

201324089A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 亨

平成26(2014)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25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26（2014）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	
II. 分担研究年度終了報告	
1. 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 マルファン症候群手術症例での解析	----- 9
高本眞一・本村 昇	
2. マルファン症候群・近縁疾患に関する研究	-----15
平田恭信	
3. 大動脈疾患の外科的治療・予後についての研究	-----19
胸腹部大動脈置換を施行したMarfan症候群についての検討 志水秀行	
4. 血管型エーラーダンロス症候群に関する研究	-----23
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 古庄知己	
5. 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	-----29
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 申請書・資料・審査結果報告書等	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----53
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----55
V. 研究班名簿	-----85

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25年度はJACVSDを利用し前向き症例登録・解析にむけての具体的手続きを開始した。同レジストリーを中心としては、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するレジストリー構築、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る。今後平成26年度以降は、本レジストリーでの診断・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 東京通信病院 病院長  
本村昇 東京大学医学部附属病院心臓血管外科 准教授  
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 准教授  
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 教授  
宮入剛 聖マリアンナ医科大学心臓血管外科 教授  
竹谷剛 三井記念病院心臓血管外科 科長  
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  
籾持淳 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、中性脂肪蓄積心筋血管症等、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れない。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ペート、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年度は家族性大動脈疾患の前向きな症例集積・検討についての予備的な準備としてJACVSDに結合識疾患併存大動脈術症例の前向き検討を申請し、受理された。本研究は外科・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た。平成25年度はJACVSD登録症例の前向き検討に向けた各施設での倫理申請とweb登録やデータベース構築等、具体的準備を開始した。今後H26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

平成24年度はまずJACVSDからの前向き登録についての予備的解析検討を行った。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、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・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現体制を基礎に、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準備を進めた。

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・解析を行った。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った。

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。研究班構成員在籍及び川崎幸病院の5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。2013.12前向き検討に際しての倫理申請を行い、2014年3月に許可が下り現在各施設での倫理申請及び症例登録・dataの蓄積を開始している。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・設置を終了しており、さらに2013年12月より2014年3月にかけてweb登録システムの開発を行い現在最終調整中である。

#### D. 考察

##### ①学術的・国際的意義

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). Hoff E, Eagle T, Pyeritz RE, Ehrlich M, Voehringer M, Bossone E, Hutchison S, Peterson MD, Suzuki T, Greason K, Forteza A, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA.  
Pulse pressure and type A acute aortic dissection in-hospital outcomes (from the International Registry of Acute Aortic Dissection).  
*Am J Cardiol.* 2014, 113: 1255-9.

- 2). Bossone E, Corteville DC, Harris KM, Suzuki T, Fattori R, Hutchison S, Ehrlich MP, Pyeritz RE, Steg PG, Greason K, Evangelista A, Kline-Rogers E, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA.  
Stroke and outcomes in patients with acute type A aortic dissection.  
*Circulation.* 2013, 128: S175-9.
- 3). Larsen M, Bartnes K, Tsai TT, Eagle KA, Evangelista A, Nienaber CA, Suzuki T, Fattori R, Froehlich JB, Hutchison S, Sundt TM, Januzzi JL, Isselbacher EM, Montgomery DG, Myrmet T.  
Extent of preoperative false lumen thrombosis does not influence long-term survival in patients with acute type a aortic dissection.  
*J Am Heart Assoc.* 2013, 2 : e000112.
- 4). Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N, Takamoto S.  
Risk model of cardiovascular surgery in 845 marfan patients using the Japan adult cardiovascular surgery database.  
*Int Heart J.* 2013, 54: 401-4.
- 5). Fujimoto H, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Ishida J, Ando J, Fujita H, Komuro I, Nagai R.  
Processed B-Type Natriuretic Peptide Is a Biomarker of Postinterventional Restenosis in Ischemic Heart Disease.  
*Clin Chem.* 2013, 59: 1330-1337.
- 6). Enooku K, Kato R, Ikeda H, Kurano M, Kume Y, Yoshida H, Ono T, Aizawa K, Suzuki T, Yamazaki T, Yatomiyama Y.  
Inverse correlations between serum ADAMTS13 levels and systolic blood pressure, pulse pressure, and serum C-reactive protein levels observed at a general health examination in a Japanese population: A cross-sectional study.  
*Clin Chim Acta.* 2013, 421: 147-151.
- 7). Sawaki D, Suzuki T.  
Targeting Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling in Aortopathies in Marfan Syndrome.  
*Circ J.* 2013, 77(4): 898-899.



- 8). Bechmann LP, Vetter D, Ishida J, Hannivoort RA, Lang UE, Kocabayoglu P, Isabel Fiel M, Muñoz U, Patman GL, Ge F, Yakar S, Li X, Agius L, Lee YM, Zhang W, Yiu Hui K, Televantou D, Schwartz GJ, Leroith D, Berk PD, Nagai R, Suzuki T, Reeves HL, Friedman SL.  
Post-transcriptional activation of PPAR alpha by KLF6 in hepatic steatosis. *J Hepatol.* 2013, 58(5): 1000-1006
  - 9). Aizawa K, Suzuki T.  
Takotsubo Cardiomyopathy: Japanese Perspective. *Heart Failure Clin.* 2013, 9(2): 243-247.
  - 10). Bossone E, Suzuki T, Eagle KA, Weinsaft JW.  
Diagnosis of Acute Aortic Syndromes - Imaging and Beyond. *Herz.* 2013, 38(3): 269-276.
  - 11). Suzuki T, Bossone E, Sawaki D, Janosi RA, Erbel R, Eagle K, Nagai R.  
Biomarkers of aortic diseases. *Am Heart J,* 2013, 165(1): 15-25.
  - 12). Garrido-Martín EM, Blanco FJ, Roque M, Novensà L, Tarocchi M, Lee UE, Suzuki T, Friedman SL, Botella LM, Bernabeu C.
  - 13). Vascular injury triggers Krüppel-like factor 6 (KLF6) mobilization and cooperation with Sp1 to promote endothelial activation through upregulation of the Activin Receptor-Like Kinase 1 (ALK1) gene. *Circ Res.* 2013, 112: 113-27.
- 2.学会発表
- 1). The 12th Human Proteome Organization World Congress (HUPO 2013, Yokohama, Japan, 2013/9/15)  
Kenichi Aizawa, Toru Suzuki, Hiroka Fujimoto, Daigo Sawaki,  
Processed B-type natriuretic peptide is a biomarker of post-interventional restenosis in ischemic heart disease
  - 2). American college of cardiology scientific session 2013 (San Francisco, CA, USA: 2013/3/9-11)  
William T. Froehlich, Jip L. Tolenaar, Toru Suzuki, Artur Evangelista Masip, Alan Braverman, Linda Pape, Matthias Voehringer, Patrick O'Gara, Alberto Forteza, Kevin Greason, Philippe Steg, Eric Isseibacher, 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)
  - 3). 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 Isseibacher, Christoph Nienaber, Kim Eagle, Patrick O'Gara,  
Influence of Family History on Acute Aortic Dissection: An Analysis from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)
  - 4). 2012 Gordon Research Conference; Mammalian DNA Repair (Ventura, CA, USA: 2013/2/10-15)  
Hong Zhan, Toru Suzuki, Kenichi Aizawa, Daigo Sawaki, Junichi Ishida, Bo-Kyung Son, Kiyoshi Miyagawa, Issei Komuro, Ryozi Nagai  
Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)-mediated DNA Damage Response in Cardiac Fibroblasts Plays an Important Role in Modulating Doxorubicin-induced Cardiotoxicity
  - 5). 第78回日本循環器学会総会・学術集会 (東京: 2014/3/21-23)  
鈴木 亨,  
モーニングレクチャー 心血管バイオマーカー
  - 6). Kenichi Aizawa, Toru Suzuki, Hiroka Fujimoto, Daigo Sawaki, Junichi Ishida, Jiro Ando, Hideo Fujita, Ryozi Nagai, Issei Komuro  
Processed B-type natriuretic peptide measured by immuno-mass spectrometry is a biomarker of post-interventional restenosis in ischemic heart disease
  - 7). Zhan H, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Ishida J, Son BK, Manabe I, Miyagawa K, Nagai R, Komuro I.  
Doxorubicin-induced Cardiotoxicity is Regulated by Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) in Cardiac Fibroblasts
  - 8). Bo-Kyung Son, Toru Suzuki, Daigo Sawaki, Kenichi Aizawa, Hong Zhan, Junichi Ishida, Takayoshi Matsumura, Scott J. Friedman, Ryozi Nagai,

Issei Komuro

Novel mechanism of aortic dissection involving regulation of dendritic cells and macrophage by granulocyte/macrophage colony stimulating factor

- 9). Daigo Sawaki, Toru Suzuki, Kenichi Aizawa, Takayoshi Matsumura, Junichi Ishida, Bo-Kyung Son, Hong Zhan, Scott J. Friedman, Ryozi Nagai, Issei Komuro

Cardiomyocyte Modulates Cardiac Fibrosis by Transcription Control of Fibroblasts Regulating ECM Factors

#### 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。

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  
マルファン症候群手術症例での解析

研究分担者 高本眞一 三井記念病院院長  
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准教授  
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教授  
宮入剛 聖マリアンナ医科大学心臓血管外科教授  
竹谷 剛 三井記念病院心臓血管外科科長

#### 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。

本研究は、日本における4年間の胸部～腹部大動脈置換術を受けたマルファン症候群患者の短期予後評価を目標とした。データは日本成人心臓血管外科データベース(JCVSD)から集計した。2008年1月～2011年1月で心臓血管外科を受けたマルファン症候群例845人をレトロスペクティブに分析した。リスクモデルの推定にはロジスティック回帰を使用した。

初期死亡率は4.4%(37/845)、死亡予測モデルによる、オッズ比(OR)、95%信頼区間(CI)およびP値は、以下の通りであった。

腎臓不全;(オッズ比11.37;CI、3.72- 34.66;P<0.001)

呼吸器疾患;(オッズ比11.12;CI、3.20-38.67;P<0.001)

大動脈解離(オッズ比13.02; CI、2.80- 60.60; P = 0.001);

偽性動脈瘤(オッズ比11.23; CI、1.38-91.66; P = 0.024);

胸腹大動脈瘤(オッズ比2.67; CI、1.22-5.84; P = 0.014);

大動脈破裂(オッズ比4.23; CI、1.26-14.23; P = 0.002)。

死予測モデルによるCindexは0.82であり、Hosmer-Lemeshow P値は0.56であった。

この研究から心臓血管外科を受けるマルファンの患者の手術死亡に腎不全および呼吸器疾患が大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。大動脈解離または大動脈破裂を持った患者が高い手術死亡率を示したことから、緊急手術を回避する綿密なフォローアップが本症例での手術予後の改善に不可欠であることも明らかとなった。また胸腹大動脈に及ぶ手術はマルファン症候群においても同様に難易度が高い事が示された。

### 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。同疾患は常染色体優生遺伝であり、眼・筋骨格・心血管系に多種多様な臨床症状を呈する。大動脈根部の拡張及び大動脈解離がマルファン症候群症例での死因筆頭となっている。マルファン症候群での大動脈瘤は典型的には梨様拡張でありValsalva洞の進行的拡張を伴う。早期の診断及び、Beta1手術や最近では弁温存術の早期施行が長期予後には重要とされている。マルファン症候群への手術療法は単一施設では例数が限られており、日本全国を網羅した報告は前例がない状態である。本研究では、2008年1月より2011年1月まで心血管手術を施行したマルファン症候群症例について日本成人心血管手術データベース

(JACVSD)を使用し、術リスク因子の評価を行った。

### 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)は2000年に開始され日本全国の心血管手術症例を集積している。

JACVSDでは、現在心臓血管外科を行なうすべての日本の病院(235の病院)のほぼ半分からの臨床情報を蓄積しており、データ収集形式は合計255項目の記録より構成されている(<http://www.jacvsd.umin.jp>)。また、これらは、STS全国データベース(各定義は<http://sts.org>を参照)中のものほとんど同一である。JACVSDは、各参加する病院データ・マネージャーがウェブ経由でデータの提出を可能とするデータ収集システム用ソフトウェアを開発利用している。

JACVSDへの参加は任意であるが、データ完全性が優先されており、提出されたデータの正確性を、事務局メンバーの月毎訪問チェックによりカルテとデータを照合し行うことにより維持している。

2008年1月1日より2011年12月31日までの心血管系手術を施行したすべてのマルファン症候群症例を対象とした。インフォームドコンセント不備例や年齢・性別・術後30日状態が不備な例も除外された。データクリーニング後、リスクモデル検討のため、235施設より845症例が対象となっ

## 表1 Patients

CABG	62(7.3%)	smoking	104(12.2%)
Mechanical valve	268(31.6%)	COPD	83(9.8%)
Bioprosthetic valve	48(5.7%)	Diabetes	17(2.0%)
Aortic regurgitation $\geq 2$	371(43.7%)	Renal insufficiency	24(2.8%)
Aortic regurgitation $\geq 3$	245(28.9%)	Cerebrovascular accident	45(5.3%)
Operation indication		Aortic valve stenosis	4(0.5%)
Emergent Operation	169(19.9%)	Preoperative congestive heart failure	77(9.1%)
NYHA class $\geq 2$	244(28.7%)	Prior cardiac operation	50(5.85)
LVEF < 50%	18(2.1%)	Hypercholesteremia	89(10.5%)
Endocarditis	19(2.2%)		
Hypertension	356(41.9%)		
Associated coronary disease	18(2.2%)		
History of myocardial infarction	19(2.2%)		

## 表2 Results(Mortality)

	有意確率	oddsratio	95% 信頼区間	
			下限	上限
腎機能	0	11.366	3.727	34.662
呼吸障害1	0	11.115	3.195	38.667
解離性動脈瘤	0.001	13.017	2.796	60.604
仮性瘤	0.024	11.234	1.377	91.658
手術適応 Rupture	0.02	4.225	1.256	14.215
Aorta_Thoracoab dominal	0.014	2.668	1.22	5.835

た。  
 エンドポイント： 1次エンドポイントは術後30日の死亡率とした。在院期間に関わりなく、退院後の死亡も含めた。先行研究に従い、主要合併症は術後入院中の5状態：脳卒中・理由を問わず再手術・24時間を超える人工呼吸器管理・腎不全・深部正中創部感染、とした。  
 解析方法： 解析は多重ロジスティック回帰として行った（表1）。カテゴリー変数に対しては $\chi^2$ 乗検定を、連続変数に対してはWilcoxon rank sum検定もしくは非ペア

t検定を行った。転記毎に多重ロジスティック回帰分析を行った。

### C. 研究結果

症例：

患者背景及び転帰は表1を参照。年齢の中央値は41.9±13.9歳であった、また男性比率は59.7%であった。

早期死亡・早期合併症：

表2参照。術後30日での手術死亡率と主要合併症の発生率は4.4%及び23.0%であった。

リスクモデル：

多重回帰分析では術後死亡率に寄与する6

## 表3 Results(Composite)

	有意確率	odds ratio	95% 信頼区間	
			下限	上限
年齢区分3	0.033	1.292	1.02	1.635
性別	0.002	1.829	1.256	2.664
心筋梗塞	0.011	3.566	1.336	9.519
再手術	0.001	2.02	1.355	3.011
NHYAclass2以上	0.007	1.688	1.154	2.469
LVFbad	0.032	3.105	1.101	8.757
急性動脈瘤	0	2.339	1.526	3.586
手術適応 Rupture	0	6.975	2.606	18.669
Aorta_Arch	0	2.376	1.608	3.512
Aorta_Thoracoab dominal	0	3.511	2.124	5.806

術前因子が指摘された(表3参照)。術前の腎機能低下(クレアチニン>3.0 mg/dL)、及び重症の肺疾患が有意に術危険性に寄与を示した。また解離性大動脈瘤、偽性大動脈瘤、胸腹大動脈瘤、大動脈瘤破裂等の緊急手術も同様に危険因子であった。リスクモデルの妥当性はC-index (ROC曲線解析上のAUC)、Hosmer-Lemeshowテストを用いて評価を行った。C-indexは死亡率モデルでは0.82であり、また死亡・合併症複合では0.76であった。Hosmer-Lemeshowテストでのp値はそれぞれ0.56、0.35であった。

#### D. 考察・E. 結論

この研究から心臓血管外科を受けるマルファン症の患者の手術死亡に腎不全および呼吸器疾患が大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。大動脈解離または大動脈破裂を持った患者が高い手術死亡率を示したことから、緊急手術を回避する綿密なフォローアップが本症例での手術予後の改善に不可欠であることも明らかとなった。また胸腹大動脈に及ぶ手術はマルファン症候群においても同様に難易度が高い事が示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1: 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.

2: 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.

3: Kodaira M, Kawamura A, Miyata H, Nomura S, Suzuki M, Ishikawa S, Momiyama Y, Nakagawa S, Sueyoshi K, Takahashi T, Takamoto S, Ogawa S, Sato Y, Kohsaka S, Fukuda K; JCD-KICS Investigators. Door to balloon time: how short is enough under highly accessible nationwide insurance covera

ge? Analysis from the Japanese multicenter registry. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 20;168(1):534-6.

4: 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.* 2013 Oct;44(4):711-7.

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

6: JCS Joint Working Group. Guidelines for elective percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease (JCS 2011) published in 2012--digest version. *Circ J.* 2013;77(6):1590-607. Epub 2013 May 9.

7: JCS Joint Working Group. Guidelines for the clinical application of bypass grafts and the surgical techniques (JCS 2011) published in 2012--digest version. *Circ J.* 2013;77(6):1608-41. Epub 2013 May 14.

8: Kubota H, Miyata H, Motomura N, Ono M, Takamoto S, Harii K, Oura N, Hirabayashi S, Kyo S. Deep sternal wound infection after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2013 May 20;8:132. doi: 10.1186/1749-8090-8-132.

9: Tokuda Y, Miyata H, Motomura N, Araki Y, Oshima H, Usui A, Takamoto S; Japan Adult Cardiovascular Database Organization. Outcome of pericardiectomy for constrictive pericarditis in Japan: a nationwide outcome study. *Ann Thorac Surg.* 2013 Aug;96(2):571-6.

10: Miyairi T, Miura S, Taketani T, Kusuhara T, Lee Y, Unai S, Ohno T, Fukuda S, Takamoto S. Intraoperative assessment for mitral valve competency in a beating heart under retrograde coronary perfusion. *Int Heart J.* 2013;54(4):192-5.

11: Higuchi K, Takamoto S. A modified technique of intercostal artery implantation for thoracoabdominal aortic aneurysm using the tube of the aortic wall. *Ann Vasc Dis.* 2013;6(3):662-5. doi: 10.3400/avd.cr.13-00049. Epub 2013 Aug 12. Review.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

12: Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N, Takamoto S; Japan Adult Cardiovascular Database Organization. Risk model of cardiovascular surgery in 845 Marfan patients using the Japan adult cardiovascular surgery database. *Int Heart J.* 2013;54(6):401-4.

13: Higuchi K, Takamoto S. Graft anastomosis technique in the fragile aorta. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013 Oct;21(5):628-30.

14: Takeda K, Miyata H, Motomura N, Yamauchi T, Toda K, Sawa Y, Takamoto S. Contemporary perioperative results of heart valve replacement in dialysis patients: analysis of 1,616 patients from the Japan adult cardiovascular surgery database. *J Heart Valve Dis.* 2013 Nov;22(6):850-8.

15: Dohi M, Miyata H, Doi K, Okawa K, Motomura N, Takamoto S, Yaku H; on behalf of the Japan Cardiovascular Surgery Database. The off-pump technique in redo coronary artery bypass grafting reduces mortality and major morbidities: propensity score analysis of data from the Japan Cardiovascular Surgery Database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Mar 12. [Epub ahead of print]

16: Ohtomo K, Shigeeda T, Hirose A, Ohno T, Kinoshita O, Fujita H, Ando J, Nagai R, Takamoto S, Kadowaki T, Kato S. Silent myocardial ischaemia in patients with diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2014 Feb 7. [Epub ahead of print]

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

厚生労働省科学研究費補助金  
総合研究報告書

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	東京通信病院
研究協力者	今井 靖	自治医科大学附属病院 循環器内科
研究協力者	藤田大司	東京大学医学部附属病院 循環器内科
研究協力者	鈴木淳一	東京大学大学院医学系研究科先端臨床医学開発講座

**研究要旨：**

心血管疾患の発症において歯周菌が関与していることが近年注目されている。今回、我々は日本人マルファン症候群における心血管表現型と歯周病および歯周菌との関連について調査した。その結果、大動脈瘤ないしは弁膜症を有するマルファン症候群症例において、年齢・性別を一致させた非マルファン症例と比べて、歯周病の罹病率や重症度が高く、歯周ポケットが深いことが判明した。歯周菌の一つである *Prevotella intermedia* の血清抗体価はマルファン症例で有意に低く、同菌への免疫防御不足がマルファン症候群における心血管表現型の進展に関与しているものと思われた。

**A. 研究目的**

マルファン症候群は常染色体優性遺伝の全身結合組織疾患であり、特徴的な骨格、水晶体偏位、若年発症の大動脈瘤や解離などを特徴とする。大動脈瘤や解離は生命予後に直結し、その早期発見、早期治療、ならびに有効な予防手段の開発は現在の重要な課題である。近年では、歯周病菌と心血管疾患との関連が注目されている。マルファン症候群においては結合組織異常の一つとして、小顎や歯列密生を伴い、歯周病に罹患しやすいことが知られており、今回我々は日本人マルファン症候群における歯周病と心大動脈表現型との関連について検討した。

**B. 研究方法**

当院マルファン専門外来を受診した心血管系の表現型を有するマルファン症例、および年齢・性別を一致させた心血管障害を有する非マルファン症例について、歯周病と歯周菌の調査を行った。歯科医師による評価項目は community periodontal index (CPI 0-4, 歯周病の重症度を示し 4 が重症)、歯周ポケットの深さ、出血の有無、残歯数などであった。唾液および歯周プラークより PCR 法にて歯周菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.*



actinomycetemcomitans、Prevotella intermedia (P. intermedia)を検出し、それらに対する血清抗体価をELISA法にて測定した。

マルファン症候群の診断は改訂 Ghent 基準 (2010 年) を用いて行った。

### C. 研究結果

心血管系表現型を有する日本人マルファン症例 47 例と非マルファン症例 48 例を比較検討した。マルファン群では、43 例に大動脈瘤、18 例に心臓弁膜症を認めた (一部重複あり)。非マルファン群では、34 例が不整脈、7 例が末梢動脈疾患、5 例が心筋症、2 例が心筋梗塞であった。平均年齢 (35.2 ± 1.8 vs 33.5 ± 0.9)、男女比 (29/18 vs 29/19)、血清 CRP (0.32 ± 0.13 vs 0.33 ± 0.13) および BNP (26.1 ± 4.8 vs 44.7 ± 10.1) は両群で有意差は認めなかった。歯周病の重症度を示す community periodontal index (CPI, 0-4) はマルファン群で有意に高く (平均 CPI 2.85 ± 0.11 vs 2.04 ± 0.17; P < 0.05, CPI ≥ 3 82.6% vs 39.6%; P < 0.05)、残歯本数は少なく (26.8 ± 0.4 vs 28.3 ± 0.4; P < 0.05)、歯周ポケットは深かった (3.07 ± 0.09 vs 2.33 ± 0.07 mm; P < 0.05)。測定した 3 種類の歯周菌に関しては唾液ないしは歯周プラーク内では有意差がなかったものの、血清抗体価に関しては Prevotella intermedia に関してマルファン群で有意に低かった (170,800 ± 19,790 vs 273,800 ± 45,020 U/ml; P < 0.05)。

### D. 考察

心血管系の表現型を有する日本人マルファン症例は、非マルファン症例に比べて歯周

病の罹患率が高く、またより重症である傾向にあった。マルファン症候群の原因であるフィブリリンは歯周組織の構成要素でもあり、これが障害されることが歯周病発症の一因であると推測される。近年、歯周病菌が心血管障害の進展に関与していることが注目されているが、マルファン症候群においても Prevotella intermedia が大動脈瘤や弁膜症の病態生理に関与している可能性がある。今後は、予後予測因子や新たな治療標的としての活用が期待される。

### E. 結論

歯周病はマルファン症候群の心血管系表現型の進行に関連しており、起因菌の一つである Prevotella intermedia が今後の重要な治療標的になる可能性がある。

### G. 研究発表

#### 【論文発表】

1. ○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 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 Physiol. 2013;304:H740-8.
3. Hasumi E, Iwata H, Kohro T, Manabe I, Kinugawa K, Morisaki N, Ando J, Sawaki D,

- Takahashi M, Fujita H, Yamashita H, Ako J, Hirata Y, Komuro I, Nagai R. Diagnostic implication of change in B-type natriuretic peptide (BNP) for prediction of subsequent target lesion revascularization following sirolimus-eluting stent deployment. *Int J Cardiol.* 2013;168:1429-34.
4. Takahashi M, Suzuki E, Kumano S, Oba S, Sato T, Nishimatsu H, Kimura K, Nagano T, Hirata Y. Angiopoietin-1 mediates adipose tissue-derived stem cell-induced inhibition of neointimal formation in rat femoral artery. *Circ J.* 2013;77:1574-84.
  5. Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sato S. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2014;24:106-11.
  6. Amiya E, Watanabe M, Takata M, Watanabe S, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Omori K, Maemura K, Hirata Y, Nagai R, Komuro I. Differences in body temperature variability between subjects with and without diabetes and predictive value for cardiovascular events. *Circ J.* 2013;77:1844-53.
  7. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Heart Vessels.* 2013 Jul 14. [Epub ahead of print]
  8. Suzuki JI, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. High incidence and severity of periodontitis in patients with Marfan syndrome in Japan. *Heart Vessels.* 2013 Nov 8. [Epub ahead of print]
  9. Watanabe R, Azuma RW, Suzuki JI, Ogawa M, Itai A, Hirata Y, Komuro I, Isobe M. Inhibition of NF-kappaB activation by a novel IKK inhibitor reduces the severity of experimental autoimmune myocarditis via suppression of T-cell activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 Oct 4. [Epub ahead of print]
  10. Sahara M, Ikutomi M, Morita T, Minami Y, Nakajima T, Hirata Y, Nagai R, Sata M. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 promotes the development of atherosclerosis and arterial neointima formation. *Cardiovasc Res.* 2013 Nov 4. [Epub ahead of print]
  11. Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N, Takamoto S. Risk model of cardiovascular surgery in 845 Marfan patients using the Japan adult cardiovascular surgery database. *Int Heart J.* 2013;54:401-4.
  12. Higashikuni Y, Tanaka K, Kato M, Nureki O, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sata M. Toll-like receptor-2 mediates

- adaptive cardiac hypertrophy in response to pressure overload through interleukin-1 $\beta$  upregulation via nuclear factor  $\kappa$ B activation. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000267.
13. Jo-Watanabe A, Ohse T, Nishimatsu H, Takahashi M, Ikeda Y, Wada T, ShirakawaJI, Nagai R, Miyata T, Nagano T, Hirata Y, Inagi R, Nangaku M. Glyoxalase I reduces glycative and oxidative stress and prevents age-related endothelial dysfunction through modulation of endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Aging Cell.* 2014 Feb 24. [Epub ahead of print]
14. Fujita D, Takahashi M, Doi K, Abe M, Tazaki J, Kiyosue A, Myojo M, Ando J, Fujita H, Noiri E, Sugaya T, Hirata Y, Komuro I. Response of urinary liver-type fatty acid-binding protein to contrast media administration has a potential to predict one-year renal outcome in patients with ischemic heart disease. *HeartVessels.* 2014 Feb 20. [Epub ahead of print]
15. Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome -a possible role of prevotella intermedia-. *PLoS One.* 2014;9:e95521.
16. ○藤田大司、今井靖、平田恭信：「HEART's Selection」循環器遺伝子診療の新展開-遺伝子型から臨床へ-マルファン症候群。心臓 2014;46, 21-26.
17. ○藤田大司、今井靖、平田恭信：新しい診断と治療の ABC42 大動脈瘤・大動脈解離 改訂第 2 版 マルファン症候群の経過・治療・予後 1. 内科治療。最新医学社 2013;244-252
- 【学会発表】
1. ○Fujita D, Imai Y, Takeda N, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Komuro I: Risk factors for acute aortic event in Japanese Marfan patients. Can we predict aortic dissection?. 78<sup>th</sup> Japanese Society of Circulation (2014.3.21-23, Tokyo)
2. ○藤田 大司、今井 靖、武田 憲文、加藤 昌義、西村 敬史、平田 恭信、小室 一成：マルファン症候群合併妊娠における大動脈解離の危険性：東大病院マルファン外来における経験。第 61 回日本心臓病学会（熊本、2013.09.20-22）
- 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、高橋政夫、清末有宏、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

#### 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 25 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胸腹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胸腹部大動脈置換を施行した Marfan 症候群の連続 8 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、周術期の胸腹部人工血管置換の治療成績、遠隔期成績は良好であった。

したがって Marfan 症候群の治療においては手術時期や術式選択が重要であり、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 25 年度においては、Marfan 症候群の生命予後に直結する胸腹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胸腹部大動脈手術を施行した Marfan 症候群連続 8 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

胸腹部大動脈人工血管置換術を施行した Marfan 症候群 8 例（男性 5 例・女性 3 例；年齢 35.9 +/- 15.2 歳）のうち、大動脈解離（+）の症例が 7 例（全員慢性期症例）であり発症から手術までの期間は 52.1 +/- 57.8 ヶ月、大動脈解離（-）の症例

が 1 例であった。手術時の瘤径は 60.9 +/- 12.7mm であった。

既往歴としては下行大動脈置換術 1 例、腹部人工血管置換術 3 例、大動脈基部置換術(Bentall 術)2 例、自己弁温存基部形成術(Remodeling)2 例、僧帽弁形成術 1 例、全弓部置換術 1 例であった。

術後遅発性対麻痺 1 例に認めた他合併症は無く、全例自宅退院となった。在院死亡は 0 例で、平均観察期間 44.3 +/- 15.2 ヶ月であり遠隔死亡および大動脈関連イベントは一人もいなかった。

#### 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、胸腹部大動脈人工血管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。

下行大動脈から胸腹部にかけての解離性あるいは真性大動脈瘤にたいする手術選択は、二期的にあるいはステントグラフトを併用した段階的な手術などを選択する場合もあるが、Marfan 症候群に対しては遠隔期に残存瘤が高率で拡大すること、ステントグラフト内挿術の landing には壁の脆弱性から不適であることなどにより、当院では積極的に一次的に胸腹部大動脈まで人工血管で置換する術式を選択してきた。

一次的な手術では広範囲の置換になるために周術期や合併症が危惧されるが、今回の結果では周術期初期の成績は満足のものであった。