

療としての外科治療成績・術前周術期状態を分析する。本疾患群の大動脈手術のリスク要因としての解析を前向き、多施設共同検討として開始・検討する。

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

現在、倫理申請等準備中。

E. 結論

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、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Morota T, Takamoto S. Development and physical characteristics of novel zero-porosity vascular graft "tripleX®". *Ann Vasc Dis.* 2013;6(1):67-73.

2. Saito A, Miyata H, Motomura N, Ono M, Takamoto S; Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Propensity-matched analysis of bilateral internal mammary artery vs single internal mammary artery in 7702 cases of isolated coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* in press.

3. Okamoto Y, Motomura N, Murashima S, Takamoto S. Anxiety and depression after thoracic aortic surgery or coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013 Feb;21(1):22-30.

4. Ogawa N, Imai Y, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Circulating transforming growth factor beta-1 level

in Japanese patients with Marfan syndrome. *Int Heart J.* 2013;54(1):23-6.

5. Miyata H, Motomura N, Murakami A, Takamoto S; Japan Cardiovascular Surgery Database. Effect of benchmarking projects on outcomes of coronary artery bypass graft surgery: challenges and prospects regarding the quality improvement initiative. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jun;143(6):1364-9.

6. Yamauchi H, Motomura N, Chung UI, Saita M, Takai D, Saito A, Ono M, Takamoto S. Growth-associated hyperphosphatemia in young recipients accelerates aortic allograft calcification in a rat model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Feb;145(2):522-30.

7. Usui A, Miyata H, Ueda Y, Motomura N, Takamoto S. Risk-adjusted and case-matched comparative study between antegrade and retrograde cerebral perfusion during aortic arch surgery: based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database: the Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Mar;60(3):132-9.

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

厚生労働省科学研究費補助金

大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を目標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

マルファン症候群・近縁疾患についての研究

研究分担者 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
研究協力者 今井 靖 東京大学医学部附属病院 循環器内科 特任講師

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 歳、女性が 47.3%であった。成人例ではバルサルバ洞拡大が 88.9%と高率に認められた。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特に小児例で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。

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り、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、特に大動脈の拡張程度を解析し、

診断と治療指針を作成する。

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。我々は従来の直接シーケンス法による遺伝子解析と並行し、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) 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 2012 年 4 月までに当院マルファン専門外来を受診し、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 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% にも上っていた。これらの症例の中には Loey-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、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 94.2% と良好であった。

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。バルサルバの拡大は premature termination codon > 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かった。

4. 24 例の検討では脈波伝播速度はマルファン群の方が有意に高値であった。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。

5. 32 名のマルファン症候群の患者と健常人 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において健常人より高値

を示した。しかし両群間の差は小さかった。

6. 歯周病と大動脈瘤との関係が示唆されているので、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、進行例は 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。

7. 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。

8. 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起部大動脈置換術の適応であった。バルサルバ洞は初診時には 40.1±3.7mm であり、平均 0.053mm/月で拡大した。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。新規に ARB が開始された 10 例では投与量が比較的低用量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。

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) 少数例の観察研究では大動脈拡張に対し β 遮断薬あるいは ARB の併用が拡張速度を減弱させたが、今後の検討が必要である。

2) 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。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。今後、歯周病の予防が心血管病の発生に影響するか検討する必要がある。

3) 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。

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、早期診断により大動脈拡張の予防策を講じることの重要性が明らかとなった。

G. 研究発表

【論文発表】

1. ○Ogawa N, MD, Imai Y, Nishimura H, MD, Kato M, Takeda N, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Circulating transforming growth factor β -1 level in Japanese patients with Marfan syndrome. *Int Heart J* 2013;54:23-6
2. ○Ashigaki N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Aoyama N, Kobayashi N, Hanatani T, Sekinishi A, Zempo H, Tada Y, Takamura C, Wakayama K, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal bacteria aggravate experimental autoimmune myocarditis in mice. *Am J Physiol Heart Circ Phys* 2013;304:H740-8
3. Tanaka T, Ogawa M, Suzuki JI, Sekinishi A, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Inhibition of I kappaB phosphorylation prevents load-induced cardiac dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H1435-H1445
4. ○Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Hanatani T, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen accelerates neointimal formation after arterial injury with enhanced expression of matrix metalloproteinase-2. *J Vasc Res* 2012;49:417-424
5. ○Sekinishi A, Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice. *Int Heart J* 2012;53:324-330
6. 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.
7. Suzuki JI, Ogawa M, Hishikari K, Watanabe R, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Novel effects of macrolide antibiotics on cardiovascular diseases. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:301-7.
8. Higashikuni Y, Takaoka M, Iwata H, Tanaka K, Hirata Y, Nagai R, Sata M. Aliskiren in combination with valsartan exerts synergistic protective effects against ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Hypertens Res.* 2012;35:62-9.
9. 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.

10. Imai Y, Wang G, Watanabe M, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Ozeki A, Itoh C, Sugiyama T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R. Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet* 2012;57:727-733.
11. ○藤田大司、今井靖、平田恭信：先天代謝異常症候群 マルファン症候群。別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 2012;20, 712-715.
12. ○今井靖、藤田大司、平田恭信：先天代謝異常症候群 マルファン関連病（類縁疾患）。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2012;20, 716-720.
13. ○藤田大司、今井靖、平田恭信：【知っておきたい内科症候群】 循環器《先天性疾患》マルファン症候群。内科 2012;109: 1059-1061.

【学会発表】

1. 藤田 大司, 今井 靖, 青木 美穂子, 西村敬史, 加藤 昌義, 嶋田 正吾, 竹谷 剛, 師田 哲郎, 平田 恭信, 永井 良三：日本人マルファン症候群における大動脈拡大の自然経過および薬物介入効果の検討。第60回日本心臓病学会(金沢、2012.9.14-16)
2. 鈴木 淳一, 今井 靖, 磯部 光章, 永井 良三, 平田 恭信：心血管疾患発症進展における遺伝・環境的要因 歯周病と心血管疾患の関連 マルファン症候群患者における観察とマウス大動脈瘤モデルでの検討。(金沢、2012.9.14-16)
3. 清水 信隆, 犬塚 亮, 林 泰佑, 進藤 考洋, 香取 竜生, 青木 美穂子, 藤田 大司, 今

井 靖, 平田 恭信 当院マルファン外来における遺伝子解析の現状。第48回日本小児循環器学会(京都、2012,7,5-7)

4. 進藤考洋, 犬塚亮, 林泰佑, 清水信隆, 小野博, 香取竜生, 今井靖, 平田恭信：当院における小児 Marfan 症候群患者に対する ARB 投与の治療成績の検討。第48回日本小児循環器学会(京都、2012,7,5-7)
5. 今井 靖、藤田大司、西村敬史、加藤昌義、青木美穂子、平田恭信、嶋田正吾、縄田寛、竹谷剛、師田哲郎、犬塚亮、香取竜生、小野貴司、竹下克志、兵頭博信、愛新覚羅維、永原幸、前田恵理子、赤羽正章、後藤順、高本眞一：□当院のマルファン専門外来における診療体制と日本人患者の臨床像。第42回日本心臓血管外科学会(秋田、2012.4.18-20)

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、藤田大司、高橋政夫、清末有宏、鈴木淳一、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

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

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

研究分担者 本村 昇 東京大学医学部附属病院心臓血管外科
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
宮入剛 三井記念病院心臓血管外科

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は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する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

1. Kaminishi Y, Misawa Y, Kobayashi J, Konishi H, Miyata H, Motomura N, Takamoto S; Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Patient-prosthesis mismatch in patients with aortic valve replacement. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 May;61(5):274-9.

2. Saito A, Miyata H, Motomura N, Ono M, Takamoto S; Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Propensity-matched analysis of bilateral internal mammary Database Organization. Propensity-matched analysis of bilateral internal mammary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. in press.

3. Hiroyoshi J, Saito A, Panthee N, Imai Y, Kawashima D, Motomura N, Ono M. Aortic valve replacement for aortic stenosis caused by alkaptonuria. *Ann Thorac Surg*. 2013 Mar;95(3):1076-9.

4. Okamoto Y, Motomura N, Murashima S, Takamoto S. Anxiety and depre

ssion after thoracic aortic surgery or coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013 Feb;21(1):22-30.

5. Yamauchi H, Motomura N, Chung UI, Sata M, Takai D, Saito A, Ono M, Takamoto S. Growth-associated hyperphosphatemia in young recipients accelerates aortic allograft calcification in a rat model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Feb;145(2):522-30.

6. Kusachi S, Kashimura N, Konishi T, Shimizu J, Kusunoki M, Oka M, Wakatsuki T, Kobayashi J, Sawa Y, Imoto H, Motomura N, Makuuchi H, Tanemoto K, Sumiyama Y. Length of stay and cost for surgical site infection after abdominal and cardiac surgery in Japanese hospitals: multi-center surveillance. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012 Aug;13(4):257-65.

7. Miyata H, Motomura N, Murakami A, Takamoto S; Japan Cardiovascular Surgery Database. Effect of benchmarking projects on outcomes of coronary artery bypass graft surgery: challenges and prospects regarding the quality improvement initiative. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jun;143(6):1364-9.

8. Usui A, Miyata H, Ueda Y, Motomura N, Takamoto S. Risk-adjusted and case-matched comparative study between antegrade and retrograde cerebral p

erfusion during aortic arch surgery: based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database : the Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Mar;60(3):132-9.

9. Yamauchi T, Miyata H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Takeda K, Motomura N, Tsukihara H, Sawa Y. Coronary artery bypass grafting in hemodialysis-dependent patients: analysis of Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. Circ J. 2012;76(5):1115-20.

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

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

研究分担者 志水秀行 慶應義塾大学医学部外科（心臓血管） 講師

研究要旨：

家族性を含めた大動脈疾患は単一施設での年間集積例が少なく、また症例登録の機構自体が存在しないために、遺伝形式や治療反応・予後についての知見を集積する必要がある。すでに、平成 23 年度 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」において、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、Retrospective に登録を開始した。今回の研究班の最終目標は家族性大動脈瘤、炎症性動脈瘤を含む大動脈疾患全体までを包括する効率的・効果的なレジストリー構築、解析・提言を行うことであるが、平成 24 年度においては、まず、単一施設における Marfan 症候群の大動脈手術症例を対象として、生命予後に直結する大動脈基部疾患の特徴や予後に関する研究を行うこととした。

具体的には、慶應義塾大学において大動脈基部置換を施行した Marfan 症候群の連続 50 例を対象として、治療の特徴や予後に関する Retrospective study を行った。

その結果、基部置換の治療成績が良好であること、自己弁温存術式において遠隔期合併症や大動脈弁逆流の増悪例はなく優れた術式であること、解離症例の遠隔期には有意に多くの大動脈手術を要していること、累積生存率に関しては非解離例と同等な成績が得られていること、非解離例でも 30% を超える頻度で術後 7 年以上の遠隔期に新たな解離発症がみられることなどが明らかとなった。

以上より、解離発症前に基部置換を行うことは遠隔期の Adverse event を抑制する上で有用であること、また一方で予防的基部置換を行った場合でも遠隔期に新たな大動脈解離を発症するリスクは少なからず存在すること、したがって Marfan 症候群の治療においては生涯のフォローアップや集学的治療がきわめて重要であるとの知見が得られた。

A. 研究目的

今回の研究班の最終目標は家族性大動脈瘤、炎症性動脈瘤を含む大動脈疾患全体までを包括する効率的・効果的なレジストリー構築、解析・提言を行うことであるが、平成 24 年度においては、まず、Marfan 症候群の生命予後に直結する大動脈基部疾患の特徴や予後に関する研究を行うことを目的とした。

B. 研究方法

慶應義塾大学心臓血管外科で大動脈基部置換術を施行した Marfan 症候群連続 50 例を対象として、既存のデータベースおよび診療録を用いて Retrospective な調査・研究を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」の規定する観察研究であり、研究目的等を情報公開することで個別患者からの文書または口頭同意を省略可能な事例に該当する。既存資料のみを匿名化した上で使用するもので、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まない。

C. 研究結果

大動脈基部置換術を施行した Marfan 症候群 50 例（男性 33 例・女性 17 例；年齢 32.2 ± 12.2 歳）のうち、基部置換時に大動脈解離（+）の症例が 25 例（急性 15 例、慢性 10 例）、大動脈解離（-）の症例が 25 例であった。

基部置換術式は Bentall 型手術 37 例、自己弁温存手術 13 例（Remodeling 法 5、Reimplantation 法 8）で、弓部大動脈置換（4 例）、冠動脈バイパス（5 例）、僧帽弁置換（2 例）などを同時施行した。

在院死亡は 2 例（4.0%）で、いずれも大動脈解離例であった。

遠隔期合併症として脳出血 3 例、脳梗塞 2 例を認めたが、いずれも Bentall 症例で、自己弁温存例にこれらの合併症はなかった。また、自己弁温存術施行例に対する遠隔期心エコーによる大動脈弁逆流評価では None 9 例、Mild 4 例であり、再手術を要した症例はなかった。

大部分の症例が外来フォローされ血圧管理が行われていたが、基部置換後 7.2～19.1（平均 11.9）

年に8例で新たな大動脈解離が発症した。うち5例は基部置換時に解離(一)の症例であった。フォローアップ期間7年以上の解離(一)症例は15例であり、基部置換時解離(一)症例における7年以上遠隔期の解離発症頻度は33.3%であった。残る3例は基部置換時に解離(+)の症例であるが、いずれもDeBakey II型解離だったため基部置換後には解離(一)の状態であった。フォローアップ期間7年以上の同様の症例は8例であるから、これらの症例における新規解離の発症頻度は37.5%であった。なお、新たに解離を発症した8例中6例に対し待機的手術(2ヶ月~5年後)を施行した。

再手術・追加手術は22症例に対し36回(0回=28例、1回=14例、2回=3例、3回=4例、4回=1例)であった。再手術部位別の手術回数は、基部2回、弓部11回、下行8回、胸腹部11回、腹部3回、冠動脈吻合部1回であった。初回手術時に解離(一)の25例における再手術回数が4回(新規解離3、基部仮性瘤1)であったのに対し、解離(+)25例では18例に32回(偽腔拡大27、新規解離3、基部感染2)と高頻度であった。再手術時の在院死亡は1例(2.8%)であった。

遠隔死亡はほかに6例で、うち2例が大動脈関連死(破裂1、突然死1)であった。全体の累積生存率は基部置換後1年96.0 ± 2.8%、5年90.8 ± 4.4%、10年88.1 ± 5.1%、15年78.2 ± 8.0%、20年65.0 ± 10.9%であった。これを基部置換時の解離の有無で分けてみると、解離(一)で1年100%、5年100%、10年100%、15年83.3 ± 15.2%、20年44.4 ± 22.2%、解離(+)で1年91.8 ± 5.5%、5年82.4 ± 8.1%、10年77.5 ± 8.9%、15年71.1 ± 10.3%、20年71.1 ± 10.3%との結果であり、両群間に差はなかった。

全ての死亡、大動脈再手術、新規大動脈解離発症をイベントとしてEvent-free survivalを見ると、全体で1年83.1 ± 5.5%、5年60.1 ± 7.7%、10年44.5 ± 8.3%、15年26.0 ± 8.7%、大動脈解離(一)で1年100%、5年95.2 ± 4.7%、10年80.4 ± 10.5%、15年45.2 ± 17.0%、解離(+)で1年66.1 ± 9.8%、5年28.8 ± 9.8%、10年14.4 ± 7.6%、15年9.6 ± 6.4%であり、解離(+)における予後が解離(一)に比して有意に不良(P < 0.0001)であった。

D. 考察

Marfan症候群の予後は大動脈疾患によって最も大きな影響を受ける。実際に、基部置換術の成績の向上がMarfan症候群の生命予後を著しく改善した。

術式には変遷があるが、Marfan症候群の手術症例は若年者が多いことから、最近では自己弁温存手術を積極的に取り入れている。Marfan症候群に対

する自己弁温存に関し以前は否定的な意見もあったが、最近では良好な治療成績を背景として肯定的な意見が多い。本研究の結果をみても、自己弁温存手術後、最長11年のフォローアップ期間中にModerate以上の大動脈弁逆流を認めた症例はなく、脳出血・脳梗塞などの合併症もなく、優れた術式と考えられた。

Marfan症候群における大動脈基部置換、特に非解離例の手術成績は良好であったが、A型解離を発症した場合は急性期の治療成績だけでなく、病変の拡大に伴い慢性期の再手術や死亡のリスクの増加が懸念された。基部置換術時のA型解離の有無が末梢大動脈手術の唯一の予測因子だとする報告があるが、本研究においても解離(+)におけるevent-free survivalが不良との結果が得られており、解離発症前に予防的基部置換を行うことの有用性が示された。解離(+)例でも解離(一)例と同等な累積生存率が得られたのは、厳重なフォローアップと適切なタイミングでの追加手術が功を奏したものと考えられた。

また遠隔期予後調査から、解離発症前に予防的基部置換を行った症例でも、術後7年以後に新たな解離を発症する頻度が比較的高いとの知見が得られた。したがって、Marfan症候群においては全大動脈が病変であり大動脈基部は最も顕著な病変であってもその一部に過ぎないと考えるべきであり、生涯にわたるフォローアップが必要であることを再認識した。また、外科的治療だけですべての問題を解決することは不可能であり、さまざまな分野の研究のさらなる発展、集学的治療が、Marfan症候群の大動脈疾患のさらなる予後改善には必要と考えられた。

E. 結論

Marfan症候群における基部置換の成績は良好であり、解離発症前に基部置換を行うことはAdverse eventを抑制する上からも明らかに有用である。しかし一方で、予防的基部置換を行っても、遠隔期に残存する大動脈に解離を発症する可能性が少なからず存在する。Marfan症候群の予後をさらに改善するためには、早期の基部置換に加え、生涯のフォローアップと適切なタイミングでの追加手術、集学的治療が重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 志水秀行. 16Fr シース経由でのイリアックレッグ挿入展開によるEndurant留置手技の簡素化. 第40回日本血管外科学会総会 2012,5 長野
- 2) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 山辺健太郎, 河尻拓之, 小谷聡秀, 四津良平. シンポジウム:

- 弓部・遠位弓部大動脈瘤に対する治療戦略. 第 40 回日本血管外科学会総会 2012,5 長野
- 3) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 蜂谷貴, 山辺健太朗, 河尻拓之, 小谷聡秀, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 北原大翔, 灰田周史, 四津良平. 会長要望演題: 人工血管置換術後の胸部ステントグラフト治療. 第 40 回日本血管外科学会総会 2012,5 長野
 - 4) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 山辺健太朗, 小谷聡秀, 河尻拓之, 四津良平. 会長要望演題: 人工血管置換術後下行大動脈置換術 (Open) の遠隔期成績の検討. 第 40 回日本血管外科学会総会 2012,5 長野
 - 5) 吉武明弘, 志水秀行. ステントグラフト全盛となって. 第 40 回日本血管外科学会総会 2012,5 長野
 - 6) 山辺健太朗, 志水秀行, 蜂谷貴, 吉武明弘, 小谷聡秀, 川口聡, 四津良平. 腹部大動脈瘤に対する ENDURANT ステントグラフトシステムの使用経験. 第 40 回日本血管外科学会総会 2012,5 長野
 - 7) 志水秀行. 講演: 胸部・腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療・ハイブリッド治療. 熊本 Cardiovascular Forum 2012,6 熊本
 - 8) 志水秀行. 弓部大動脈瘤に対する治療戦略 (ハイブリッド). 第 19 回大動脈瘤シンポジウム 2012,6 東京
 - 9) 高木秀暢, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 小谷聡秀, 河尻拓之, 北原大翔, 灰田周史, 伊藤隆仁, 四津良平. 弓部ハイブリッド手術中に大動脈解離を発症し上行置換+全弓部分枝デブランチ+ステントグラフト留置により治療した 1 例. 第 159 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会 2012,6 大宮
 - 10) 高木秀暢, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 山辺健太朗, 小谷聡秀, 河尻拓之, 北原大翔, 灰田周史, 伊藤隆仁, 四津良平. 右鎖骨下動脈起始異常を伴う遠位弓部大動脈瘤に対し二期的 Hybrid 手術を施行した 1 例. 第 224 回日本循環器学会関東甲信越地方会 2012,6 東京
 - 11) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 小谷聡秀, 河尻拓之, 伊藤隆仁, 北原大翔, 高木秀暢, 灰田周史, 四津良平. 75 歳以上高齢者の急性 A 型解離にたいする全弓部置換術の検討. 第 37 回日本外科系連合学会学術集会 2012,6 福岡
 - 12) 川口聡, 志水秀行, 吉武明弘, 岡本一真, 岩橋徹, 荻野均, 重松宏, 四津良平. シンポジウム: 全身病である動脈硬化をどう侵襲的に治療するか? 内科・外科を越えて大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術. 第 44 回日本動脈硬化学会総会 2012,7 福岡
 - 13) 志水秀行. 特別講演: 弓部大動脈瘤に対する低侵襲治療の現状. 第 100 回日本血管外科学会九州地方会 2012,8 大分
 - 14) Shimizu H, Mori A, Yoshitake A, Yamabe K, Kawaguchi S, Kawaguchi S, Takagi H, Ito T, Haida S, Hirano A, Yozu R. Thoracoabdominal aortic repair using a multidisciplinary approach to prevent neurological deficit. The 7th meeting of the German-Japanese Society for Vascular Surgery 2012,9 Hyogo
 - 15) 志水秀行. 特別講演: ステントグラフト時代における弓部大動脈瘤の治療戦略. 第 13 回大動脈外科フォーラム 2012,9 大阪
 - 16) 灰田周史, 志水秀行, 川口聡, 吉武明弘, 河尻拓之, 小谷聡秀, 伊藤隆仁, 北原大翔, 高木秀暢, 坂口了太, 山田達也, 武田純三, 四津良平. 非挿管麻酔管理下に胸部ステントグラフト内挿術を施行した重症 COPD (4 期) の 1 例. 第 225 回日本循環器学会関東甲信越地方会 2012,9 東京
 - 17) 河村朗夫, 岡本一真, 鶴田ひかる, 村田光繁, 吉武明弘, 志水秀行, 工藤樹彦, 古梶清和, 饗庭了, 前川裕一郎, 湯浅慎介, 荒井隆秀, 四津良平, 福田恵一. Management of adult atrial septal defect in the era of Amplatzer septal occluder and minimally invasive cardiac surgery. 第 60 回日本心臓病学会学術集会 2012,9 石川
 - 18) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 高木秀暢, 川口新治, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 人工血管をランディングゾーンとした胸部ステントグラフト治療例の検討. 第 53 回日本脈管学会総会 2012,10 東京
 - 19) 志水秀行. 特別講演: サイレント・キラー: 大動脈瘤・大動脈解離に対する治療の最前線. 第 9 回八国山循環器カンファレンス 2012,10 所沢
 - 20) 志水秀行, 吉武明弘, 山辺健太朗, 高木秀暢, 川口新治, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 川口聡, 四津良平. ワークショップ: 大動脈基部置換術後の早期・遠隔成績. 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会 2012,10 福岡
 - 21) 志水秀行. サイレントキラー: 大動脈瘤・大動脈解離に対する最新の治療. 第 1 回透析クリニック医療連携懇話会 2012,10 東京
 - 22) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 山辺健太朗, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 超高齢者 (85 歳以上) に対する胸部ステントグラフト治療の検討. 第 53 回日本脈管学会総会 2012,10 東京
 - 23) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 山辺健太朗, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. シンポジウム: Stanford B 型大動脈解離に対する下行・胸腹部人工血管置換術の長期成績の検討. 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会 2012,10 福岡
 - 24) 高木秀暢, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 岡

- 本一真, 川口新治, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 超高齢者における弓部大動脈瘤に対する従来手術とハイブリッド治療の比較検討. 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会 2012,10 福岡
- 25) 橋詰賢一, 志水秀行, 本多正徳, 古泉潔, 井上慎也, 藤田優裕, 蜂谷貴. 合併疾患を持つ解離性胸腹部大動脈瘤患者に対し 3 期的にステントグラフト内挿術を施行した 1 例. 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会 2012,10 福岡
- 26) 高橋辰郎, 申範圭, 工藤樹彦, 志水秀行, 古梶清和, 森光晴, 岡本一真, 四津良平. 活動期感染性心内膜炎に対する外科治療. 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会 2012,10 福岡
- 27) 志水秀行. 胸腹部大動脈手術における挑戦—より良い脊髄保護を目指して—. Meet the Expert in Kyushu. Cardiovascular symposium 2012 2012,11 福岡
- 28) 志水秀行, 吉武明弘, 高木秀暢, 平野暁教. ステントグラフト治療導入後の高齢者弓部大動脈瘤治療成績の検討. 第 74 回日本臨床外科学会総会 2012,11 東京
- 29) 平野暁教, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 四津良平. 腕頭動脈 chimney グラフト + 2 分枝バイパスによる分枝再建と zone 0 TEVAR を施行した CABG 後弓部大動脈瘤の 1 例. 第 160 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会 2012,11 東京
- 30) 橋詰賢一, 志水秀行, 古泉潔, 井上慎也. 大動脈弓部と腹部の重複大動脈瘤に対し chimney technique 併用による Total debranching TEVAR および EVAR の同時施行例. 第 160 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会 2012,11 東京
- 31) 伊藤隆仁, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 高木秀暢, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 腹部ステントグラフト内挿術後のグラフト感染・急性動脈閉塞に対処したステントグラフト抜去および人工血管置換術を施行した 1 例. 第 20 回日本血管外科学会関東甲信越地方会 2012,11 東京
- 32) 畠山龍人, 荒井慎吾, 清水清香, 平林則行, 森田雅教, 又吉 徹, 岡本一真, 志水秀行, 工藤樹彦, 四津良平. 新型自己血回収装置の洗浄効率と装置に搭載されている吸引器の使用経験 —Cell Saver Elite と Smart Suction について—. 第 38 回日本体外循環技術医学会大会 2012,11 千葉
- 33) 志水秀行. シンポジウム: Advanced Heart & Vascular Surgery の展望. 第 15 回 AHVS/OPCAB 研究会 2012, 12 東京
- 34) 灰田周史, 志水秀行, 吉武明弘, 伊藤隆仁, 高木秀暢, 四津良平. 単冠動脈を伴う大動脈弁輪拡張症に mBentall 手術を行った 1 例. 第 226 回日本循環器学会関東甲信越地方会 2012, 12 東京
- 35) 志水秀行. 特別講演: サイレントキラー大動脈瘤治療の最前線. 第 1 回 Team Approach to Heart Care in Tachikawa 2013, 1 東京
- 36) Shimizu H. Aortic and endovascular surgery: Keio's experience. Chiang Mai Cardiovascular and Thoracic Surgery Workshop 2013, 2 Chiang Mai
- 37) 志水秀行, 吉武明弘, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 川口聡, 上田敏彦, 四津良平. 全弓部大動脈置換術における順行性脳分離体外循環中の分枝血流量に関する検討. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会 2013, 2 東京
- 38) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 山辺健太郎, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. シンポジウム: ステントグラフトは大動脈外科治療にパラダイムシフトをおこしたか. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会 2013, 2 東京
- 39) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 山辺健太郎, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. ワークショップ: 弓部大動脈瘤に対する Total debranch の臨床的意義と有用性を検証する. 弓部大動脈瘤に対する Total debranch の検討. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会 2013, 2 東京
- 40) 志水秀行, 森厚夫, 吉武明弘, 山辺健太郎, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 川口聡, 四津良平. ランチョンセミナー: より安全な胸腹部大動脈瘤手術を目指して. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会 2013, 2 東京
- 41) 稲葉佑, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 灰田周史, 川村朗夫, 福田恵一, 四津良平. 心房中隔欠損症に対する Amplatzer 閉鎖術後、胸部・腹部重複大動脈瘤に対しハイブリッド手術 (TEVAR+腹部人工血管置換術) を施行した 1 例. 第 227 回日本循環器学会関東甲信越地方会 2013, 2 東京
- 42) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 80 歳以上高齢者における胸部大動脈瘤に対する治療戦略の検討. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会 2013, 2 東京
- 43) 灰田周史, 志水秀行, 吉武明弘, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 平野暁教, 川口聡, 四津良平. 感染性大動脈瘤に対する当科でのリファンピシン浸漬グラフトの使用成績. 第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会 2013, 2 東京
- 44) 飯田泰功, 伊藤努, 北原大翔, 武部元次郎,

- 根本淳, 三角隆彦, 志水秀行, 四津良平. 感染性胸部大動脈瘤に対する TEVAR 後の再発に腕頭動脈 Chimney グラフト+2 debranching TEVAR を施行した1例. 第161回日本胸部外科学会関東甲信越地方会 2013, 3 高崎
- 45) 佐々木翔一, 志水秀行, 吉武明弘, 平野暁教, 四津良平. 学生発表: 急性虫垂炎から波及した感染性胸腹部大動脈瘤の1手術例. 第161回日本胸部外科学会関東甲信越地方会 2013, 3 高崎
- 46) 茂田綾, 志水秀行, 佐藤慎吾, 平林則行, 又吉徹, 高木秀暢, 吉武明弘, 四津良平. シンポジウム: ハイブリッド治療時代のコメディカルのコラボレーション: ステント内挿術時における ME の役割について. 第77回日本循環器学会学術総会 2013, 3 横浜
- 47) Shimizu H, Yoshitake A, Kawaguchi S, Yozu R. シンポジウム: 大動脈疾患の治療ストラテジーを考える—ステントか外科治療か—Open, Endovascular and Hybrid Repair of Aortic Arch Pathology. 第77回日本循環器学会学術集会 2013, 3 横浜
2. 論文発表
- 1) Kohno T, Anzai T, Kaneko H, Sugano Y, Shimizu H, Shimoda M, Miyasho T, Okamoto M, Yokota H, Yamada S, Yoshikawa T, Okada Y, Yozu R, Ogawa S, Fukuda K. High-mobility group box 1 protein blockade suppresses development of abdominal aortic aneurysm. *J Cardiol*. 2012 May;59(3):299-30
- 2) Furuta A, Shimizu H, Hachiya T, Ohno Y, Kawajiri H, Kawamura A, Kokaji K, Yozu R, Fukuda K. Time to revisit role of transcatheter balloon aortic valvuloplasty: a bridge-therapy to subsequent treatment case report. *Heart Vessels*. 2012 Jul 25.
- 3) Kasahara H, Shimizu H, Yozu R. Postoperative Renal Function After Juxtarenal Aortic Aneurysm Repair With Simple Cross-Clamping. *Ann Vasc Surg*. 2012 Oct 18.
- 4) Shimizu H, Okamoto K, Yamabe K, Kotani S, Yozu R. Hybrid treatment of a ruptured aneurysm in the distal aortic arch: report of a case. *Surg Today*. 2012 Oct;42(10):1019-21.
- 5) Ogino H, Shimizu H. [Aortic root replacement while preserving patient's own valve]. *Kyobu Geka*. 2012 Mar;65(3):194-5.
- 6) Kawajiri H, Shimizu H, Yoshitake A, Yozu R. Hybrid repair of a Kommerell diverticulum associated with a right aortic arch and a left descending aorta. *J Vasc Surg*. 2012 Dec;56(6):1727-30.
- 7) Inoue S, Mori A, Shimizu H, Yoshitake A, Tashiro R, Kabei N, Yozu R. Combined use of an epidural cooling catheter and systemic moderate hypothermia enhances spinal cord protection against ischemic injury in rabbits. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Dec 12. (in press)
- 8) Kurihara T, Shimizu-Hirota R, Shimoda M, Adachi T, Shimizu H, Weiss SJ, Itoh H, Hori S, Aikawa N, Okada Y. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase 9 triggers acute aortic dissection. *Circulation*. 2012 Dec 18;126(25):3070-80.
- 9) Hashizume K, Shimizu H, Koizumi K, Inoue S. Endovascular aneurysm repair using the periscope graft technique for thoracic aortic anastomotic pseudoaneurysm. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Dec 19. 16(4):553-5
- 10) Shimizu H, Matayoshi T, Morita M, Ueda T, Yozu R. Total arch replacement under flow monitoring during selective cerebral perfusion using a single pump. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jan;95(1):29-34
- 11) Konoura C, Yagi T, Nakamura M, Iwasaki K, Qian Y, Okuda S, Yoshitake A, Shimizu H, Yozu R, Umezumi M. Numerical analysis of blood flow distribution in 4- and 3-branch vascular grafts. *J Artif Organs*. 2013 Feb 24. (in press)
- 12) Shimizu H, Nakahara T, Ohkuma K, Kawaguchi S, Yoshitake A, Yozu R. Cerebral blood flow after hybrid distal hemiarch repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Mar 19. (in press)
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
- 該当なし

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

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統一基盤システムの構築と研究
分担研究課題：血管型エーラスダンロス症候群の実態把握および診療指針の確立に関する研究

研究分担者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究協力者 簾持 淳 獨協医科大学皮膚科
渡邊 淳 日本医科大学附属病院遺伝診療科・ゲノム先端医療部
日本医科大学 生化学・分子生物学
日本医科大学大学院医学研究科 分子遺伝医学専攻
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

研究要旨：血管型エーラスダンロス症候群（vascular type Ehlers-Danlos Syndrome；血管型 EDS）は、Ⅲ型コラーゲン（COL3A1）遺伝子変異に基づき、若年性動脈破裂・解離・瘤、腸破裂、妊娠中の子宮破裂などの生命に関わる深刻な症状を呈する診療上重要な疾患である。しかしながら、そのスクリーニング方法、予防法、治療法、遺伝カウンセリングのあり方は確立しておらず、診療上の大きい問題となっていた。平成 21-23 年度の厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「エーラスダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立（H22-難治-一般-178）」（EDS 班）の活動の一環として、国内で確定診断された 58 家系 66 人の診療実態に関する概要調査を行い、その一部を本邦初であり世界的にも大規模な部類に入る概要調査結果として報告した（遺伝カウンセリング学会雑誌 第 31 巻：157-161, 2010）。平成 24 年度、鈴木班の分担研究として、血管型 EDS に関する生化学分析または遺伝子解析に基づく確定診断例の収集を継続している。平成 24 年度までに本邦で 77 家系 86 患者を確定診断した。男性 46 人、女性 40 人であり、家族例 42 人、孤発例 26 人であった。初発症状の出現年齢は平均 24.3 歳（14-50 歳）であり、動脈系が最も多かった。合併症の頻度は動脈系 64%、呼吸器系 43%、消化器系 23%であった。COL3A1 変異は、ミスセンス変異 54%、スプライス変異 41%であった。平成 21-23 年度の EDS 班および平成 24 年度の本研究班の活動により、着実に疾患の認知が高まっていると考えられる。診療上最も重要な動脈合併症に関して、心臓選択的なβ遮断作用および血管拡張をもたらすβ刺激作薬“celiprolol”の有用性を示す世界初のランダム化比較試験の結果が報告されており（Ong et al., Lancet 2010; 376: 1476-84.）、今後も引き続き、若年者の動脈瘤・解離・破裂、腸管破裂にて（可能であれば、家族歴と呼吸器合併症からより若年で）本症候群を疑い、Ⅲ型コラーゲン生化学分析および遺伝子解析を利用して積極的に確定診断を行うこと、さらに、適切な遺伝カウンセリングにより、患者本人や家族に対して、重篤な疾患を受容するための心理社会的支援を継続するとともに、家系内患者の掘り起こしを行い、動脈病変スクリーニング、celiprolol 予防内服、排便コントロールにより消化管破裂の予防など、合併症を予防するための種々の提案をしていくことが重要である。

A. 研究目的

エーラスダンロス症候群（Ehlers-Danlos Syndrome; EDS）は、皮膚、関節、血管など結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患である。6 病型に分類されており、推定頻度は約 1/5000 人とされている。特定疾患調査研究指定はなく、全国調査が行われたこともないため、本邦における EDS の実態（患者数、診療状況）は不明であった。そのため、診療

現場での認知度は低く、病型に合った適切な診療指針も確立されていなかった。特に、若年性動脈破裂・解離・瘤、腸破裂、妊娠中の子宮破裂などの生命に関わる深刻な症状を呈する血管型 EDS では、そのスクリーニング方法、予防法、治療法、遺伝カウンセリングのあり方が確立していないことが、大きな診療上の問題であった。我々は、平成 21-22 年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「エーラスダンロス症候群

(主に血管型および新型)の実態把握および診療指針の確立(H22-難治-一般-178)(EDS班)(代表:古庄知己)において、血管型EDSにおける本邦初の確定診断例の診療実態に関する概要調査を行った。36家系41人が確認され、診断時年齢は平均28.6歳、初発症状が生じた平均年齢は21.9歳であった。合併症の頻度は動脈系63%、呼吸器系51%、消化器系24%であった。33家系において遺伝子変異が検出された(ミスセンス変異55%、スプライス変異45%)(遺伝カウンセリング学会雑誌 第31巻:157-161,2010)。さらに平成23年度のEDS班研究により、58家系66人の診療実態の概要をまとめた。

血管型EDSの動脈合併症の予防における β 遮断薬の効果に関する世界初のランダム化比較試験の結果が報告されてから、本症の動脈合併症への積極的予防対策への期待が高まっている。使用された薬剤は、心臓選択的 β 遮断作用および血管拡張をもたらす β 刺激作用を有するceliprololである(セリプロロール[タナベ]、セレクトール[日本新薬]など)。本症患者53例が投与群(100mg/日から最大400mg/日まで増量)25例と非投与群28例に無作為に分けられ、動脈合併症の発症をエンドポイントとして観察された。投与群の5例(20%)に対し、非投与群14例(50%)がエンドポイントに達したことから、celiprololは動脈合併症の予防効果を有すると結論付けられた(Ong et al., Lancet 2010; 376: 1476-84.)。

本分担研究の目的は、平成24年度までの血管型EDS確定診断例における診療実態の把握、および、それに基づく診療指針のアップデートである。

B. 研究方法

現在日本において本症の確定診断のためのⅢ型コラーゲン生化学分析・遺伝子解析を行っている施設は、獨協医科大学皮膚科(簗持淳教授、研究協力者)、日本医科大学遺伝診療科・ゲノム先端医療部(渡邊淳准教授、研究協力者)、国立循環器病研究センター研究所分子生物学部(森崎裕子室長、研究協力者)のみである。

確定診断例の概要調査:本年度の研究班において、これら3施設がこれまで確定診断した全症例の抽出を行い、信州大学医学部附属病院遺伝子診療部(古庄知己、研究分担者)に

おいて分析した。

なお、本研究は、「血管型エーラスダンロス症候群の実態把握および診療指針の確立(受付番号1350)」として信州大学医学部医の倫理委員会の承認を得た。また各解析施設における遺伝子解析倫理委員会の承認も得ている。

C. 研究結果

生化学分析または遺伝子解析により確定診断されたのは、72家系86人であった(表1)。男性46人、女性40人であり、家族例42人、孤発例26人、不明18人であった。家族検索で8人が見出されていた。診断時の年齢は平均32.0歳($n=86$ 、14~66歳)であった。家族検索で診断された患者を除くと、診断時の年齢は平均31.1歳($n=78$ 、14~66歳)であった。

初発症状(先天性内反足を除く)は、動脈系が31人(うち動脈解離12人、動脈瘤10人、動脈破裂6人、臓器出血3人、頸動脈海綿静脈洞瘻が3人)、呼吸器系が27人(気胸が23人で最多、咯血/血痰/肺出血5人、血胸/血気胸が3人、巨大肺嚢胞が1人)、消化器系が15人(14人が破裂、1人が壊死)、皮膚が5人(4人が易出血性)、筋骨格系が2人(靭帯損傷、腹直筋破裂)、臓器破裂(子宮)が1人、脳病変(脳幹梗塞)が1人であった。初発症状が生じた平均年齢は24.3歳($n=40$ 、14~50歳)であった。

動脈系合併症は55人(64%)に認められた。動脈瘤は36人に認められ、その部位は脾動脈5人、冠動脈4人、内頸動脈4人、肝動脈4人、腎動脈3人、椎骨動脈1人、腸骨動脈1人であった。解離は25人に認められ、その部位は腸骨動脈8人、頸動脈4人、大動脈4人(下行3人、上行1人)、椎骨動脈3人、脳底動脈3人、腎動脈2人、鎖骨下動脈1人、肝動脈1人、脾動脈1人、冠動脈1人であった。破裂は23人に認められ、その部位は腹腔内出血5人(うち後腹膜血腫2人)、脾動脈3人、腸骨動脈2人、椎骨動脈1人、下腿動脈1人、腕頭動脈1人、小脳出血1人、心嚢内出血1人であった。また、頸動脈海綿静脈洞瘻が9人に認められた。

消化器系合併症は20人(23%)に認められた。腸管破裂(穿孔)は11人に認められ、その部位はS

状結腸 10 人、食道 1 人、小腸 1 人、大腸 1 人、直腸 1 人だった。4 人が複数回の破裂を生じた。腸管壊死が 2 人に認められ、1 人は空腸壊死 (S 状結腸破裂に続発)、1 人は腸間膜動脈閉塞を伴った腸管壊死であった。

呼吸器系合併症は 37 人 (43%) に認められた。気胸が 27 人に、血気胸が 8 人に、喀血/血痰/肺出血が 9 人に、肺気腫が 1 人に、巨大肺嚢胞が 1 人に生じた。

筋骨格系合併症は 15 人 (17%) に認められた。靭帯損傷が 6 人に、先天性内反足が 7 人に、筋肉破裂・出血が 2 人に、脱臼が 2 人に認められた。

子宮破裂が 1 人、脆弱性が 1 人に認められた。

中枢神経系合併症は 6 人 (7%) に認められた。小脳低形成・梗塞が 1 人に、脳梗塞・脳出血 (片麻痺を呈した) が 1 人に、梗塞が 1 人に、椎骨・脳底動脈解離による脳出血が 1 例に、くも膜下出血が 2 人に認められた。

COL3A1 遺伝子変異が検出されたのは 66 家系であった。うち 34 家系 (52%) が 3 本鎖領域のグリシン残基のアミノ置換を来すミスセンス変異を、29 家系 (44%) がスプライス変異を、1 家系がナンセンス変異を、1 家系が 1 塩基欠失変異を、1 家系が 3 塩基挿入変異を有した。*COL3A1* 遺伝子変異が検出されなかったのは 5 家系であった。Ⅲ型プロコラーゲン産生量は 10% (2 家系)、15.2% (1 家系)、26.8% と 30.3% (1 家系)、50% (1 家系) であった。

D. 考察

合併症の状況は平成 21-22 年度の EDS 班研究成果 (遺伝カウンセリング学会雑誌 第 31 巻: 157-161, 2010) および平成 23 年度の EDS 班研究成果と同様の傾向であった。呼吸器系合併症 (気胸、喀血) が初発症状となる場合が多く、若年者の反復性気胸や喀血の鑑別診断として本症候群を想起する必要がある。興味深い結果として、家族検索で見出された成人例は、無症状 2 人 (59 歳、60 歳)、内反足術後と易出血性 (54 歳) と重大な合併症を呈していなかった。本症候群において同一家族内罹患者 (変異を有する者) のなかで表現型の大きな幅があることが示された。

合併症の状況は平成 21-22 年度の EDS 班研究成果 (遺伝カウンセリング学会雑誌 第 31 巻: 157-161, 2010) および平成 23 年度の EDS 班研究成果では、ミスセンス変異家系とスプライス変異家系はほぼ同数であった。従来の報告では *COL3A1* 遺伝子の三重鎖領域の [Gly-X-Y]₃₄₃ 配列における Gly 残基のミスセンス変異が 2/3 程度の多数を占めるとされていたため、日本人患者ではスプライス変異が多いのではないかと推測した。しかしながら、平成 24 年度新規解析家系も加えると、ミスセンス変異家系数はスプライス変異家系の 1.2 倍あり、従来の報告と同様の傾向であるかもしれない。

研究代表者のもとへは、血管型 EDS 疑い患者に関する相談が全国各地からコンスタントに寄せられており、これまでの EDS 班の活動および今年度鈴木班の活動の成果が出てきているといえる。Ong らの画期的な celiprolol のランダム化比較試験 (Ong et al., *Lancet* 2010; 376: 1476-84.) の成果を臨床現場に還元するためにも、引き続き、血管型 EDS 疑い患者に関する相談がある場合には、臨床経過の確認、臨床写真の確認、および、動脈系スクリーニングの提案 (脳 MRA、胸腹部～下肢まで造影 CT など) を行うとともに、確定診断のためのⅢ型コラーゲン生化学分析・遺伝子解析を提案する。診断が確定した場合には、celiprolol の導入を提案するとともに、家系内患者の早期発見と予防対策のための遺伝カウンセリングを行えるよう継続的に助言していく方針である。

E. 結論

平成 24 年度までに本邦で確定診断された 72 家系 86 人の診療実態の概要をまとめた。男性 46 人、女性 40 人であり、家族例 42 人、孤発例 26 人であった。初発症状の出現年齢は平均 24.3 歳 (14-50 歳) であり、動脈系が最も多かった。合併症の頻度は動脈系 64%、呼吸器系 43%、消化器系 23% であった。*COL3A1* 変異は、ミスセンス変異 52%、スプライス変異 44% であった。平成 21-23 年度の EDS 班および平成 24 年度の本研究班の活動により、着実に疾患の認知が高まっていると考えられる。

平成 21-23 年度の EDS 班および平成 24 年度の

本研究班の成果、および、文献的検討に基づく、本症候群の診療指針は下記のとおりである。

- ・ 若年者の動脈瘤・解離・破裂、腸管破裂にて（可能であれば、家族歴と呼吸器合併症からより若年で）本症候群を疑い、Ⅲ型コラーゲン生化学分析および遺伝子解析で確定診断を行う。
- ・ 確定診断された全例において celiprolol の予防内服を考慮する。腎血管性高血圧などで降圧効果が得られにくい場合には、ARB などの併用を考慮する。
- ・ 内科的治療でコントロール困難な動脈病変に対しては、まず血管内治療の可能性を探る（大動脈分枝病変に対する塞栓療法や大動脈・腸骨動脈病変に対するステント療法など）。
- ・ 血管内治療にてもコントロール困難な動脈病変に対しては、慎重な準備のもと外科的治療を考慮する。
- ・ 適切な遺伝カウンセリングにより、患者本人や家族に対して、重篤な疾患を受容するための心理社会的支援を継続するとともに、家系内患者の掘り起こしを行い、動脈病変スクリーニング、celiprolol 予防内服、排便コントロールにより消化管破裂の予防など、合併症を予防するための種々の提案をしていく。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kosho T. Discovery and delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase-1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome. In: Current Genetics in Dermatology (Oiso N, Kawada A, eds), InTech.

Miyake N, Kosho T, Matsumoto N. Ehlers-Danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. In: Progress in heritable soft

tissue disease, Springer (in press).

Tsurusaki Y[#], ***Kosho T[#]** (# denotes equal contribution), Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saito H,¹ **Miyake N, *Matsumoto N** (*: co-correspondence). Exome sequencing identifies an *OFDI* mutation in a family of X-linked lethal congenital malformation syndrome: delineation of male Oral-facial-digital syndrome type 1. Clin Genet 83(2): 135-144, 2012.

Kondo E, Nishimura T, **Kosho T** (corresponding author), Inaba Y, Mitsuhashi S, Ishida T, Baba A, Koike K, Nishino I, Nonaka I, Furukawa T, Saito K. Recessive RYR1 mutations in a patient with severe congenital nemaline myopathy with ophthalmoplegia identified through massively parallel sequencing. Am J Med Genet A. 2012 Apr;158A(4):772-8

Motobayashi M, Nishimura-Tadaki A, Inaba Y, **Kosho T** (corresponding author), Miyatake S, Niimi T, Nishimura T, Wakui K, **Fukushima Y, Matsumoto N**, Koike K. Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: Report of a new patient with intractable seizures and review of literature. Am J Med Genet Part A 158 (4): 861-868, 2012.

古庄知己. 結合組織疾患-Marfan 症候群と Ehlers-Danlos 症候群. 内分泌・糖尿病・代謝内科 34 (3) : 210-220, 2012.

古庄知己. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見と疾患概念の確立. 信州医学雑誌 59(5) : 305-319, 2011.

古庄知己. Marfan 症候群, Ehlers-Danlos 症候群. 小児内科増刊号・小児疾患の診断治療基準第 4 版 (編集: 『小児内科』『小児外科』編集委員会), 東京医学社 (東京) 44: 850-853, 2012.

古庄知己. エーラスダンロス症候群. 別冊日本臨牀・新領域別症候群シリーズ No.20・先