Acute aortic Dissection.
American Heart Association Scientific Session 2012. Los Angeles. CA. November 4, 2012
 - 4). Eduardo Bossone, Kevin M Harris, Toru Suzuki, Rossella Fattori, Stuart Hutchison, Marek P Ehrlich, Reed E Pyeritz, P. Gabriel Steg, Kevin Greason, Arturo Evangelista, Matthias Voehringer, Daniel G Montgomery, Eric M Isselbacher, Christoph A Nienaber, Kim A Eagle,
Stroke and Outcomes in Patients with Acute Type A Aortic Dissection
American Heart Association Scientific Session 2012. Los Angeles. CA. November 4, 2012
 - 5). Dan Gilon, Reed E Pyeritz, Arturo Evangelista, Patrick O'Gara, Kevin M Harris, Alan C Braverman, Mark D Peterson, Matthias Voehringer, Toru Suzuki, Lori D Conklin, Daniel G Montgomery, Eric M Isselbacher, Christoph A Nienaber, Kim A Eagle, Amit Korach,
Is Conservative Treatment Justified in Marfan Syndrome Patients with Non-Complicated Acute Type B Aortic Dissection? Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection
American Heart Association Scientific Session 2012. Los Angeles. CA. November 4, 2012
 - 6). E. Bossone, A. Korach, R. Fattori, G.C. Hughes, T.T. Tsai, D.G. Montgomery, K.A. Eagle, C.A. Nienaber, E.M. Isselbacher, T. Suzuki,
Racial differences in acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection
 - European society of cardiology congress 2013 (Munich, Germany: 2012/8/25-29)
 - 7). Hasan Siddiqi, Eric Isselbacher, Toru Suzuki, Daniel Montgomery, Linda Pape, Rossella Fattori, Patrick O'Gara, Guillaume Jondeau, Emil Missov, Alberto Forteza, Eduardo Bossone, Alan Hirsch, Adam Rogers, Christoph Nienaber, Kim Eagle,
Is Size a Good Predictor of Dissection Risk in Patients with Marfan Syndrome or Bicuspid Aortic Valves? Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)
American college of cardiology scientific session 2013 (Chicago, IL, USA: 2012/3/24-27)
 - 8). Lindsay Hagan, Kevin Greason, Arturo Evangelista Masip, Daniel Montgomery, Patrick O'Gara, Mark Peterson, Gilbert Upchurch, Toru Suzuki, Stuart Hutchison, Eva Kline-Rogers, Nicole Corriveau, Thomas Gleason, Christoph Nienaber, Eric Isselbacher, Kim Eagle,
John Ritter Syndrome - Acute Type A Dissection Causing Acute Myocardial Infarction: Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)
American college of cardiology scientific session 2013 (Chicago, IL, USA: 2012/3/24-27)
 - 9). Alan C. Braverman, Kevin Harris, Reed Pyeritz, Stuart Hutchison, Linda Pitler, Arturo Evangelista, Magnus Larsen, Jane Humphrey, Andrea Bullinger, Matthias Voehringer, Patrick O'Gara, Toru Suzuki, Christoph Nienaber, Eric Isselbacher, Kim Eagle,
Aortic Dissection During Pregnancy: Results from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)
American college of cardiology scientific session 2013 (Chicago, IL, USA: 2012/3/24-27)

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。

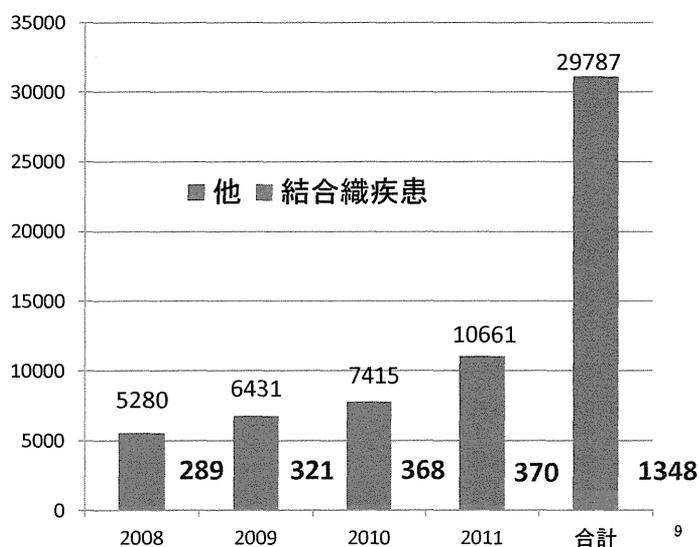
家族性大動脈瘤・解離症例のDB登録へのscheme: JACVSD抽出dataからの解析・結果

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

抽出期間

2008年1月1日～2011年12月31日

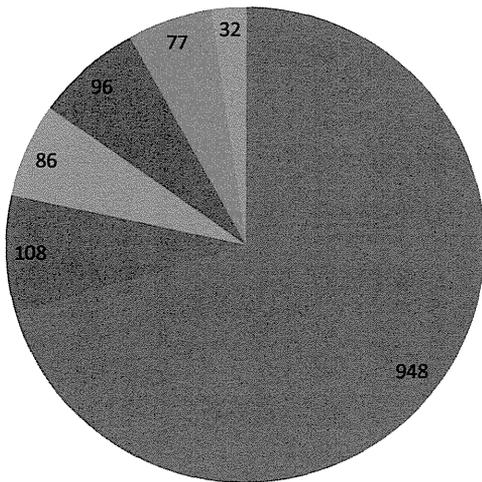
該当期間の大動脈手術症例(31135例)か
ら結合織疾患の既往のある1348例を抽出



	その他	結合織疾患	総計
2008	5280	289	5569
2009	6431	321	6752
2010	7415	368	7783
2011	10661	370	11031
合計	29787	1348	31135

結合織疾患を有する大動脈手術症例の特徴： JACVSD抽出dataからの解析・結果

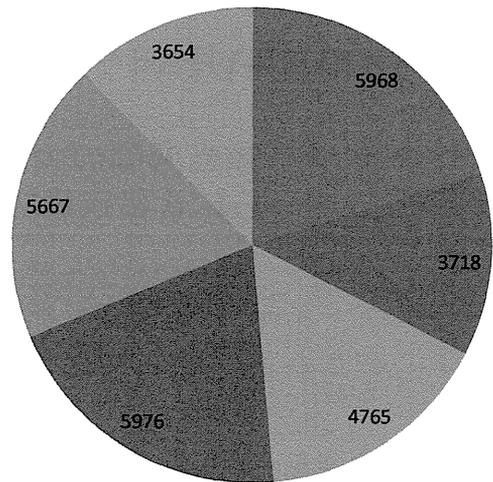
結合織疾患



年齢分布

- <60歳
- 61-65歳
- 66-70歳
- 71-75歳
- 76-80歳
- >80歳

その他



- <60歳
- 61-65歳
- 66-70歳
- 71-75歳
- 76-80歳
- >80歳

年齢別:	その他		結合織疾患	
<60	5968	20.1%	948	70.4%
61-65	3718	12.5%	108	8.0%
66-70	4765	16.0%	86	6.4%
71-75	5976	20.1%	96	7.1%
76-80	5667	19.1%	77	5.7%
>80	3654	12.3%	32	2.4%

結合織疾患を有する大動脈手術症例の特徴： JACVSD抽出dataからの解析・結果

術前状態	その他	結合織疾患
性別:男	66.1%	49.3%
透析:	2.6%	1.7%
喫煙:	50.7%	32.0%
糖尿病:	11.7%	5.3%
糖尿病治療中:	7.6%	3.9%
腎機能障害:	8.4%	5.7%
高脂血症:	28.8%	18.2%
高血圧:	80.1%	53.1%
脳血管障害:	13.0%	7.7%
感染性心内膜炎	0.8%	2.2%
軽度-中程度呼吸障害	15.0%	12.3%
心臓外の血管病変	77.5%	84.9%
血管病変末梢	15.4%	30.6%
血管病変胸部	74.6%	83.2%
神経学的障害	4.4%	2.8%
冠インターベンション	6.2%	3.1%
心筋梗塞	4.4%	3.0%
うっ血性心不全	5.1%	9.2%

結合織疾患を有する大動脈手術症例の特徴： JACVSD抽出dataからの解析・結果

術前状態

	その他	結合織疾患
狭心症	7.2%	3.8%
オペ前カテ	39.6%	32.0%
大動脈狭窄	6.8%	2.9%
再手術	12.8%	32.0%
手術状態Emergent	27.2%	19.5%
BMI>30	4.3%	1.4%
NYHAclass2	12.3%	16.3%
NYHAclass3	5.0%	7.0%
NYHAclass2以上	24.6%	29.8%
1枝病変	6.4%	3.2%
2枝病変	3.6%	1.6%
3枝病変	2.6%	0.9%
左室機能中等度悪化	28.2%	30.9%
大動脈弁閉鎖不全Ⅱ度以上	27.2%	41.9%
僧帽弁閉鎖不全Ⅱ度以上	11.1%	16.5%
三尖弁閉鎖不全Ⅱ度以上	10.7%	13.7%
大動脈弁閉鎖不全Ⅲ度以上	12.3%	26.0%
僧帽弁閉鎖不全3度以上	2.4%	4.4%

結合織疾患を有する大動脈手術症例の特徴： JACVSD抽出dataからの解析・結果

術前状態

	その他	結合織疾患
術前CT上行mobile	2.3%	1.1%
術前CT弓部mobile	6.4%	3.3%
術前CT下行mobile	6.5%	3.4%
術前CT腹部mobile	3.6%	2.2%
解離性動脈瘤	43.3%	48.0%
仮性瘤	4.4%	6.5%
急性動脈瘤	27.4%	20.9%
StanfordA型動脈瘤	33.6%	29.4%
手術適応rupture	7.7%	5.0%
手術適応dilatation	58.0%	64.2%
大動脈根部	8.8%	39.4%
上行大動脈	49.9%	45.5%
大動脈弓部	42.9%	33.4%
下行大動脈	22.6%	19.4%
腹部大動脈	0.9%	2.2%
胸腹部大動脈	5.9%	11.4%

**結合織疾患を有する大動脈手術症例の特徴：
JACVSD抽出dataからの解析・結果**

術手技	その他	結合織疾患
逆行性脳灌流	10.0%	7.5%
順行性脳灌流	42.5%	33.5%
人工心肺使用	81.6%	90.9%
輸血あり	85.3%	91.5%
自己血輸血あり	11.9%	20.3%
脳保護deep	8.4%	10.4%
予期せぬCABG	1.7%	4.0%
機械弁	7.7%	26.1%
生体弁	9.9%	7.7%
大動脈弁手術	19.7%	42.6%
僧帽弁手術	2.2%	5.0%
単弁手術	18.7%	39.8%
複合弁手術	81.3%	60.2%

**結合織疾患を有する大動脈手術症例の特徴：
JACVSD抽出dataからの解析・結果**

medication	その他	結合織疾患
βblocker	20.9%	28.8%
Aspirin	8.6%	7.0%
抗凝固薬	2.8%	6.3%
ステロイド	1.5%	15.6%
退院時Aspirin	35.1%	38.8%
退院時βblocker	44.7%	52.9%
退院時statin	18.2%	9.4%
退院時coumadin	24.9%	52.8%
退院時Ca blockers	36.6%	25.5%

結合織疾患を有する大動脈手術症例の特徴： JACVSD抽出dataからの解析・結果

合併症・予後

	その他	結合織疾患
術後30日死亡	5.7%	4.3%
手術死亡	8.4%	6.6%
Composite endpoint	29.0%	25.7%
合併症reope, bleeding	7.0%	3.8%
合併症paraparesis	3.9%	2.6%
合併症renal failure	9.9%	7.4%
合併症AF	17.6%	15.1%
合併症Pnumonia	6.5%	4.5%
死亡	5.7%	4.3%
入院継続・自宅以外退院	36.1%	34.9%
自宅退院	58.2%	60.7%

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした
全国的統一基盤システムの構築と研究
分担研究年度終了報告書

大動脈疾患の外科治療・成績についての研究
急性A型大動脈解離・血栓閉塞型の治療適応について

研究分担者 高本眞一 三井記念病院 病院長
研究協力者 竹谷剛 東京大学医学部附属病院心臓血管外科

研究要旨

大動脈疾患は世界的にも本邦は頻度の多い疾患である。特に、大動脈解離の頻度はイタリアと並んで世界のトップである。高血圧が多いこと、高齢者が多いこと、CT が非常に多く、大動脈疾患の診断が容易であることなどが原因として上げられている。大動脈解離の中でも Intramural Hematoma (IMH) と欧米でよく言われている疾患がある。本来は大動脈壁中膜内に出血し、血腫ができる病態であるが、それと、内膜にTear ができ、解離が中膜の中を進んで進展するという古典的な大動脈解離との関係が議論になっている。IMH は本来病理学的診断名で、放射線科医がTear の存在を画像的に診断ができないというだけで、あるいは偽腔が造影されないというだけで、IMH と診断を下しているのが実情である。2010年ACC/AHA から出されたガイドラインにおいてもIMH with ULP という理論的に不可思議なことも言われている。欧米ではIMH の診断は臨床上一回のCT 診断で行われていることが多く、IMH と診断されてもその後Tear ができ、偽腔閉存型の大動脈解離になると説明するが、最初からTear があつたが、reentry が形成されずに、解離腔に停滞した血液のために造影剤が解離腔に入らないこともあり得る。欧米ではⅢ型逆行解離で上行大動脈偽腔血栓閉塞の症例をType A IMH ということも現実には言われている。また、IMH は欧米では将来古典的な大動脈解離に進展する可能性があるということで、内科的治療では成績が悪いとされている。これに反して、日本、韓国ではCT 検査を頻回に施行するためにその変化する病態をしっかりと捉えることができ、内科的経過観察でも良好な成績を出している。2011年3月に大動脈解離・大動脈瘤ガイドライン作成班はガイドライン再改訂版を日本循環器学会にて発表した。このガイドラインでは誤った病態の理解に進む可能性があるIMH という診断名は本邦では臨床的には用いないということになった。偽腔閉塞型大動脈解離というのが病態を正しく表現しており、臨床上正しい治療方針を決定するのに有利であると考えたからである。今後、ACC/AHA ガイドラインとの差異につき、欧米の学会を通じて議論を続けていかなければならない。今回の大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした全国的統一基盤システムの構築により、大動脈手術症例の統一基盤を基にした解析により、上述の偽腔閉塞型大動脈解離等、日本の大動脈手術症例のより精度の高い成績蓄積や海外との比較、更に前向き検討を追加し、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。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。特に急性A型大動脈解離では手術治療が必須とされている。急性A型大動脈解離に対しての手術成績は近年非常に向上しているものの死亡率は10-25%と高値であり、2004年胸部外科学会調査においても在院死亡率は15.0%と高値である。急性A型大動脈解離の手術死亡は多くは術前状態で規定されていることが報告されている。術成績向上のためには術前状態に応じた術適応の至適化がさらに求められる。一方で、偽腔閉鎖型急性A型解離については、症例の約20%を占めるにも関わらず手術適応について一定の見解が得られておらず、海外（欧米）においては緊急手術の適応とされガイドライン等でもそのように明記されることが多かった。それに対して日本や韓国からは初期には内科治療でよいとする施設が多く、診断基準そのものの相違もあると考えられている。偽腔血腫の厚さや拡張大動脈径等から予想される再開通についての報告も散見される。2006年度改訂版大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドラインにおいて、大動脈閉鎖不全や心タンポナーデ合併例では緊急手術を考慮する、大動脈径が50mm以上あるいは血腫の径が11mmを超える例では高危険群と考えられ、場合によっては手術を考慮する、内科治療にあたっては、画像診断を頻回に施行して、経過を追うことが重要であると記載されていた。2011年改訂版大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン、ではIMHは病理学的な診断に基づくことから、この用語を臨床では用いないこととした。画像上tearの見られない、いわゆる壁内血腫（IMH）を臨床的には偽腔閉塞型大動脈解離（noncommunicating aortic dissection, 従来のthrombosed typeと同義）としてこれも「解離」として取り扱うとした。臨床的にはIMHと、「内膜が欠損してtear 画像診断上, ulcer like

projection; ULPと称する)を有するが偽腔に血流を確認できない大動脈解離」(thrombosed false lumen 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010年度合同研究班報告) with intimal defect, ULP型)との両者を明確に区別することが困難な場合が多く、さらに画像診断法によりULPの検出能が異なり、しかもULP型解離はULPのサイズにかかわらず病態が不安定な例も含まれていることから、臨床的に重要である。ULP型の重要性を臨床に注意を喚起するため、ULP型解離は「偽腔開存型」に準じた対応を推奨するとした。また治療については、現時点でのStanford A型偽腔閉塞型急性大動脈解離の治療方針については、まず、2006年度と同様に、大動脈弁閉鎖不全症や心タンポナーデ合併例では緊急手術を考慮する。また上行大動脈に明らかなUlcer-like projection (ULP) を有する例は、既にtearが存在しULP型へ移行したものと考えられるため、早期の手術を考慮するべきであるとし、大動脈径が50mm以上あるいは血腫の径が11mm以上の例では高危険群と考えられ、場合によっては手術を考慮するとした。一方、上記以外の症例では初期の内科治療が可能と考えられていると記載され、内科治療にあたっては、画像診断を頻回に施行し、血栓化した偽腔の増大やULP型あるいは偽腔開存型へ移行したと考えられる例はすみやかに手術をする方が良いと考えたとした。

これら2011年度版ガイドラインの変更・適応による急性A型血栓閉塞型解離の治療成績の変化また結果について、当大動脈レジストリー・前向き研究を主体とした解析による評価が今後望まれる。

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。

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を目的とし、対象疾患群の最も侵襲的治