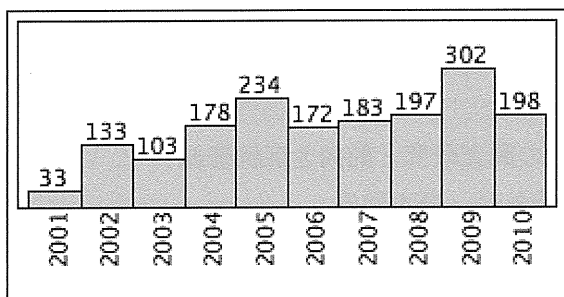


登録年度別 新規登録者数



・患者の初期臨床像

このうち登録までの罹患期間が1年以内であった879例を抽出し、初回登録時の症状の分析を行った。無記入(欠測)の欄は「なし」と見なして集計した。

初回登録時の傾向としては、以前からの報告どおり疾患分類は1型が最多で、頭部・上肢の症状が高率であった。また、半数以上の症例において全身症状(発熱・全身倦怠感・易疲労感)を有していた。心症状と呼吸器症状を有する比率は「タイプ」にて冠動脈病変ならびに肺動脈病変を有する比率と同等であった。初回登録時の合併症として、最多は高血圧で約30%に、次いで大動脈弁閉鎖不全症が約25%に、大動脈瘤が14%に、眼症状と脳虚血発作が11%に認められた。

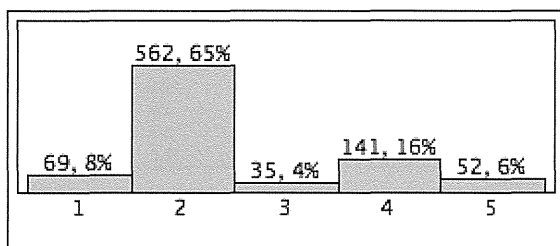
新規登録者の初発症状

	(%)		(%)
頭部虚血症状		高血圧	3.5
眩暈	6.9	下肢症状	
頭痛	9.8	間欠跛行	2.1
失神発作	2.5	冷感	0.3
脳梗塞	1.8	しびれ感	0.9
咬筋疲労	0.5	脱力、易疲労感	0.2
構語、構音障害	0.3	下肢痛	0.2
眼症状		潰瘍、壊疽	0
視力障害	2.7	血管痛	
失明	0	頭部痛	11.1
眼痛	0.3	背部痛	5.6
上肢症状		腹痛	3.5
脈拍欠損	4.0	腰痛	1.7
血圧左右差	3.9	血管雑音	0.8
脱力、易疲労感、		全身症状	
倦怠感	4.6	発熱	43.1
冷感	1.4	全身倦怠感	13.7
しびれ感	3.3	易疲労感	2.1
上肢痛	2.3	体重減少	3.9
潰瘍、壊疽	0.1	関節痛	3.3
心症状		筋肉痛	0.6
息切れ	3.0	貧血	0.3
動悸	1.5	けいれん	0.6
胸痛	8.3	皮膚症状	
胸部圧迫感	1.5	結節性紅斑	0.1
狭心症状	1.0	耳症状	
心雑音	0.2	聴力障害	0.5
心筋梗塞	0.1		
呼吸器症状			
血痰	0.8		
咳	3.3		
呼吸困難感	4.1		

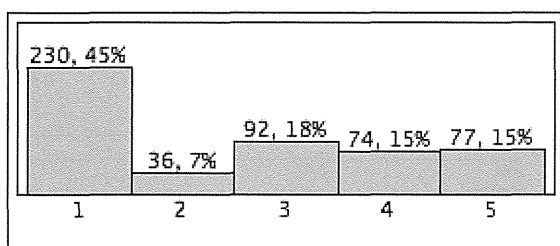
初回登録時の合併症

	(%)
大動脈弁閉鎖不全	25.3
大動脈径(弁直上)(平均, mm)	29.8 ± 9.3
カラードプラ法による大動脈弁逆流	
評価, 1	13.8
2	6.1
3	7.0
4	4.9
弁変化	9.7
虚血性心疾患	7.5
眼症状	11.3
白内障	5.6
眼底所見	6.3
大動脈瘤	14.4
解離性大動脈瘤	2.3
腎障害	9.0
高血圧	31.5
腎動脈狭窄	11.6
脳虚血発作	11.4
脳血栓	2.9
脳出血	0.6
血液検査所見	
(中央値)	
白血球数	8100
CRP (mg/dl)	5.42
赤沈	83

初回登録時の重症度 n, % (欠測数 20)



疾患の分類 n, % (欠測数 370)

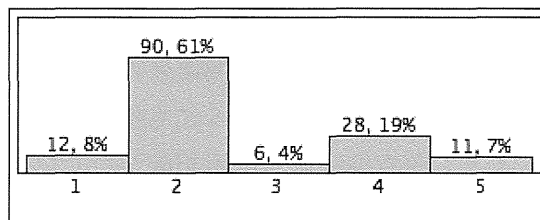


・臨床像の経過

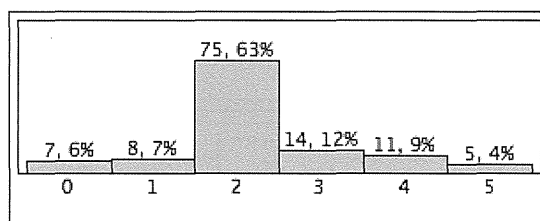
これらの登録後追跡期間は、中央値 1 年（最短 0 年-最長 10 年）であった。この中から追跡期間が 5 年以上得られた 156 例を抽出し、それぞれの最終の更新書に基づき、症状、合併症、および重症度の変化を検討した。最終更新時においては、全身症状と頭痛を有する比率は著明に減少し、上肢症状も減少傾向であった。これらは薬物によって軽快が得られやすい症状であると考えられた。その他の症状は不変かやや減少であった。合併症は、高血圧を除く全ての項目で減少した。内科的治療はステロイドの一日使用量が減少し、抗凝固療法と免疫抑制剤の使用率が増加していた。観血的治療を受けたものが 32 例 (20.5%)、そのうち手術を受けたものが 28 例 (17.9%)、血管内治療を受けたものが 6 例 (3.8%) 認められた。重症度は軽症化が 25.8%、不変が 63.3%、重症化が 10.8%認められた。初診

時の重症度が 3 以上であった例は過半数が改善を示した。観血的治療を受けたものにおいてに悪化は 1 例のみで、他は不変ないし改善を示した。

追跡症例の重症度 n, % (欠測数 10)



追跡症例の重症度 n, % (欠測数 36)



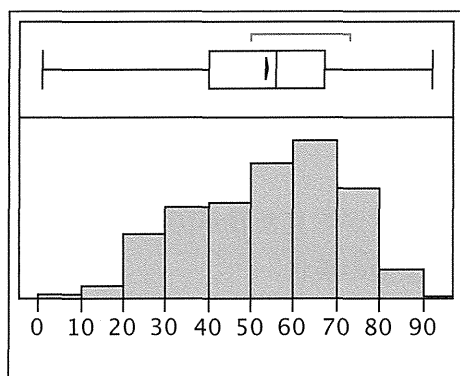
・全例データから見た我が国の高安動脈炎患者の臨床像の現状

次に、全 7779 例の最終更新時の調査票に基づき、慢性期を含めた我が国の高安動脈炎患者の症状、合併症の現状についてまとめた。無記入 (欠測) の欄は「なし」と見なして集計した。平成 10 年度報告書と比較し、患者の年齢分布には大きな変化はなかった。臨床症状では頭部虚血症状と全身症状、心肺症状を有する比率が増加していた。合併症は、白内障と虚血性心疾患が増加し、IV 度の大動脈弁逆流、腎動脈狭窄と脳血栓は減少し、治療の向上が推定された。治療はステロイド剤の使用率が低下し、免疫抑制剤の使用率がやや増加していた。プレドニゾロン換算のステロイド剤使用量は、平成 10 年度報告書の 5mg/日より増加し、中

中央値 7.5mg/日で新規患者の登録 5 年後にみられた量と同等であった。重症度分類の分布は 2 度が約 40%で、その他も含め平成 10 年度報告書とほぼ同様であった。

死亡の記載があったのは僅か 13 例であった。死因は不明で推定も困難であったが、手術関連の死亡は無いと推定された。重症度が低い高齢者では、非関連死亡の可能性も考えられた。重症度 4、5 にも拘らずステロイドも免疫抑制剤も使用記載がなく白血球も低値の症例では、後遺症の血管病変や本症以外の原因による死亡も考えられた。

患者の年齢分布



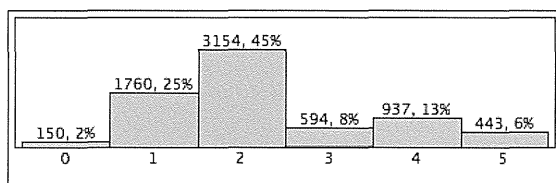
臨床症状

	平成10年度報告書 (%)	今回 (%)	p
頭部虚血症状			
眩暈	33.0	38.1	0.003
頭痛	20.4	26.9	< 0.001
失神発作	2.9	3.4	0.42
片麻痺	2.1	2.7	0.28
咬筋疲労	0.4	1.5	0.013
眼症状			
失明	1.7	1.3	0.36
一過性視力障害	4.8	6.0	0.13
持続性視力障害	5.0	6.3	0.12
眼前暗黒感	5.9	5.2	0.34
上肢症状			
脈拍欠損	31.2	27.3	0.013
血圧左右差	46.4	42.1	0.014
易疲労感	24.9	27.9	0.06
冷感	11.3	13.2	0.10
しびれ感	12.3	15.4	0.013
心症状			
息切れ	20.0	27.9	< 0.001
動悸	14.8	25.4	< 0.001
胸部圧迫感	14.8	15.0	0.87
呼吸器症状			
血痰	1.6	1.3	0.45
呼吸困難	7.4	9.7	0.024
高血圧	41.1	47.8	0.002
間欠跛行		9.9	
全身症状			
発熱	7.9	11.3	0.002
全身倦怠感	16.5	31.1	< 0.001
易疲労感	22.9	41.9	< 0.001
理学的所見			
脈拍異常		42.3	
心雑音		36.3	

合併症

	平成10年度 (%)	今回 (%)	p
大動脈弁閉鎖不全	33.8	35.0	0.46
大動脈径 (弁直上) (mm), 平均 ±SD		31.5 ± 8.7	
カラードプラ法による大動脈弁逆流評価, 1	10.8	11.7	0.41
2	7.6	8.5	0.32
3	10.1	10.2	0.93
4	21.7	3.4	< 0.001
弁変化	7.1	14.1	< 0.001
虚血性心疾患	10.7	13.8	0.009
眼症状	16.4	18.3	0.17
白内障	4.0	14.6	< 0.001
眼底所見	8.9	10.5	0.15
大動脈瘤		13.2	
解離性大動脈瘤	0.9	1.6	0.12
腎障害		14.9	
高血圧	46.8	49.1	0.20
腎動脈狭窄	14.7	12.0	0.021
脳虚血発作	14.9	13.7	0.31
脳血栓	5.5	3.1	< 0.001
脳出血	0.7	0.7	1.00

現在の重症度 n, %



・前向き登録試験の登録状況

現在、15例（高安動脈炎6例、巨細胞性動脈炎9例）の新規症例の登録が行われ、順次データの入力が進んでいる。巨細胞性動脈炎で頭部症状が多く、MMP-3が高い傾向にあったが、まだ症例数が少ないので今後も登録および検討を進めていく。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

高安動脈炎の画像診断に関する研究

研究分担者 磯部 光章 東京医科歯科大学医学部循環器内科教授

研究要旨 高安動脈炎の造影 MRI による診断について検討した。活動性のある患者 19 名と非活動期の患者 31 名を対象として、ガドリニウム造影 MRI を施行した。活動期の高安動脈炎では遅延造影の強度がやや高値であった。しかし差は僅かであり、遅延造影の程度により活動性の程度を判定をするのは困難であると判断される。

A. 研究目的

高安動脈炎において、炎症の再燃の早期発見を含めた活動性の評価は、適切な治療をするうえで重要である。近年、造影 MRI による高安動脈炎の活動性評価の報告がいくつか出されているが、まだ報告数が少なく、その有用性は確立していない。日本人の高安動脈炎患者における造影 MRI の有用性評価を行った。

B. 研究方法

2011 年 3 月から 2012 年 5 月までの間に造影 MRI を撮影した 50 人の高安動脈炎患者の画像を後ろ向きに評価した。病勢により患者を Active 群と Inactive 群の 2 群に分けた。1.5 テスラ MRI で胸腹部大動脈と頸動脈を撮影し、動脈壁の最も厚い部分をガドリニウム遅延造影像（LGE）の定量評価に用いた。

I) 以下の造影 MRI の評価項目を Active 群と inactive 群で比較した。

1) pre-SNR（造影前 Signal-to noise ratio (SNR) ）、

2) post-SNR（造影後 SNR） 、

3) SNR ratio; = post-SNR/pre-SNR、

4) pre-CNR（造影前 Contrast-to noise ratio (CNR) ） 、

5) post-CNR（造影後 CNR） 、

6) CNR ratio; = post-CNR/pre-CNR

II) pre-SNR, pre-CNR, SNR ratio, CNR ratio で Active/Inactive を分ける Cutoff 値を求め、感度・特異度・陽性的中率（PPV）・陰性的中率（NPV）を求めた。

研究方法は東京医科歯科大学の倫理委員会により承認され、全ての患者から書面による同意を得た。

C. 研究結果

Active 群は 19 名、Inactive 群は 31 名であった。LGE は Active な炎症のあると考えられる動脈壁と、炎症が鎮静化し線維化したと判断される動脈壁の両方で陽性となった。

I) MRI 評価項目の Active/ Inactive 群の比較
(Mann-Whitney U test)

項目	Median (Active)	Median (Inactive)	U	P
pre-SNR	9.79	5.37	189	0.035*
post-SNR	49.4	42.1	264	0.54
SNR ratio	5.00	7.40	201	0.062
pre-CNR	7.80	3.35	182	0.025*
post-CNR	47.7	40.4	265	0.56
CNR ratio	6.11	11.2	196	0.049*

Pre-SNR, pre-CNR, CNR ratio において、有意差を認めた。

II) MRI 評価項目の AUC/Cutoff 値/感度/特異度/PPV/NPV

項目	AUC	Cut off 値	感 度	特 異 度	PPV	NPV
pre-SNR	0.679	6.63	0.63	0.61	0.50	0.73
pre-CNR	0.691	5.91	0.63	0.74	0.60	0.77
SNR ratio	0.659	6.57	0.61	0.68	0.54	0.74
CNR ratio	0.667	11.0	0.52	0.74	0.54	0.71

AUC はいずれも小さく、感度・特異度・PPV・NPV いずれも低値であった。

D. 考察

高安動脈炎における造影 MRI は、病変の広がりを示すのには有用だが、現在の活動性を1回の造影 MRI のみから判断することは困難であると考えられた。

高安動脈炎の患者に対する造影 MRI の使用方法は、

- 1) LGE による、動脈病変の広がり の 評価
- 2) 同一症例の治療前後の pre-SNR, pre-CNR, CNR ratio を用いた、活動性の変化

の評価 の 2 通りの方法が可能と考えられた。

E. 結論

高安動脈炎における造影 MRI は、病変の広がりを示すのには有用だが、造影 MRI のみから現在の活動性を判断することは困難である。高安動脈炎の活動性は、マルチモダリティによる総合的な評価を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Isobe M: Takayasu Arteritis: Advances in Diagnosis and Medical Treatment. Clin Exp Nephrol 17: 686-689, 2013
2. Isobe M: Takayasu Arteritis Revisited: Current Diagnosis and Treatment. Int J Cardiol published on line Feb. 15, 2013
3. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, Shimizu M, Kawguchi T, Chen Z, Naruse TK, Sato-Otsubo A, Ebana Y, Maejima Y, Kinoshita H, Murakami K, Kawabana D, Wada Y, Narita I, Tazaki J, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Ogawa S, Komuro I, Nagai R, Yamada R, Tabara Y, Isobe M, Mimori T, Matsuda F: Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. Am J Hum Genet, published online July 4, 2013
4. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M: Diagnosis and assessment of Takayasu

- arteritis by multiple biomarkers. *Circ J* 77(2): 477-483, 2013
5. Takamura C, Ohigashi H, Ebana Y, Isobe M: A New HLA Risk Allele in Japanese Patients with Takayasu Arteritis. *Circ J* 76(7): 1697-1702, 2012
 6. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, Hirao K, Isobe M: Role of FDG-PET/CT and Utility of Maximum Standard Uptake Value in Takayasu Arteritis: Sensitive Detection of Recurrence. *J Am Coll Cardiol Imaging* 5(4): 422-429, 2012
 7. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, Isobe M: Improved Prognosis of Takayasu Arteritis in the Last Decade: Comprehensive Analysis of 106 Patients. *Circ J* 76(4): 1004-1011, 2012
 8. 手塚大介、磯部光章：高安動脈炎. *リウマチ科* 50 (4, Oct): 406-414, 2013
 9. 磯部光章：高安動脈炎. *医学と医療の最前線. 日本内科学会雑誌* 102: 986-993, 2013
 10. 高村千智, 磯部光章：高安動脈炎の診断. *日本臨牀* 71(1): 167-172, 2013
 11. 磯部光章：発熱，上肢痛，下顎痛を訴えながら半年間診断がつかなかった24歳女性. *内科* 111(1): 171-173, 2013
 12. 加藤陽子, 磯部光章：血管炎の画像診断<I>. *Angiology Frontier* 11(4): 1-4, 2012
 13. 手塚大介, 磯部光章：FDG-PETによる大動脈炎の診断および活動性評価. *リウマチ科* 48(5): 555-561, 2012

G 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担 研究年度終了報告書 平成 25 年度

難治性血管炎に関する研究
研究分担者 古森 公浩
名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻病態外科学講座血管外科学

研究要旨：血流依存性血管拡張反応（FMD; flow mediated dilation）は非侵襲的な血管内皮機能の評価法である。血管拡張率（%FMD）のバージャー病患者における測定意義・有用性について検討した。1980～2012年に重症虚血症状にて入院し、現在定期通院中のバージャー病患者（B群；N=15）と有症状（Fontaine II度以上）のASO患者（A群；N=15）において%FMDと血流増大率を測定・評価した。両群間で%FMDに有意差を認めなかったが、平均年齢はA群で高かった。B群では若年患者でも%FMDは低値であった。また、バージャー病の症状が長期寛解していても%FMDは低値のままであったが、病勢と%FMD値の相関については今回の調査では明らかにできなかった。

A.研究目的

バージャー病患者では内皮依存性の血管拡張反応の低下が患肢以外の末梢血管においても報告されているが、病態との関連は不明である。近年、非侵襲的な血管内皮機能の評価法である血流依存性血管拡張反応（FMD; flow mediated dilation）が簡便に測定可能となった。FMDはASOなどの動脈硬化性疾患患者においては有用性が確立され、現在、保険適応ともなった。その一方でバージャー病ではFMD測定の意義は明らかになっていない。今回、バージャー病患者におけるFMD測定の意義・有用性について検討した。

B.研究方法

1980～2012年に重症虚血症状（潰瘍・壊死）にて当科入院し、現在も定期通院中のバージャー病患者（B群；N=15）において、%FMD、

血流増大率を測定・評価した。有症状（Fontaine II度以上）のASO患者（A群；N=15）を対照とした。

C.研究結果

平均年齢はB群で62.5±11.5歳[44-78]、A群68.0±4.9歳[61-80]。両群間で%FMDに有意差を認めなかった。高齢患者ではASOのリスク因子の合併が多く、%FMDの低下はその影響が考えられた。一方、若年患者ではASOのリスク因子を持たないにも関わらず%FMDは低値であった。このことからバージャー病患者においても全身性の内皮機能障害をFMD測定によって評価することが可能と考えられた。ASOのリスク因子を持たない高齢のバージャー病患者では、虚血症状が長期寛解していても%FMDは低値のままであった。病勢と%FMD測定値の相関については今回の調査では明らかにでき

なかった。

FMD 測定は 1) 非侵襲的な検査であること、2) Systemic な評価であり測定対象が患肢に限らないこと、3) 従来の各種診断基準には含まれていない機能的な評価であること、が長所である。今回はサンプル数の少ない予備的試験の域を出ないものの、FMD 測定はバージャー病診断の有用な補助手段となる可能性があると思われた。

D.健康危険情報

該当するものなし

E.研究発表

1.論文発表

(1) Inoue Y, Yoshikawa D, Ishii H, Isobe S, Kumagai S, Suzuki S, Okumura S, Hayashi M, Matsubara T, Ohshima S, Banno H, Komori K, Kato K, Murohara T:

Post Stress Perfusion Abnormalities Detected by Myocardial Perfusion SPECT Predict Long-Term Mortality after Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair.

Circulation Journal, 77(5):1229-34, 2013 Apr 25

(2) Miyata S, Noda A, Nishikimi N, Iwami Yamada A, Murohara T, Komori K:

Disproportionate change of blood flow between the upper limbs and the lower limbs in healthy young adults during recovery from exercise

Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche, 172(3):131-6, 2013 March

(3) Miyachi H, Mii S, Enomoto A, Murakumo Y, Kato T, Asai N, Komori K, Takahashi M:

Role of Girdin in intimal hyperplasia in vein grafts and efficacy of atelocollagen-mediated application of siRNA for vein graft failure.

J Vasc Surg, 2013 Apr 12. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.jvs.2013.06.080.

(4) Tamai H, Takeshita K, Banno H, Yamamoto K, Komori K:

Possible Involvement of Notch Signaling For the Pathogenesis of Buerger's Disease.

Surg Today, 2013 Apr 19. [Epub ahead of print]

(5) Kojima M, Carlos T, Yamamoto K, Ikeda S, Ooe K, Arai F, Komori K, Fukuda T:

Evaluation of Active Catheter for Branched Stent Graft with Numerical Simulation under Pulsatile Flow.

日本ロボット学会誌, 2013. [in press]

(6) Takahashi N, Shibata R, Ouchi N, Sugimoto M, Murohara T, Komori K:

Metformin stimulates ischemia-induced revascularization through an eNOS dependent pathway in the ischemic hindlimb mice model

J Vasc Surg, 2013. [in press]

(7) Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, Takayama M, Komori K, Yamada N, Origasa H, Satokawa H, Maeda H, Tanabe N, Unno N, Shibuya T, Tanemoto K, Kondo K, Kojima T:

Current venous thromboembolism management and its outcomes in Japan: the nationwide JAVA observational study

Circulation J, 2013. [in press]

(8) Morisaki K, Kobayashi M, Miyachi H, Maekawa T, Tamai H, Takahashi N, Watanabe Y, Morimae H, Ihara T, Kodama A, Narita H, Banno H, Yamamoto K, Komori K:

Subclavian artery aneurysm in Marfan's syndrome: Report of a case and review of literature.

Annals of Vasc Surg, 2013. [in press]

2.学会発表

(1) 14th Congress of Asian Society for Vascular
(Istanbul Turkey)

Thoracic Vascular Disease 1 OP-129 (10/28)

Usefulness of the Antegrade Gore Tag

Deployment Using “Through and Through

Bowing Technique”with Total Arch

Debranching and its Initial Outcome.

Yamamoto K, Morimae H, Sugimoto M,

Kodama A, Narita H, Komori K

(2) 14th Congress of Asian Society for Vascular
(Istanbul Turkey)

Thoracic Vascular Disease PP-278 (10/29)

Postoperative and Midterm Outcomes of

Thoracic Endovascular Aneurysm Repair in the

Treatment of Aortic Arch Aneurysms:A Single

Center Experience.

Narita H, Komori K, Usui A, Yamamoto K,

Kodama A, Sugimoto M, Morimae H, Watanabe

Y, Takahashi N, Miyachi H, Koyama A,

Tokunaga S

(3) 14th Congress of Asian Society for Vascular
(Istanbul Turkey)

Peripheral arterial disease PP-209 (10/28)

Fate of Ischemic Limbs in Buerger's

Disease:30-Year-Experience in a Single Centre.

Sugimoto M, Tabata M, Tokunaga S, Miyachi H,

Takahashi N, Watanabe Y, Morimae H, Kodama A,

Narita H, Yamamoto K, Komori K

(4) 第 16 回 茨城血管疾患研究会 (1/19)

特別講演「Peripheral Arterial Disease (PAD)

の最新の治療戦略」

古森公浩

(5) 第 25 回 山口県血管外科研究会 (2/8)

特別講演「PAD に対する最新の治療戦略」

古森公浩

(6) 第 43 回 日本心臓外科学会学術総会
(2/26)

EVAR 導入後の当院における腹部大動脈治
療成績-EVAR と Open の比較

成田裕司、靱田葵、徳永晴策、小山明男、

宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、杉本昌之、

井原努、児玉章朗、坂野比呂志、山本清人、

古森公浩

(7) 第 43 回 日本心臓外科学会学術総会
(2/26)

広範囲弓部瘤に対する Hybrid 治療の Impact

碓氷章彦、野中利通、薦田さつき、藤本和

朗、徳田順之、六鹿雅登、荒木善盛、成田

裕司、大島英揮、山本清人、古森公浩

(8) 第 43 回 日本心臓外科学会学術総会
(2/25)

Peripheral Artery Surgical Meeting 2013

Dual distal bypass で救肢し得た強皮症に伴
う重症虚血肢の一例

徳永晴策、靱田葵、小山明男、宮地紘樹、

高橋範子、渡辺芳雄、井原努、杉本昌之、

児玉章朗、成田裕司、山本清人、古森公浩

(9) 北九州 Vascular Meeting (3/29)

特別講演「末梢動脈疾患(PAD)の最新の治療
戦略」

古森公浩

(10) 第 113 回日本外科学会定期学術総会
創始と継志—Memorial Lectures— (4)

「血管—血管外科—」(4/11)

血管病治療のパラダイムシフト

古森公浩

(11) 第 113 回日本外科学会定期学術総会
シンポジウム (8) (4/11)

「重症虚血肢に対する集学的治療—更なる
救肢への挑戦—」

重症虚血肢に対する鼠径靭帯以下バイパス
の成績

児玉章朗

(12) 第 113 回日本外科学会定期学術総会
映像による私の手術手技 (2) (4/12)

腎動脈再建を伴う腹部大動脈瘤手術

古森公浩

(13) 第 113 回日本外科学会定期学術総会
ビデオシンポジウム (11) 「大動脈瘤手術に
おけるステントグラフト内挿術後遠隔成績
向上のための工夫」 (4/12)

弓部大動脈瘤に対する当院での治療方針

—Elephant trunk TEVAR—

成田裕司

(14) 第 113 回日本外科学会定期学術総会
ポスターセッション (156) 「血管腹部ステ
ントグラフト-1」 (4/12)

高度屈曲ネック症例に対する EVAR の中期
成績

井原 努

(15) 第 113 回日本外科学会定期学術総会
ポスターセッション (156) 「血管腹部ステ
ントグラフト-1」 (4/12)

腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内
挿術術後における中枢ネック角の経時的変
化と migration との関係

徳永晴策

(16) 第 113 回日本外科学会定期学術総会
ポスターセッション (161) 「血管末梢血管
-2」 (4/12)

下肢閉塞性動脈硬化症に対する Hybrid 治
療の検討

小山明男

(17) 第 113 回日本外科学会定期学術総会
Young Researcher Award & Traveler's Grant

(11) 「心臓・血管外科」 (4/12)

マウス下肢虚血モデルにおけるメトフォル
ミンの AMPK/eNOS 活性経路を介した血
管新生促進作用に関する研究

高橋範子

(18) 第 113 回日本外科学会定期学術総会
Young Researcher Award & Traveler's Grant
(11)

「心臓・血管外科」 (4/12)

Girdin ノックダウンによるウサギ静脈グラ
フトモデルにおける内膜肥厚抑制効果の検
討

宮地紘樹

(19) 第 113 回日本外科学会定期学術総会
パネルディスカッション (17) 「大動脈瘤に
対するステントグラフト内挿術の適応拡大
における問題点」 (4/13)

IFU 外の中枢ネックに EVAR を施行した
症例の中長期成績

山本清人

(20) 第 113 回日本外科学会定期学術総会
ポスターセッション (283) 「血管末梢血管 3」
(4/13)

バージャー病患者における重症虚血肢の遠
隔期予後の検討

杉本昌之

(21) 第 17 回日本血管外科学会教育セミナ
ー (5/29)

テーマ：血管内治療の適応拡大と遠隔成績
1) 浅大腿動脈病変に対する EVT

山本清人

(22) 第 41 回日本血管外科学会学術総会
国際シンポジウム (International Symposium)
(1) (5/30)

My Best Case or Worst Case (Vascular

Surgery)

古森公浩

(23) 第41回日本血管外科学会学術総会
シンポジウム(2) EVARにおけるIFUの
意義—中期・遠隔期成績に何が影響するか
— (5/30)

IFU外の中樞ネックにEVARを施行した症
例の中長期成績

山本清人、靱田葵、徳永晴策、小山明男、
宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、杉本昌之、
井原努、児玉章朗、成田裕司、古森公浩

(24) 第41回日本血管外科学会学術総会
ポスター(6) TEVAR(1) (5/30)
弓部大動脈瘤のTEVARによる当院での治
療方針

成田裕司、古森公浩、山本清人、児玉章朗、
井原努、杉本昌之、渡辺芳雄、高橋範子、
宮地紘樹、小山明男、徳永晴策、靱田葵

(25) 第41回日本血管外科学会学術総会
ポスター(18) 下肢末梢動脈(3) (5/30)
重症虚血肢に対する血行再建の短期および
中期成績

児玉章朗、徳永晴策、靱田葵、小山明男、
宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、杉本昌之、
井原努、成田裕司、山本清人、古森公浩

(26) 第41回日本血管外科学会学術総会
ポスター(31) EVAR(5) (5/31)

EVARにおけるデバイス間でのtypeIIエン
ドリークの特性について

井原努、靱田葵、徳永晴策、小山明男、宮
地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、杉本昌之、
児玉章朗、成田裕司、山本清人、古森公浩

(27) 第41回日本血管外科学会学術総会
一般口演(30) 腹部大動脈(4) (5/31)
EVARかOpenか ～当科におけるAAA治
療選択の現状に関する後ろ向き検討～

杉本昌之、靱田葵、徳永晴策、小山明男、
宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、井原努、
児玉章朗、成田裕司、山本清人、古森公浩

(28) 第41回日本血管外科学会学術総会
ポスター(1) 大動脈・腸骨動脈閉塞性疾
患(5/30)

大動脈腸骨動脈領域のTASC C,D病変に対
する血管内治療の検討

宮地紘樹、靱田葵、小山明男、高橋範子、
渡辺芳雄、杉本昌之、井原努、児玉章朗、
坂野比呂志、成田裕司、古森公浩

(29) 第41回日本血管外科学会学術総会
一般口演(33) 下肢静脈瘤(5/31)

当院での一次性下肢静脈瘤に対する血管内
レーザー焼灼術の初期成績の検討

小山明男、徳永晴策、靱田葵、宮地紘樹、
高橋範子、渡辺芳雄、杉本昌之、井原努、
児玉章朗、成田裕司、坂野比呂志、山本清
人、古森公浩

(30) 第41回日本血管外科学会学術総会
会長要望演題(3) 末梢人工血管感染(5/30)
末梢人工血管感染の経験

徳永晴策、小山明男、宮地紘樹、高橋範子、
渡辺芳雄、井原努、杉本昌之、児玉章朗、
成田裕司、山本清人、古森公浩

(31) 第6回DAIICHI-SANKYO SYMPOSIUM
FOR THROMBOSIS UPDATE(5/31)

特別講演

Peripheral Arterial Disease (PAD) の検査とマ
ネジメント

古森公浩

(32) 日本循環器学会 第141回東海地方会
(6/2)

弓部大動脈瘤治療におけるTEVERの役割
—DebranchingTEVERとElephant trunk
TEVER—

成田裕司、徳永晴策、田畑光紀、小山明男、宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、森前博文、杉本昌之、児玉章朗、山本清人、碓井章彦、古森公浩

(33) 第7回東海 Endovascular Symposium (6/2)
PAD に対する末梢用ステントグラフトの使用経験

成田裕司、徳永晴策、田畑光紀、小山明男、宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、森前博文、杉本昌之、児玉章朗、山本清人、碓井章彦、古森公浩

(34) 第33回日本静脈学会総会 (6/29)

一般演題 17 下肢静脈瘤 EVLA1

当院での一次性下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術の初期成績の検討

小山明男、徳永晴策、靱田葵、宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、杉本昌之、井原努、児玉章朗、成田裕司、坂野比呂志、山本清人、古森公浩

(35) 第19回日本血管内治療学会総会(7/20)

一般演題 10 内臓動脈・腎動脈

未破裂・孤立性の下腸間膜動脈瘤に対し、血管内治療を行った1例

小山明男、徳永晴策、宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、杉本昌之、井原努、児玉章朗、成田裕司、山本清人、早川直和、小林昌義、古森公浩

(36) 第17回大動脈ステントグラフト研究会 (7/20)

セッション I

左椎骨動脈起始部異常を伴う遠位弓部大動脈瘤に対し、左椎骨動脈および左鎖骨下動脈の再建を要した TEVAR の1例

宮地紘樹、小山明男、徳永晴策、高橋範子、渡辺芳雄、杉本昌之、井原努、児玉章朗、

成田裕司、山本清人、古森公浩

(37) 第13回血管外科アカデミー(2013年8月24日 石川県加賀市 加賀観光ホテル)
一般演題

感染性胸部大動脈瘤に対する bridging therapy としての TEVAR2 症例の経験

高橋範子、徳永晴策、田畑光紀、小山明男、宮地紘樹、渡辺芳雄、森前博文、杉本昌之、児玉章朗、成田裕司、山本清人、古森公浩

(38) 名古屋 PAD カンファランス (9/28)

症例検討

Dual distal bypass にて救肢し得た強皮症に伴う重症虚血肢の1例

児玉章朗

(39) 第4回脈管専門医教育セッション

(10/11)

末梢動脈疾患の診療

古森公浩

(40) 第54回日本脈管学会総会

ランチョンセミナー7 (10/11)

Peripheral arterial disease (PAD) 治療の最前線

古森公浩

(41) 第54回日本脈管学会総会

大動脈瘤 胸部1 (O-12) (10/10)

弓部大動脈瘤治療における頸部分枝温存法とその意義

成田裕司

(42) 第54回日本脈管学会総会

PAD4 外科2 (O-19) (10/11)

重症虚血肢鼠径靭帯以下バイパスの成績および予後因子の検討

児玉章朗

(43) 第54回日本脈管学会総会

ワークショップ1 脈管疾患に対する遺伝

子治療 (10/11)

Girdin をターゲットとした新しい遺伝子治療の血管内膜肥厚抑制効果

名古屋大学 血管外科 宮地 紘樹

(44) 下肢血管障害の治療を考える (10/12)

血管病治療の最前線

古森公浩

(45) 第 25 回 北海道 MMC 研究会 (11/2)

特別講演Ⅱ「血管病治療のパラダイムシフト」

古森公浩

F.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

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

難治性高安動脈炎に対する tocilizumab 治療の安全性と有効性について

研究分担者 小室 一成 東京大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授

研究要旨：高安動脈炎の治療はステロイドが第一選択で使用されるが、一時的に寛解に至ってもその減量過程で再燃が多く見られ、ステロイド治療抵抗性の難治性症例に対する治療法は未だ確立されていない。我々は、パイロットスタディとして難治性高安動脈炎患者に対する抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab (TCZ) 治療を 2008 年から 2012 年にかけて 4 症例に対して 2 年以上投与して、その安全性と有効性を示唆する結果を得て報告した (Nakaoka et al. *Int Heart J.* 54: 405-11, 2013)。今回の研究では、より多くの難治性高安動脈炎の症例に対して TCZ 治療を施行して安全性と有効性を検討する試験を行った。2012 年 4 月以降に、ステロイド治療抵抗性を示す高安動脈炎患者に対して TCZ (8mg/kg/月) を 2 年間継続投与する治療を開始した。症例は上記パイロットスタディの継続症例が 2 症例(女性 2 名、年齢は 20 歳～22 歳)、今回新規に TCZ を開始登録した症例が 8 症例 (女性 8 名、年齢は 18 歳～58 歳) である。新規症例の 8 例ではいずれの症例においてもプレドニゾロンに加えて何らかの免疫抑制剤が TCZ 治療開始前は使用されていた。継続症例 2 例では、この 1 年半に特に重篤な副作用は観察中に見られず、寛解維持がなされて安全性も確認された。一方、新規投与症例のうち 1 例では TCZ 投与開始後 1 カ月で重篤な下血がみられたが、その原因は後の治療経過から類推すると TCZ との因果関係は否定的であった。それ以外の 9 症例では重篤な副作用は何れも観察されず、順調なステロイド減量が出来ている。新規投与症例のうち 1 例では、合併症として両側腎動脈狭窄による腎血管性高血圧の合併が見られ、ステロイドと他の免疫抑制剤併用では腎血管形成術後の再狭窄が 2 回繰り返し見られて難渋していたが、TCZ 開始後は再狭窄は見られず、降圧剤の使用量も TCZ 治療継続とともに著明な減量に成功している。以上より、難治性高安動脈炎に対する TCZ 治療は安全に施行出来ることが示唆される。また、腎血管性高血圧で再狭窄を繰り返す症例で有効性があると期待出来る。今後は、更に多くの症例で TCZ の安全性と有効性を検討して、近い将来に医師主導型治験などへ展開することが望まれる。

A. 研究目的

高安動脈炎は原因不明の自己免疫疾患であり、治療の第 1 選択は副腎皮質ステロイド

とされる。しかしながら、ステロイド治療で一時的に寛解に至っても多くの症例でステロイド減量過程において再燃が見られる。

よって、ステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の治療法は未確立で、その治療法の確立は急務である。

高安動脈炎患者の interleukin-6(IL-6)血清濃度は疾患活動性と連関すると報告され、IL-6 の重要性が示唆されていた

(*Circulation*; 100, 55, 1999)。申請者らはヒト化抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab (TCZ) を用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を 2008 年から進めてきた。難治性高安動脈炎 4 症例に対して TCZ 治療を 2 年以上継続した症例全てにおいてプレドニゾロン投与量を 0-4mg/日まで減量出来た。その 4 症例のうち 2 症例では画像上の肥厚血管の退縮も観察されて有効性が示唆された。また、TCZ 治療の継続により治療開始後一旦上昇が見られる血清 IL-6 レベルは徐々に低下したが、その低下時期と一致して肥厚血管の画像上の改善が観察されることを見出した

(Nakaoka et al. *Int Heart J.* 54: 405, 2013)。

以上の結果を踏まえて、本研究では難治性高安動脈炎症例に対して TCZ 治療を施行し、その安全性と有効性について検討を進めた。

A. 研究方法

(1) 本臨床研究の対象患者は、上記パイロットスタディ4症例の中でTCZ継続治療が望ましいと判断された難治性症例の2症例(女性2名、年齢24歳～25歳)と、免疫抑制剤をプレドニゾロンに併用しても寛解に至らずプレドニゾロン15mg/日以下に減量困難で、今回新規にTCZを開始した8症例(女性8名、年齢は18歳～58歳)からなる合計10症例である。

(2) TCZ投与方法はパイロットスタ

ディでの方法と同様で、関節リウマチの投与方法に準拠してTCZ (8mg/kg) を4週間に1回点滴する治療を行い、これを2年間継続するプロトコールとした。

(3) 治療期間中は、6カ月に一度画像評価(造影CT,MRI,頸動脈エコー)、3か月に一度胸部X線、心電図撮像、毎月採血とともに診察・問診を行い異常ないことを確認の上で点滴治療を施行した。

(4) 倫理面の配慮：本研究に参加される患者には、治療により起こり得る不利益と危険性の排除に関する説明と同意を行い、その承諾書を得たのち治療を行った。同時に採血等に当って必要な承諾書も得て、患者検体を採取する。その承諾書は倫理委員会の同意に基づいて作成する。採取した患者検体は匿名化した上で保存する。

C. 研究結果

(1) 難治性高安動脈炎患者に対する TCZ 治療の安全性と有効性について

TCZ 投与回数は継続症例 2 症例がこれまで 22 回ずつ、新規症例の 8 症例では 1～22 回まで(平均回数:11.6 回)であった(図 1 参照)。

これら 10 症例中、新規 TCZ 開始症例の 1 例(表の Case3)で TCZ 投与後 1 カ月時点にて下血が観察された。重度の貧血となったため、TCZ の投与を中止したが、

新規の難治性高安動脈炎患者の本臨床試験への登録
(2012年4月～2013年12月)

症例	年齢	性別	TCZ治療 迄の発症期間 (年)	TCZ前の治療	TCZ回数	ステロイド量 (前後) mg	現在の治療
1	29	F	2.4	GC, MTX	22	15→3	PSL 3mg/日 TCZ継続
2	18	F	2	GC, AZA	18	15→2	PSL 2mg/日 TCZ継続
3	31	F	2.8	GC, MTX	1	20→20	PSL 20mg/日 人工工TCZ中止
4	30	F	7.2	GC, AZA, MTX, INF	16	15→4	PSL 4mg/日 TCZ継続
5	22	F	5	GC, AZA	14	15→6	PSL 6mg/日 TCZ継続
6	26	F	12	GC, CsA	13	15→4	PSL 4mg/日 TCZ継続
7	58	F	2	GC, MTX	8	15→10	PSL 10mg/日 TCZ継続
8	43	F	2	GC, AZA	1	15→13.75	PSL 13.75mg/日 TCZ継続

その後の内視鏡などの検査所見と臨床経過から判断すると、TCZと下血の間の因果関係は非常に薄いと推察された。一方、継続症例2例とその他の新規症例9例では、この1年半に特に重篤な副作用は観察中に見られなかった。

TCZ治療が継続出来ている9例ではプレドニゾン投与量はTCZ投与前の平均が15.0 mg/日だったのが、現在は平均6.7 mgまで減量出来ており、TCZのステロイド減量効果は認められている。

(2) 血清IL-6濃度の変遷と一過性の症状の増悪の関連について

血清IL-6値がTCZ投与開始後1週間から3か月の間において500～1000pg/mlと著明な増加を呈する症例が9症例中の4例で観察された。この高IL-6血症の時期に一致して頸部痛、背部痛などの症状の一過性増悪が認められた。その時期に何れの症例でもCRP、血清アミロイドAなどの上昇は認めなかった。これらの症例では、治療開始3か月後以降に一過性に増悪していた症状は徐々に改善して、6か月後までには改善した。また、画像検査でも6か月後時点でこれらの症例で増悪は観察されなかった。

(3) 両側腎動脈狭窄合併した症例での治療経過について

新規投与症例の中でCase2は、発症時からの合併症として両側腎動脈狭窄による腎血管性高血圧が見られた。両側腎動脈にステント留置を行った後、ステロイドと他の免疫抑制剤併用で経過を見ていたが、腎血管形成術後の再狭窄が2回繰り返し見られて難渋していた。検査所見でも再燃傾向が見られたため、TCZ治療を開始した。TCZ治療開始後は血管造影上の有意な腎動脈再狭窄は観察されず、降圧剤の使用量もTCZ治療継続とともに著明な減量に成功しており、腎動脈狭窄合併症例でも安全にTCZ治療を行うことが出来た。

D. 考察

血清IL-6値が高安動脈炎の疾患活動性を反映するバイオマーカーであることはこれまでに既に報告されている(*Circulation*; 100, 55, 1999)。また、我々のパイロットスタディの難治性高安動脈炎4症例で画像検査での肥厚血管の退縮時期と血清IL-6値の一過性上昇後の低下時期とが一致していたことは、TCZ治療を血清中IL-6濃度が十分下がり切るまでは継続する必要がその十分な効果を見る上では必要であることを示唆する(Nakaoka et al. *Int Heart J.* 54: 405-11, 2013)。

高IL-6血症をTCZ投与後一過性に認め、その時期と一致して自覚症状の一過性増悪が見られる症例が存在するが、それらの症例では3-6か月後までにはその増悪症状は徐々に改善して行った。この増悪

ではCRP,血清アミロイドAの増加は伴っていないことから、血中のTCZ濃度が不足しているとは考えにくく、局所的な血管炎症部位でのIL-6組織濃度とTCZ濃度のミスマッチが生じているためではないかと推測される。よって、この一過性増悪の時期を辛抱して乗り切って長期にTCZを投与することで寛解がもたらされることを留意して治療を行う必要がある。

今回の研究では、2012年4月以降合計10症例の難治性高安動脈炎に対してTCZを投与して治療を行っているが、その経過で安全性とステロイド減量における有効性は示唆される結果が得られている。また、腎動脈狭窄合併症例でも他の免疫抑制剤使用で再狭窄が繰り返していた状況を離脱するのに有効であることが観察された。

今後、難治性高安動脈炎に対するTCZ治療の症例数を更に積み重ねて、その安全性と有効性を明らかにする必要があり、その上で医師主導型治験もしくは企業治験などにより検証して難治性症例に使用出来るようにすることが必要である。

F. 研究発表

(研究分担者に下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Ohtsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka, Yasui T, Ikeoka K, Ohtani T, Sakata Y, Shima Y, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Tanaka T, Kishimoto T, Komuro I. Tocilizumab for the treatment of Patients with Refractory Takayasu Arteritis. *Int Heart J*. 54, 405-411, 2013

2. Lee J, Kim KE, Choi D-K, Jan JY, Jun J-J, Kiyonari H, Shioi G, Chang W, Suda T, Mochizuki N, Nakaoka Y, Komuro I, Yoo O-J, Koh GY. Angiopoietin-1 Guides Directional Angiogenesis Through Integrin α v β 5 Signaling for Recovery of Ischemic Retinopathy. *Sci Transl Med*. 5, 203ra127, 2013

3. 中岡良和、瀧原圭子、小室一成. 高安動脈炎の治療. *日本臨床*, 71 ; Supple(1), 173-178, 2013

[学会発表] (計1件)

(国際学会発表)

1. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Ikeoka K, Ohtani T, Sakata Y, Yamauchi-Takahara K, and Komuro I. Tocilizumab Ameliorates Vascular Inflammation and Clinical Symptoms in the Patients with Takayasu Arteritis Refractory to Glucocorticoids. American College of Cardiology (ACC) 2013. 米国 San Francisco (2013年3月9日)
2. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Ikeoka K, Ohtani T, Sakata Y, Yamauchi-Takahara K, and Komuro I. Tocilizumab Ameliorates Vascular Inflammation and Clinical Symptoms in the Patients with Takayasu Arteritis Refractory to Glucocorticoids. International Society for Heart Research Japanese Section 2013, 米国 La Jolla (2013年6月29日)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

難治性血管炎に関する調査研究班
 —高安病における心臓病変の検討—

研究分担者：中村 浩士 山口大学医学部地域医療推進学講座・准教授
 研究協力者：久保 誠 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学・助教
 矢野 雅文 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学・教授
 下地頭一郎 済生会宇都宮病院循環器内科

研究要旨 高安動脈炎における心臓病変を組織学的に解析する目的で、CD69 欠損マウスに coxsackievirus B₃ ウイルスを腹腔内摂取して大血管炎モデルを作成し、大動脈ならびに心臓の組織学的検討を行った。CD69 欠損マウスにおける大血管炎は血管周囲に特徴を認めた。さらにウイルス接種後 2 か月では大動脈弁にも変性を認めており、高安病の病理像に類似していた。

A. 研究目的

臨床調査個人票（2009年）によると、登録患者数 4450 名中、大動脈閉鎖不全症は 35.2%、虚血性心疾患は 12.0%が報告されている。さらに、自験例でも 10 例中 5 例に大動脈閉鎖不全症を認めている。そこで、高安動脈炎における心臓病変を組織学的に解析する目的で、CD69 欠損マウスに coxsackievirus B₃ ウイルスを腹腔内摂取して大血管炎モデルを作成し、大動脈ならびに心臓の組織学的検討を行った。

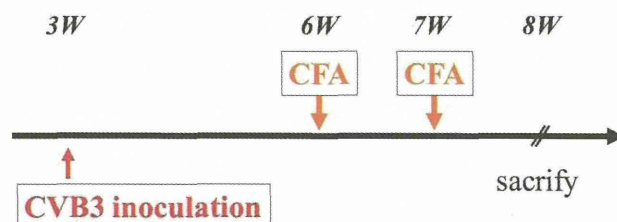
山口大学附属病院における高安病12名の心臓病変の解析

	AR	MR	TR	LVH	LVEDD	LVEF	PH
55M	2		trivial	13	42	71	
29F							
58F	TAA, dilated LA+RA 滲出性破砕性心膜炎(術後 2013.02.20)	trivial			45	65	mild
80F							
77F		mild	mild				
55F					45	70	
54F	ペントール弁置換術(術後 2009.10)	trivial	mild	trivial	13	46	75
43F	弓部±下行大動脈置換	trivial	mild	trivial		42	64
71F			trivial	mild	11	40	73
69F							
68F	ペントール弁置換術	mild	mild	mild	12	42	72
58F		mildASR	trivial	trivial	11	58	79

B. 研究方法

3 週令♂CD69 欠損マウスに coxsackievirus B₃(CVB3)2×10⁴ PFU を腹腔内投与し、3 週間後と 4 週間後にそれぞれ完全フロイントアジュバントを両側鼠蹊部に皮下投与した。

マウス大動脈炎作成プロトコール



C. 研究結果

ウイルス接種後 2 週間における死亡率は 50%であった。炎症性細胞浸潤は心筋間質や血管周囲に focal に集簇していた。大血管に於いては外膜側の浮腫と炎症性細胞浸潤を認めた。また、ウイルス接種 2 か月後に