

- 大動脈瘤手術における対麻痺予防対策：専用カテーテルによる持続的脊髄局所冷却法を用いた胸腹部大動脈瘤手術. 第41回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 60) 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. パネルディスカッション：弓部・遠位弓部大動脈瘤に対する従来手術、ステントグラフト、ハイブリッド治療の早期・中期成績. 第41回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 61) 宮田茂樹, 大北裕, 碓井章彦, 志水秀行, 佐々木啓明, 西脇公俊, 香取伸之, 大西佳彦, 前田平生, 松下正, 紀野修一, 亀井政孝, 嘉田晃子, 高橋香苗, 高松純樹, 川村知織, 瀬口周, 角谷勇実, 河合健, 上田裕一. シンポジウム：大量出血における止血重視に輸血療法：大量出血の増悪を招く急性凝固障害に対する最適輸血療法の検討. 第61回日本輸血・細胞治療学会総会. 2013, 5 横浜
- 62) 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. 当院における広範囲大動脈瘤に対する二期的 TEVAR の治療成績. 第41回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 63) 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. 会長要望演題：胸部人工血管感染に対してリファンピシン浸漬グラフトを使用し治療を行った4例. 第41回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 64) 伊藤隆仁, 志水秀行, 吉武明弘, 中塚誠之, 高木秀暢, 川口新治, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 下行大動脈置換術後発症した乳び胸にリンパ管造影が奏功した3例. 第41回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 65) 平野暁教, 志水秀行, 吉武明弘, 高木秀暢, 笠原啓史, 四津良平. 会長要望演題：単純大動脈遮断による傍腎動脈腹部大動脈瘤手術の述語腎機能について. 第41回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 66) 中山梨絵, 志水秀行, 吉武明弘, 平野暁教, 四津良平. 学生発表：慢性大動脈解離に対する全弓部大動脈置換後、未治療の末梢大動脈径が著明に縮小した1例. 第162回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 2013, 6 東京
- 67) 平野暁教, 志水秀行, 吉武明弘, 四津良平. ハイリスク患者の胸腹部大動脈瘤に対しハイブリッド手術を施行した3症例. 第228回日本循環器学会関東甲信越地方会. 2013, 6 東京
- 68) 志水秀行. 大動脈弁疾患に対する最新の治療. 第9回信濃町 Cardiovascular Surgery 研究会. 2013, 6 東京
- 69) 伊藤隆仁, 志水秀行, 吉武明弘, 高木秀暢, 川口新治, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平, 井上政則, 中塚誠之, 栗林幸夫. 下行大動脈人工血管置換術後に発症した乳糜胸にリポドールリンパ管造影が奏功した1例. 第229回日本循環器学会関東甲信越地方会. 2013, 9 東京
- 70) 志水秀行. コントロバシー：大動脈瘤（解離・非解離）の治療戦略：人工血管置換術かステントグラフトか. 第61回日本心臓病学会学術集会. 2013, 9 熊本
- 71) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 伊藤隆仁, 北原大翔, 河西未央, 平野暁教, 田口眞一, 四津良平. シンポジウム：広範囲弓部下大動脈瘤に対する治療戦略. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台
- 72) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 北原大翔, 伊藤隆仁, 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 四津良平. 広範囲大動脈瘤に対する二期的 TEVAR の治療成績の検討. 第54回日本脈管学会総会. 2013, 10 東京
- 73) 北原大翔, 志水秀行, 吉武明弘, 川口新治, 伊藤隆仁, 平野暁教, 河西未央, 川口聡, 四津良平. 成人先天性動脈疾患に対するステントグラフト治療の有用性の検討. 第54回日本脈管学会総会. 2013, 10 東京
- 74) 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 伊藤隆仁, 北原大翔, 吉武明弘, 川口聡, 志水秀行, 四津良平. 当院における大動脈部分弓部置換術の治療成績の検討. 第54回日本脈管学会総会. 2013, 10 東京
- 75) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 北原大翔, 伊藤隆仁, 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 四津良平. 冠動脈バイパスおよび全弓部置換術同時手術の治療成績の検討. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台
- 76) 吉武明弘, 志水秀行, 北原大翔, 川口聡, 陣崎雅弘, 井上政則, 中塚誠之, 栗林幸夫, 四

- 津良平. 4D-CT (Time-resolved CT angiography) によるステントグラフト内挿術後エンドリーク診断の有効性の検討. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台
- 77) 工藤樹彦, 志水秀行, 岡本一真, 田口眞一, 川口新治, 北原大翔, 伊藤隆仁, 平野暁教, 河西未央, 四津良平, 申範圭, 弁輪部膿瘍を伴った活動期感染性心内膜炎に対する治療戦略. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台
- 78) Shimizu H. Total aortic arch replacement using a four-branched prosthetic graft under selective antegrade cerebral perfusion. The 7th Postgraduate Course on Surgery of the Thoracic Aorta. 2013, 11 Bologna
- 79) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 伊藤隆仁, 北原大翔, 河西未央, 平野暁教, 田口眞一, 四津良平. ワークショップ: 大動脈解離に対する治療の最近の動向. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 2013, 11 東京
- 80) Ogino H, Tobará T, Imoto K, Minatoya K, Iba Y, Ito T, Kawaharada N, Komiya T, Yamasaki F, Saiki Y, Makita S, Nishigami K, Shiiya N, Shimono T, Matsui Y, Shimizu H, Kaji S, Akutsu K, Adachi H, Yoshino H. The first report from Japanese registration of acute aortic dissection. American Heart Association scientific session 2013. 2013, 11 Dallas
- 81) 岡英俊, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 四津良平. 解離性胸腹部大動脈瘤に対してハイブリッド手術を施行した 1 例. 第 163 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 2013, 11 東京
- 82) 高野かおり, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 平野暁教, 四津良平. EVAR 術後エンドテンションに対する Y グラフト置換時に Type III エンドリークが判明した一例. 第 21 回日本血管外科学会関東甲信越地方会. 2013, 11 東京
- 83) 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 伊藤隆仁, 北原大翔, 吉武明弘, 川口聡, 志水秀行, 四津良平. 低肺機能の解離性胸腹部大動脈瘤に対しハイブリッド手術を施行した 1 例. 第 230 回日本循環器学会関東甲信越地方会. 2013, 12 東京
- 84) 志水秀行. 講演: 大動脈瘤に対するステントグラフト治療. 第 102 回生涯教育研修セミナー. 2014, 2 東京
- 85) 志水秀行. パネリスト: モーニングセミナー”RELAY Plus は TEVAR 治療戦略に変革をもたらしたか?”. 第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会. 2014, 2 熊本
- 86) 志水秀行, 吉武明弘, 川口 聡, 北原大翔, 伊藤隆仁, 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 田口眞一, 四津良平. シンポジウム: 弓部大動脈瘤に対する治療の選択. 弓部大動脈瘤に対する治療選択とその成績. 第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会. 2014, 2 熊本
- 87) 志水秀行. 急性 A 型解離の基部形成と生体糊 - 使用法と仮性瘤形成の因果関係は. GRF glue. 第 2 回大動脈解離シンポジウム. 2014, 3 横浜
- 88)
2. 論文発表
- 1) Kohno T, Anzai T, Kaneko H, Sugano Y, Shimizu H, Shimoda M, Miyasho T, Okamoto M, Yokota H, Yamada S, Yoshikawa T, Okada Y, Yozu R, Ogawa S, Fukuda K. High-mobility group box 1 protein blockade suppresses development of abdominal aortic aneurysm. *J Cardiol.* 2012 May;59(3):299-30
- 2) Furuta A, Shimizu H, Hachiya T, Ohno Y, Kawajiri H, Kawamura A, Kokaji K, Yozu R, Fukuda K. Time to revisit role of transcatheter balloon aortic valvuloplasty: a bridge-therapy to subsequent treatment case report. *Heart Vessels.* 2012 Jul 25.
- 3) Kasahara H, Shimizu H, Yozu R. Postoperative Renal Function After Juxtarenal Aortic Aneurysm Repair With Simple Cross-Clamping. *Ann Vasc Surg.* 2012 Oct 18.
- 4) Shimizu H, Okamoto K, Yamabe K, Kotani S, Yozu R. Hybrid treatment of a ruptured aneurysm in the distal aortic arch: report of a case. *Surg Today.* 2012 Oct;42(10):1019-21.
- 5) Ogino H, Shimizu H. [Aortic root replacement while preserving patient's own valve]. *Kyobu Geka.* 2012 Mar;65(3):194-5.
- 6) Kawajiri H, Shimizu H, Yoshitake A, Yozu R. Hybrid repair of a Kommerell diverticulum associated with a right aortic arch and a left descending aorta. *J Vasc Surg.* 2012 Dec;56(6):1727-30.
- 7) Inoue S, Mori A, Shimizu H, Yoshitake A, Tashiro R, Kabei N, Yozu R. Combined use of an epidural cooling catheter and systemic moderate hypothermia enhances spinal cord protection

against ischemic injury in rabbits. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Dec 12. (in press)

- 8) Kurihara T, Shimizu-Hirota R, Shimoda M, Adachi T, Shimizu H, Weiss SJ, Itoh H, Hori S, Aikawa N, Okada Y. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase 9 triggers acute aortic dissection. Circulation. 2012 Dec 18;126(25):3070-80.
- 9) Hashizume K, Shimizu H, Koizumi K, Inoue S. Endovascular aneurysm repair using the periscope graft technique for thoracic aortic anastomotic pseudoaneurysm. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012 Dec 19. 16(4):553-5
- 10) Shimizu H, Matayoshi T, Morita M, Ueda T, Yozu R. Total arch replacement under flow monitoring during selective cerebral perfusion using a single pump. Ann Thorac Surg. 2013 Jan;95(1):29-34
- 11) Konoura C, Yagi T, Nakamura M, Iwasaki K, Qian Y, Okuda S, Yoshitake A, Shimizu H, Yozu R, Umezu M. Numerical analysis of blood flow distribution in 4-and 3-branch vascular grafts. J Artif Organs. 2013 Feb 24. (in press)
- 12) Shimizu H, Nakahara T, Ohkuma K, Kawaguchi S, Yoshitake A, Yozu R. Cerebral blood flow after hybrid distal hemiarch repair. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013 Mar 19. (in press)
- 13) 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.
- 14) Yoshitake A, Shimizu H, Kawaguchi S, Itoh T, Kawajiri H, Yozu R. Hybrid repair of subclavian-axillary artery aneurysms and aortic arch aneurysm in a patient with Marfan syndrome. Ann Thorac Surg. 2013 Apr;95(4):1441-3.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

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

分担研究課題：血管型エーラスダンロス症候群の実態把握および診療指針の確立に関する研究

研究分担者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

研究協力者 簗持 淳 獨協医科大学皮膚科

渡邊 淳 日本医科大学附属病院遺伝診療科・ゲノム先端医療部

日本医科大学 生化学・分子生物学

日本医科大学大学院医学研究科 分子遺伝医学専攻

森崎裕子 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部

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

A. 研究目的

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

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

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

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

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

B. 研究方法

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

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

おいて分析した。

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

C. 研究結果

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

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

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

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

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

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

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

子宮破裂が 1 人、脆弱性が 1 人に認められた。

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

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

D. 考察

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

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

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

E. 結論

平成 24 年度までに本邦で確定診断された 72 家系 86 人の診療実態の概要をまとめた。男性 46 人、女性 40 人であり、家族例 42 人、孤発例 26 人であった。初発症状の出現年齢は平均 24.3 歳（14-50 歳）であり、動脈系が最も多かった。合併症の頻度は動脈系 64%、呼吸器系 43%、消化器系 23%であった。*COL3A1* 変異は、ミスセンス変異 52%、スプライス変異 44%であった。平成 21-23 年度の EDS 班および平成 24-25 年度の本研究班の活動により、着実に疾患の認知が高まっていると考えられる。

平成 21-23 年度の EDS 班および平成 24-25 年

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

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

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

tissue disease, Springer (in press).

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

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

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

Kosho T (corresponding author), Mizumoto S, Sugahara K. Carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 14 (CHST14). In: Handbook of glycosyltransferases and related genes (Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T, eds), Springer (in press).

Shimizu K, Wakui K, **Kosho T (corresponding author)**, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese

- patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet Part A* [Epub ahead of print].
- Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, **Kosho T (corresponding author)**. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet Part A* 164(2): 324-330, 2014.
- Kosho T (corresponding author)**, Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H. Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese trisomy 18 parental support group. *Am J Med Genet Part A* 161A(7): 1531-1542, 2013.
- Kosho T (corresponding author)**, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 161A(6): 1221-1237, 2013.
- Tsurusaki Y, **Kosho T (equal contribution, corresponding author)**, Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients. *Clin Genet* 83(2): 135-144, 2013.
- Kosho T**. Discovery and delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase-1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome. In: *Current Genetics in Dermatology* (Oiso N, Kawada A, eds), InTech, Croatia, pp73-86, 2013.
- Miyake N, **Kosho T**, Matsumoto N. Ehlers-danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. *Adv Exp Med Biol* 802:145-59, 2014.
- Sugiura K, Takeichi T, Tanahashi K, Ito Y, **Kosho T**, Saida K, Uhara H, Okuyama R, Akiyama M. Lamellar ichthyosis in a collodion baby caused by CYP4F22 mutations in a non-consanguineous family outside the Mediterranean. *J Dermatol Sci*, 2013 [Epub ahead of print].
- Nitta H, Unoki M, Ichianagi K, **Kosho T**, Shigemura T, Takahashi H, Velasco G, Francastel C, Picard C, Kubota T, Sasaki H. Three novel ZBTB24 mutations identified in Japanese and Cape Verdean type 2 ICF syndrome patients. *J Hum Genet* 58(7): 455-460, 2013.
- Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, Tamai M, **Kosho T**, Sakurai A, Wakui K, Ikeda S, Fukushima Y. Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. *J Hum Genet*. 58(8): 560-563, 2013.
- Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, **Kosho T**, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet Part A* 161(9): 2234-2243, 2013.
- Higashimoto K, Jozaki K, **Kosho T**, Matsubara K, Fuke T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H. A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient. *Clin Genet* [Epub ahead of print].
- 古庄知己** : 遺伝カウンセリングロールプレイ実習～全人的医学教育としての取り組み～. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 34(1) : 17-20, 2013.
- 古庄知己** : デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見と疾患概念の確立. *日本遺伝*

カウンセリング学会誌 34(1): 21-29, 2013.

古庄知己: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の臨床遺伝科医として思うこと. 日本遺伝カウンセリング学会誌 (in press)

古庄知己: 18 トリソミー児の調査を通じて. ネオネイタルケア 26(5), 2013.

古庄知己: その他の遺伝性大動脈瘤・大動脈解離—血管型エーラスダンロス症候群. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC(42) 大動脈瘤・大動脈解離, 鈴木亨, 永井良三(編) 最新医学社, 大阪, 85-92, 2013.

古庄知己: グリコサミノグリカンの異常と新型 Ehlers-Danlos 症候群 (古庄型). 病理と臨床 31(8): 852-860, 2013.

古庄知己: 18 トリソミー症候群. 小児科臨床増刊号『臨床医が知っておきたい先天異常』 66 : 55-60, 2013.

古庄知己: 4p-症候群, 5p-症候群. 周産期医学特集『染色体異常と先天異常症候群の診療ガイド』 43(3): 363-367, 2013.

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

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

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

古庄知己. エーラスダンロス症候群. 別冊日本臨牀・新領域別症候群シリーズ No.20・先天異常症候群第 2 版 (下), 日本臨牀社, 721-726, 2012.

2. 学会発表

古庄知己, 清水健司, 岡本伸彦, 三宅紀子, 大橋博文, 松本直通, 福嶋義光. D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の診断基準およ

び健康管理指針の構築. 第 35 回日本小児遺伝学会 (平成 24 年 4 月 19 日 於 久留米大学筑水会館, 久留米).

古庄知己, 福嶋義光, 三宅紀子, 松本直通, 水本修二, 菅原一幸, 坂翔太, 野村義宏, 岳鳳鳴, 佐々木克典, 中山淳, 岡田尚巳, 武田伸一. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 の欠損による新型 Ehlers-Danlos 症候群の発見, 疾患概念の確立, 遺伝子治療の開発. 第 110 回信州整形外科懇談会 (平成 24 年 8 月 18 日 於 信州大学医学部附属病院).

岳鳳鳴, **古庄知己**, 滝澤 佐季子, 吉江 進, 増田 章子, 森崎 美圭, 横山 忠幸, 友常 大八郎, **佐々木 克典**. Patient-specific iPSC cell-derived neurons of DD-EDS syndrome. 第 12 回日本再生医療学会総会 (平成 24 年 3 月 21~23 日 於 パシフィコ横浜).

Kosho T, Mizumoto S, Kobayashi M, Fujita Y, Nakayama J, Miyake N, Nomura Y, Hatamochi A, Fukushima Y, Sugahara K, Matsumoto N. Pathophysiological features of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome (DD-EDS). American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting, San Francisco, Nov 6-10, 2012.

古庄知己, 三宅紀子, 福嶋義光, 松本直通: D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の遺伝子解析状況. 第 36 回日本小児遺伝学会 (平成 25 年 4 月 18 日 於 エソール広島, 広島).

古庄知己, 三宅紀子, 福嶋義光: デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見. 第 116 回日本小児科学会学術集会 (平成 25 年 4 月 19 日 於 広島).

古庄知己, 石川 真澄, 黄瀬 恵美子, 鳴海 洋子, 関島 良樹, 櫻井 晃洋, 丸山 孝子, 佐藤 瞳, 水内 麻子, 山下 浩美, 玉井 真理子, 河村 理恵, 涌井 敬子, 福嶋 義光: 遺伝性・先天性疾患に関する横断的診療連携体制の構築: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の挑戦. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (平成 25 年

6月20日～23日 於 信州大学医学部附属病院、松本).

古庄知己、岳鳳鳴、坂翔太、積田奈々、笠原優子、岡田尚巳、水本秀二、小林身哉、中山淳、三宅紀子、野村義宏、江良拱実、簗持淳、石川真澄、涌井敬子、福嶋義光、松本直通、菅原一幸、佐々木克典、武田伸一：デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST1) 欠損による Ehlers-Danlos 症候群 (DDEDS) の疾患モデルの構築と検証。日本人類遺伝学会第 58 回大会 (2013/11/21-23 於：江陽グランドホテル).

Kosho T, Yue F, Saka S, Tsumita N, Kasahara Y, Okada T, Mizumoto S, Kobayashi M, Nakayama J, Miyake N, Nomura Y, Era T, Hatamochi A, Fukushima Y, Matsumoto N, Sugahara K, Sasaki K, Takeda S: Establishment and Validation of iPS Cells and Knockout Mice for dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos Syndrome (DDEDS). American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, Boston, Oct 22-26, 2013.

招待講演

古庄知己：「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群 (DDEDS) の発見」第 11 回東北小児成長フォーラム (2014/1/30 於 ホテルメトロポリタン仙台)。

古庄知己：「小児科領域における遺伝学の進歩」松本市小児科医会 (2014/1/25 於 松本館丸ノ内ホール)。

古庄知己：「遺伝性・先天性疾患を持つ人々を診療し、支援する側から日本の出生前診断を考える～18 トリソミーの臨床研究と信州 NIPT ワーキングの取り組みを通じて～」第 156 回染色体研究会 (2013/12/14 於 東京医科大学病院)。

古庄知己：「新型出生前検査の実際と問題点～18 トリソミーに関する最新の知見を含めて～」第 249 回長野県周産期カンファレンス (2013/11/6 於 信州大学医学部附属病院)。

古庄知己：「信州での PWS ケア～信州 PWS プロジェクト～」 Meet the Specialists

(2013/9/15 於 六本木アカデミーヒルズ)。

古庄知己：「18 トリソミーの会アンケート調査結果論文化までの道のり」18 トリソミーの会公開シンポジウム in 滋賀 (2013/7/14 於 ピアザ淡海 滋賀県立県民交流センター)。

古庄知己：「信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取り組み～小児科出身の遺伝科医としての関わりと意思」古庄知己 シンポジウム 2 「出生前診断新時代を迎えて」第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (平成 25 年 6 月 22 日 於 川崎市産業振興会館、川崎)。

古庄知己：「EDS 研究の現状」2013 年度 JEFA 総会 (2013/5/25 於 日本医科大学)。

受賞

古庄知己：平成 25 年度日本医師会医学研究奨励賞「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」(平成 25 年 11 月 1 日 於 日本医師会館)。

古庄知己、三宅紀子、福嶋義光：第 116 回日本小児科学会学術集会最優秀演題賞 (広島県知事賞)「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見」(平成 25 年 4 月 19 日 於 広島)。

古庄知己、三宅紀子、福嶋義光、松本直通：D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の遺伝子解析状況。第 36 回日本小児遺伝学会 (平成 25 年 4 月 18 日 於 エソール広島、広島)。

招待講演「デルマタン硫酸 4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST-1) 欠損による新型エーラスダンロス症候群の発見および疾患概念の確立～根治療法の開発をめざして～」**古庄知己** 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 所内セミナー (平成 24 年 4 月 20 日 於 研究所 3 号館セミナールーム、小平)。

招待講演「整形外科疾患は遺伝性・先天性疾患の宝庫～代表的疾患から古庄型 EDS まで～」**古庄知己** 信州大学医学部整形外科学教室・整形外科セミナー (平成 24 年 9 月

3日 於 信州大学医学部附属病院).

招待講演「デルマタン硫酸 4-O-硫酸基転移酵素
(D4ST-1) 欠損による新型エーラスダンロ
ス症候群の発見および疾患概念の確立」古
庄知己 第36回日本遺伝カウンセリング学
会学術集会・市民公開シンポジウム (平成
24年6月9日～10日 於 信州大学医学部
附属病院、松本)

招待講演「EDSの臨床～基本的なこと、新しいこ
と～」古庄知己 2012年度 JEFA 総会
(2012/6/30、於 横浜市浦舟地域ケアプラ
ザ)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

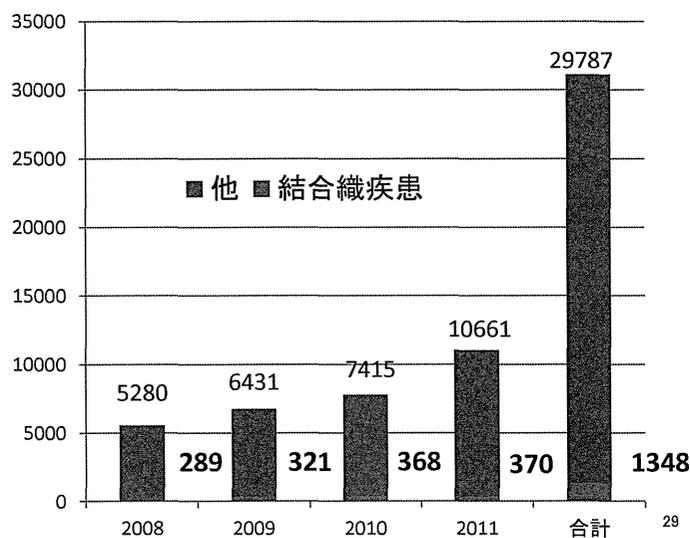
家族性大動脈瘤・解離症例のDB登録へのscheme: JACVSD抽出dataからの解析・結果

結合織疾患(遺伝性素因を含む)を背景とした大動脈瘤・
解離に対する外科治療成績の検討

抽出期間

2008年1月1日～2011年12月31日

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



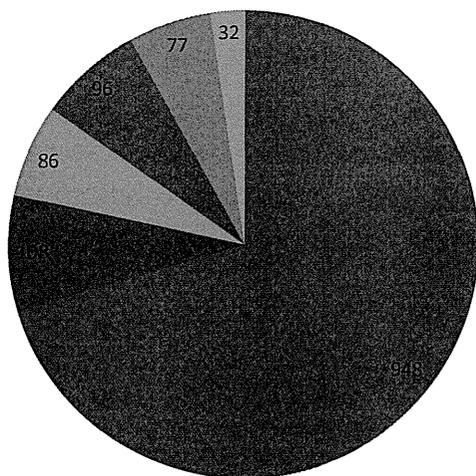
	その他	結合織疾患	総計
2008	5280	289	5569
2009	6431	321	6752
2010	7415	368	7783
2011	10661	370	11031
合計	29787	1348	31135

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

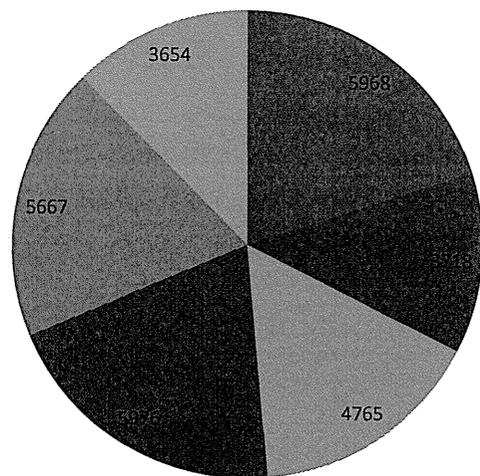
結合織疾患

その他

年齢分布



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



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

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

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

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

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

術前状態

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

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

術前状態

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

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

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

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

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

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

合併症・予後

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

研究倫理審査申請書

(第10版 2014年02月17日)

東京大学大学院医学系研究科長・医学部長 殿

申請者(研究責任者) 氏名 澤城 大悟
 所属・職名 ユビキタス予防疫学寄付講座・特任助教
 電話(内線) 33117 E-mail sawaki-tky@umin.ac.jp

下記の研究について、倫理審査を申請いたします。

記

研究課題	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 前向き検討多施設共同研究				
キーワード	臨床研究、観察研究、前向き研究、多施設共同研究				
研究従事者の 氏名・所属・職名等	(氏名)	(所属)	(職名)	(内線)	(研究倫理セミナー受講No及び有効期限)
	澤城 大悟	ユビキタス予防疫学 寄付講座	特任助教	33117	2013-3012(2016/03/31)
	鈴木 亨	ユビキタス予防疫学 寄付講座	特任准教授	35636	2013-3302(2016/03/31)
	本村 昇	心臓外科	准教授	37581	2012-0665(2015/03/31)
	山内 治雄	心臓外科	助教	30394	2012-0469(2015/03/31)
	藤田 大司	循環器内科	特任臨床 医	33064	2012-0559(2015/03/31)
	小室 一成	循環器内科	教授	33100	2012-2003(2015/03/31)
	吉武明弘	慶應義塾大学病院心 臓血管外科	講師		
	竹谷剛	三井記念病院心臓血 管外科	医長		
	宮入剛	聖マリアンナ医科大 学心臓血管外科	病院教授		
	山本晋	川崎幸病院大動脈セ ンター	センター 長		
	藤川拓也	川崎幸病院心臓血管 外科	医員		
	志水秀行	慶應義塾大学心臓血 管外科	講師		
	千葉 清	聖マリアンナ医科大 学心臓血管外科	助教		
教室責任者/ 診療科長	氏名:小室 一成 所属:循環器内科				
連絡担当者	氏名:澤城 大悟 所属:ユビキタス予防疫学寄付講座 電話:(内線)33117 E-mail:sawaki-tky@umin.ac.jp				
添付資料一覧	資料1:説明文書.pdf 資料2:同意書・同意撤回書.pdf 資料3:JACVSDへの前向き検討申請書.pdf 資料4:JACVSD日本心臓血管外科学会倫理委員会承認書.pdf				