

201324089B

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

総合研究報告書

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24－25年度 総合研究報告書

研究代表者 鈴木 亨

平成26（2014）年5月

目 次

I. 総合研究報告	
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. 分担総合研究報告	
1. マルファン症候群・近縁疾患に関する研究	-----9
平田恭信	
2. 大動脈疾患の外科的治療・予後についての研究	-----13
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	
3. 血管型エーラーダンロス症候群に関する研究	-----21
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	
(資料) ・結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・解離に対する 外科治療成績の検討（JCVSD 2008-2011年度成績） ・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（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	-----57
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----61
V. 研究班名簿	-----157

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究終了報告書

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

研究代表者 鈴木 亨 東京大学大学院医学系研究科ユビキタス予防医学講座准教授

研究要旨

大動脈疾患は増加傾向にあり死亡率が高く、特に遺伝的な背景を有する病態は解明が進んでいない。この現状に、我々は平成23年度難治性疾患克服事業として「家族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的としたレジストリー構築に関する研究」をフィージビリティスタディーとして開始した。継続的追跡の為の共通基盤整備をまず進める目的で、全国的な外科データベースである日本成人心臓血管外科学会/データベース（JACVSD）からの症例抽出を行っている。JACVSDの特徴は42都道府県456心臓血管外科施設の手術症例が遺漏なく集積され、全日本を網羅し、極めて信頼性・継続可能性が高い点である。現在、本邦初の全国的共通基盤に基づいた家族性大動脈疾患のレトロスペクティブな登録を行っている。

当研究は大動脈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。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・提言が期待出来るメンバー構成にて開始された。

平成24から25年度にかけJACVSDを利用し全国基盤に基づいた大動脈疾患の前向き及び後ろ向きレジストリーを構築し、倫理申請及びweb登録データベースの作成、前向き検討に向けての参加施設間での調整等、症例登録・解析にむけての具体的手続きを開始した。成果として1)初の全国的基盤に基づいた大動脈疾患に関してのレジストリー構築、2)登録症例の解析成果から、大動脈手術におけるリスクモデルの構築・報告、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）との協調体制整備を達成している。

本レジストリーは日本の現況に最も即した大動脈症例数・予後を反映すると考えられ、拡充により効果的に大動脈疾患全体の一元化された把握・追跡/解析・情報発信を可能にする。我が国の大動脈疾患を包括的かつ縦断的に集積する二度とない機会であり、世界で同時に進められている同様の研究との協力体制を通して世界に先駆けて本邦の病態ならびに診療の位置づけを理解する契機になるとも考えられる。今後も本レジストリーは継続する為、平成26年度以降は診断・治療・予後指標等、更なる成果を確認した時点で関連学会や他レジストリー研究とガイドライン作成・補完等を含めた連携を図る方針である。

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
旗持淳 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。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、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が存在する。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・提言が期待出来る構成のもと開始された。

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。またマルファン症候群での手術リスクモデル解析等、レトロスペクティブな解析の成果が既に出始めている。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

備も目的とする、また本レジストリーはJACVSD（今後はナショナル・クリニカル・データベース：NCD）を基盤とした登録・解析レジストリーであり、継続しており、他のレジストリー研究での利用や融合も検討可能と捉えている。更には今後、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）等との比較・発信も視野に入れており既にGenTACとは研究代表鈴木亨の元、バイオマーカーリソース等での協調体制が取られ始めている。

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めないようにする。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

① 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・解離手術症例を抽出し、レジストリーとして登録を開始すること妥当と判断された。同一施設からのJACVSDへの研究協力依頼は2件までに制限されており、本村講師を通じ、三井記念病院心臓血管外科宮入剛部長・高本眞一病院長の協力を仰ぐ形でJACVSDへのデータ利用申請を行った。2011年9月に日本心臓血管外科手術データベース機構(JSVSD)に申請を行い、2011年10月の第64回日本胸部外科学会定期学術会議JACVSDデータベース施設会議において認可されるに至った。具体的には、年齢・性別・家族歴・併存疾患・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法やCT所見、および術後合併症の発症状況・生命予後を主に抽出しレジストリーとして症例登録を開始した。また平成23-24年度は、解析対象を2004年1月1日より2011年12月31日までとするレトロスペクティブな解析とし、平成24年以降は前

向き検討、非家族性大動脈疾患の登録を予定する方針とした。結合織疾患（遺伝素因）を有する大動脈瘤・解離症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行う為のレジストリー構築に先立ち、対象疾患群の最も侵襲的治療としての外科治療成績を分析し、また本疾患群が大動脈手術のリスク要因となり得るかを検討対象課題として設定した。

2011年8月から2012年1月にかけて、個人情報管理の徹底の上、抽出記号化記録のストレージ・解析モジュール・ソフトの開発を外務医療システム開発・運用の専門グループと相談・委託の上、開発・調整を行った。これにより2012年1月頃よりJACVSD登録症例よりの結合織疾患を合併した（Marfan症候群等家族性大動脈症候群もふくまれる）手術症例についての解析が以下の項目に沿って可能な状態となった。すなわち、

- ・大動脈瘤・解離の種類、数
- ・瘤の位置（中枢・抹消）
- ・瘤の近位端からの距離（左総頸動脈まで、左鎖骨下動脈まで、腹腔動脈まで）
- ・中枢の口径、・長さ・石灰化の有無、血栓（粥腫）
- ・狭窄・閉塞の有無・部位・程度
- ・エンドリークの有無・部位・種類
- ・画像診断
- ・術直後成績
- ・退院時成績

についての統計解析データを下にした報告・提言が可能となり家族性大動脈瘤・解離症例の抽出・登録データベースの効果的かつ継続可能な構築がなされた。

また、バイオリソースレジストリーとしての症例登録も平行して行う方針としており、東京大学医学部附属病院心臓血管外科/循環器内科、他近在関東圏の主要大動脈疾患センターにおいて、血液・遺伝子・手術検体のバンキング・解析に向けて環境整備（検体処理・実験解析環境・ディープフリーザー等貯蔵管理）ならびに倫理委員会申請が現在進行中である。

本研究事業の目的は、家族性を含めた大動脈疾患の遺伝形式や治療反応・予後についての知見集積、症例登録の基盤整備を行うことである。平成24年度研究計画として、①平成23年度から継続している後ろ向き研究：結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背

景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の検討の継続解析、及び②現体制を基盤に、大動脈手術症例の前向き検討の基盤整備及びデータ登録の開始が達成目標であり、日本成人心臓血管外科手術データベース（JACVSD）を通じた登録手術症例の解析準備を進めた。

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（参考資料）。③2012年9月より12月にかけて、ナショナル・クリニカル・データベース（NCD）とも抽出記号化記録のストレージ・解析モジュール・ソフトの開発を依頼し開発・設置

を終了していおり、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。全国的な外科データベースである日本成人心臓血管外科学会/データベース (JACVSD) 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、遺伝性大動脈疾患について前向き登録・研究を開始している。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のみならず、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治療法や治療リスク等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本研究の成果、及び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 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- β 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.
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.
 - 13). Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel H J, Hutchison S, Suzuki T, Peterson MD, Di Bartolomeo R, Folesani G, Pyeritz RE, Braverman AC, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA, Fattori R. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: Observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection.
J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 145(2): 385-390.
 - 14). Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, Cooper JV, Januzzi JL Jr, Braverman AC, Montgomery DG, Fattori R, Pape L, Harris KM, Booher A, Oh J, Peterson M, Ramanath VS, Froehlich JB.
Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection; (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]).
Am J Cardiol 109:122-127, 2012
- 2.学会発表
- 1). The 12th Human Proteome Organization World Congress (HUPO 2013, Yokohama, Japan, 2013/9/15)
Kenichi Aizawa, Toru Suzuki, Hirotsugu 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 Isselbacher, Christoph Nienaber, Kim Eagle, Santi Trimarchi, Predictors of Death in Type B Acute Aortic Dissection Patients: An Analysis from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)
 - 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 Isselbacher, 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 Conferences; 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, Ryozo 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, Ryozo Nagai, Issei Komuro Processed B-type natriuretic peptide measured by immuno-mass spectrometry is a biomarker of postinterventional 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, Ryozo 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, Ryozo Nagai, Issei Komuro Cardiomyocyte Modulates Cardiac Fibrosis by Transcription Control of Fibroblasts Regulating ECM Factors
 - 10). 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 Isselbacher, Christoph Nienaber, Kim Eagle, Santi Trimarchi, Predictors of Death in Type B Acute Aortic Dissection Patients: An Analysis from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) American college of cardiology scientific session 2013 (San Francisco, CA, USA: 2013/3/9-11)
 - 11). Artur Evangelista Masip, Reed Pyeritz, Matthias Voehringer, Truls Myrnes, Marek P. Ehrlich, Mark Peterson, Linda Pape, Toru Suzuki, Guillaume Jondeau, Andrea Ballotta, Daniel Montgomery, Eric Isselbacher, Christoph Nienaber, Kim Eagle, Patrick O'Gara, Influence of Family History on Acute Aortic Dissection: An Analysis from the

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

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 東京逋信病院
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 β upregulation via nuclear factor κ B activation. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000267.
13. Jo-Watanabe A, Ohse T, Nishimatsu H, Takahashi M, Ikeda Y, Wada T, Shirakawa J, 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?. 78th 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

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、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(−)の症例であった。フォローアップ期間7年以上の解離(−)症例は15例であり、基部置換時解離(−)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(−)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(−)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(−)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(−)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(−)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(−)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ク挿入展開による 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, 山辺健太朗, 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生し上行置換+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・急性動脈閉塞に対し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 —Celli 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
- 48) Shimizu H, Yoshitake A, Matayoshi T, Morita M, Kawaguchi S, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Hirano A, Taguchi S, Yozu R. Symposium: Cardiopulmonary Bypass Technique in Thoracic Surgery. Flow monitoring during antegrade cerebral perfusion using a single pump in total arch replacement. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 49) Shimizu H, Yoshitake A, Kawaguchi S, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Kitahara H, Hirano A, Yozu R. Cerebral blood flow after hybrid distal hemi-arch repair using a t-shaped synthetic graft. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 50) Shimizu H, Yoshitake A, Mori A, Kawaguchi S, Yamabe K, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Hirano A, Taguchi S, Yozu R. Open surgical repair of aneurysms of the thoracoabdominal aorta using multidisciplinary approach for spinal cord protection. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 51) Miyairi T, Miyata H, Motomura N, Suzuki T, Sawaki D, Shimizu H, Taketani T, Miura S, Ohno T, Kusahara T, Ri Y, Takamoto T. Symposium: Diagnosis and Treatment of Marfan Syndrome. Risk model of cardiovascular surgery in Marfan patients using the Japan adult cardiovascular surgery database. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 52) Miura H, Shimizu H. Assessment of illness perception by patients undergoing thoracic aortic aneurysm surgery: analysis on the basis of an interview survey 6 months after discharge. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 53) Minami S, Shimizu H. Perfusion symposium: Cerebral protective technique. Selective antegrade cerebral perfusion (SACP). The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 54) Kawaguchi S, Shimizu H, Yoshitake A, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Hirano A, Yozu R. Examination of the treatment results of partial arch replacement in our hospital. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 55) Yoshitake A, Shimizu H, Kawaguchi S, Takaki T, Kawaguchi S, Itoh T, Haida H, Hirano A, Yozu R. Cost effectiveness of hybrid endovascular aortic arch repair with de-branching versus conventional aortic arch replacement. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 56) 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. 当科における IFU 外症例に対する TEVAR の治療成績. 第 113 回日本外科学会定期学術総会. 2013, 4 福岡
- 57) 高木秀暢, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 胸部大動脈瘤ステントグラフト治療後の Adamkiewicz 動脈閉塞と対麻痺発生の検討. 第 21 回日本大動脈外科研究会. 2013, 4 福岡
- 58) 志水秀行, 吉武明弘, 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. 弓部大動脈瘤に対するステントグラフト治療の成績と課題. 第 113 回日本外科学会定期学術総会. 2013, 4 福岡
- 59) 志水秀行, 吉武明弘, 森厚夫, 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. ビデオシンポジウム: 胸腹部