

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390335

研究課題名(和文)大動脈解離に対する統括的治療戦略の構築

研究課題名(英文)Across-the-board study for treatment strategy of type B aortic dissection

研究代表者

倉谷 徹(Kuratani, Toru)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・寄附講座教授

研究者番号：90448035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円、(間接経費) 4,440,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、胸部大動脈ステントグラフト治療(TEVAR)によるエントリー閉鎖後の大動脈リモデリング(AoR)発生期間とその因子の解明である。我々はAoRが有効に発症する時期(ERD)を同定するため、これまでB型大動脈解離にTEVARを行った706症例の検討にて、大動脈解離発症から治療までの期間が1年以内であれば有意に発症する事を明らかにした。さらに多施設前向き研究として厚労省先進医療B認可の元、17症例に治療を施行し6ヶ月以内では発症しやすいことが分かった。またバイオマーカーとしてのmicroRNA解析においては、特異なmicroRNAが大動脈解離において正常人に比し有意な相違を認めた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of entry closure using a stent-graft capable of being used for aortic dissection in patients with Stanford type B dissecting aortic aneurysm, and to determine the duration from the onset of aortic dissection that allows effective aortic remodeling to occur (effective remodeling duration or ERD). In terms of retrospective study in 706 cases, we obtained the period within one year as ERD, so the patients within one year from onset were excellent candidates for TEVAR. Regarding prospective randomized study in 17 cases, we got 6 month from onset as ERD. In addition, we obtained satisfactory microRNA subsets as the biomarker of type B aortic dissections. In conclusion, Although the prospective study and microRNA analysis should be continued, we we could achieved new treatment strategy of type B aortic dissections using our ERD data.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：胸部外科学

キーワード：B型大動脈解離 Aortic remodeling TEVAR ERD バイオマーカー microRNA

1. 研究開始当初の背景

(1) Stanford B型大動脈解離に対する治療上の問題点

Stanford B型大動脈解離に対する治療は、現在薬物による降圧安静療法が通常用いられている治療手段である。しかし急性期に降圧安静療法を行われた患者のうちで、遠隔期に偽腔拡大や破裂・再解離を来す症例も少なからず認められ、3年以内の大動脈イベント発生率25~40%と、約3分の1の人が遠隔期に侵襲度の高い手術が必要となることが問題となっている。つまり適切な期間に何らかの外科的介入が必要であることを示唆している。

(2) 大動脈解離に対するステントグラフト治療の歴史と特徴

大動脈解離に対する経カテーテル的血管内ステントグラフト内挿術 (thoracic endovascular aortic repair : TEVAR) は、大阪大学グループでは1993年に世界に先駆けて自作ステントグラフトを用いて導入し、これまでも良好な成績を報告してきた。TEVARでは胸部のentryをステントグラフトで閉鎖することにより、偽腔の血栓化を促進し、偽腔の増大、破裂を予防することを、低侵襲かつ安全に行われることが期待されている。1999年から2008年までの主要報告に含まれる急性B型解離合併症併発例942例を対象としたメタ解析では、初期成功率95%、30日死亡率9%、脳梗塞3.1%、脊髄障害1.9%、偽腔完全血栓化率85%と良好な成績が報告されている。現在では急性期の合併症を有する (complicated) 患者に対するTEVARは2010年のAHAガイドラインにてclass Iで推奨されている。一方で慢性期のB型大動脈解離に対する治療方法としてのTEVARの有用性は証明されておらず、また慢性期の定義自体未だ明らかではない。

(3) 大動脈解離に対するステントグラフト治療後の形態的変化と時期分類について

大動脈解離の発生には解剖学的に、胞状中膜壊死の関与が言われていたが、中膜の変性とその病態に深く関係していることが最近の研究で分かってきた。しかしその発生機序に関しては不明な点も多く、大動脈壁の経時的変化に関してはほとんど報告されていない。近年解離に対するTEVARが行われるようになり、急性期と慢性期の大動脈解離に対するTEVAR後の形態的変化が指摘されるようになった。急性期と慢性期を比較すると、真腔の拡大かつ偽腔の退縮つまりAortic remodelingにおいて、急性期にTEVARを施行したほうが、よりremodelingが起こりやすいと報告されている。またAortic remodelingを認めた症例において、大動脈イベントが減少することが示唆されており、我々の例の急性B型大動脈解離症例でも81%がAortic remodelingを認め、認めなかった症例との5年間の比較では有意に大動脈イベント回避率が高かった。ただし慢性期であっても慢性

早期にremodelingが起こす症例もあり、一概に急性期にのみremodelingが起こるわけではないと考えられている。現在定義上、急性期が発症より14日以内との分類方法は、外科的手術を対象に設定された分類であり、その分類を用いてTEVARの治療期間をAHA guidelineのように限定するのは、極めて不合理であり、形態的变化から見た適切な治療期間を設定する必要がある。

2. 研究の目的

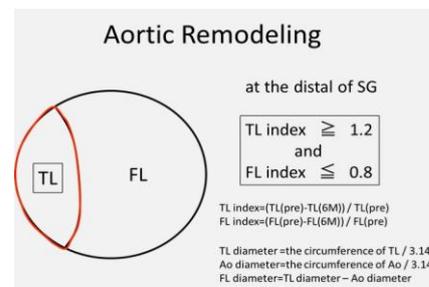
急性解離症例に対するステントグラフト治療において、大動脈自体の形態が正常化に近づく変化、すなわちAortic remodelingがトピックスとなっており、この変化が生じること自体が、遠隔期大動脈イベントを減少させ、大動脈解離の治療に直結していると考えられている。

そこで、ステントグラフトを用いた低侵襲治療可能期間をAortic remodelingに着目し、Aortic remodelingがTEVAR後に生じる期間 (Effective remodeling duration, ERD)を同定し、適切な期間での手術により良好な治療成績を得ることを目的とする。また大動脈解離に対するバイオマーカーを検索し、解離性大動脈瘤発症リスクを大動脈解離発症前に同定可能なマーカーを見つけ出すことをこの研究の最終目的とする。

3. 研究の方法

(1) Aortic remodeling の定義

今回の研究における定義は、TEVAR前とTEVAR後6ヶ月目のCT所見を比較して、ステントグラフト末梢において真腔面積の20パ



ーセントの拡大、且つ偽腔面積の20%の減少をAortic remodeling(+)とした。

(2) 臨床データによるEffective Remodeling Duration (ERD)の決定

①急性B型解離を用いたaortic remodelingを用いた評価の有用性の検討

当科にて1997年よりTEVARにて治療を行った急性B型大動脈解離179例を対象とした。早期成績を検討するとともに、TEVAR術直後及び1年後のCT所見にて真腔、偽腔の変化を評価し、上記のAortic remodelingの検討を行った。また遠隔期における大動脈イベントを評価して、Aortic remodeling (+)群と(-)群での大動脈イベント回避率を比較した。

②単一センターによるRetrospective study

当院において、1994年から2013年に亜急性期から慢性期にTEVARを施行した527例を研究対象とした。発症からTEVARの期間として2週間～3ヶ月、3ヶ月～6ヶ月、6ヶ月～1年、1年以降に分類した。各々の期間の患者について術前因子、術後早期成績、術後合併症発生率を比較する。さらに大動脈関連死亡率、大動脈イベント回避率、再インターベンション回避率を10年間の遠隔成績として比較した。

③Prospective, non-randomized, multi-center study

Primary endpointを術後6か月目での造影CT検査におけるaortic remodelingの有無とし、解離発症から手術までの期間がaortic remodelingに及ぼす影響を検討し、aortic remodelingが起こり得る期間を解明する。以下のようにプロトコールを作成し、日本国内12施設での他施設研究を行った。

#### 【試験目的】

Stanford B型解離性大動脈瘤を対象として、大動脈解離対応型ステントグラフト (CTAG) を用いたエントリー閉鎖の安全性および有効性を評価し、さらに有効に大動脈リモデリングが得られる大動脈解離発症からの期間 (=Effective remodeling duration; ERD) を解析すること。

#### 【試験デザイン】

前向き非無作為化多施設共同臨床研究

#### 【評価項目】

#### 主要エンドポイント

〔有効性に関する主要エンドポイント〕

・術後6ヶ月における大動脈リモデリング率

〔安全性に関する主要エンドポイント〕

・術後30日における死亡及び主要合併症発生率

#### 副次的エンドポイント

〔有効性に関する副次的エンドポイント〕

・術後6ヶ月における大動脈イベント回避率

・術後6ヶ月における偽腔血栓化率

〔安全性に関する副次的エンドポイント〕

・術後6ヶ月における大動脈関連死亡回避率

・術後6ヶ月における主要有害事象回避率

【予定被験者数】100症例

グループA：発症90日以内（発症14日以内合併症例20例を含む）：25例（必要症例数20例）

グループB：発症91日-180日：25例（必要症例数20例）

グループC：発症181日-365日：25例（必要症例数20例）

グループD：発症366日以上：25例（必要症例数20例）

本研究の有効解析対象症例は、効果安全性評価委員会によって非手技関連かつ非心臓関連の死亡と判定された症例、あるいは中止症例（ステントグラフト未留置症例含む）を除き、6ヶ月の観察期間を満了した症例としている。本研究では有効性解析症例を必要症

例数とし、各期間で20例とした。いずれの期間においても、必要症例数の20例が見込めた時点、または予定症例数の25症例に対し手技が実施された時点で、当該期間の登録を中断し経過観察を行う。ただし、経過観察中に追跡可能症例が20例未満となった場合には症例登録を速やかに再開する。

#### 【研究実施期間】

高度医療承認後3年間（予定）

ただし、登録期間は1年とし、必要症例数が主要エンドポイントの観察期間6ヶ月を満了した時点で最終評価する。

#### 【対象集団】

Stanford B型大動脈解離症例で偽腔内に血流が残存し、破裂や臓器還流障害をもつ合併症併発例、もしくは遠隔期拡大・破裂リスクが高いと判断される症例。

#### 【選択基準】

A. 大動脈解離偽腔が以下条件を全て満たす

a. 左鎖骨下動脈起始部以遠に存在する

b. 偽腔内に血流が認められる (double barrel type もしくは partial thrombosis)

c. 下行大動脈（挿入予定ステントグラフト末梢部）に5mm以上の偽腔が存在する

B. 大動脈解離の病態として以下のいずれかを満たす

a. 破裂

b. 臓器還流障害

c. 解離大動脈の最大径40mm以上

d. 急速な解離腔の拡大（5mm/年以上）

e. Partial thrombosis

f. 持続する疼痛

g. コントロール困難な高血圧

C. ステントグラフト留置部が以下の全ての条件を満たす

a. 最中枢側が非解離部

b. 大動脈口径16-42mm、エントリーからのシーリング距離20mm以上

c. 高度石灰化もしくは多量の壁在血栓を認めない

D. 中枢側留置部位が腕頭動脈 (ZONE1) 以遠である

E. 被験者あるいは被験者の代諾者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、各々の医療機関の審査委員会によって承認されたインフォームドコンセントに書面で同意していること

F. 手技施行後の必要とされる全ての経過観察日に被験者が来院することについて、被験者及び治療を行う医師が同意していること

(3) 大動脈壁の病理学的評価

大動脈解離に対するopen surgery症例において、解離した上行大動脈壁を採取し、その病理組織像、特に大動脈壁の繊維化の程度と解離発症から手術までの期間までの関係を、大動脈病変がない患者の大動脈脈壁病理所見と比較検討してその特徴を明確にする。

#### (4) 大動脈解離におけるバイオマーカーの検索

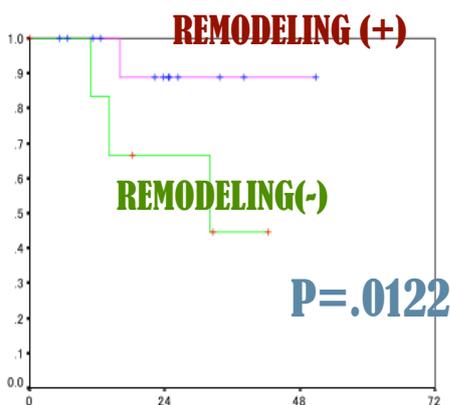
大動脈解離に対する open surgery 症例での上行大動脈壁と、コントロール群（大動脈弁置換術及び心移植施行症例）における上行大動脈壁における biomarker としての microRNA を測定し、解離に関与する microRNA を検出し、その血中 microRNA を経時的変化を解析する。さらに動物実験にて障害血管に集積すると報告されているアディポネクチンを、大動脈解離発症急性期および慢性期において手術を行った患者から大動脈壁を採取し、正常大動脈をコントロールとして用いた。また急性 B 型大動脈解離で手術を施行しなかった患者において、血中アディポネクチン濃度を経時的に測定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) Effective Remodeling Duration (ERD) の臨床での検討

##### ①急性 B 型解離を用いた aortic remodeling を用いた評価の有用性の検討

179 例の検討において、99%において手術施行可能であり、5 例に病院死亡を認めた。術後脳梗塞は 1 例、脊髄麻痺は 2 例、腸管虚血 3 例であり、逆行性 A 型解離は認めなかった。術直後の CT では 90%に偽腔の血栓かを認め、1 年後の CT 評価では約 75%に偽腔の退縮および消失を認めた。また 145 例(81%)に Aortic remodeling を認め、Aortic remodeling (+)群と (-)群に分けて、大動脈イベントについて検討した。図のように Aortic remodeling (+)群は有意に良好な大動脈イベント回避を認めた。つまり Aortic remodeling が生じることにより、TEVAR 後の良好な遠隔期成績を認めることが示唆された。



##### ②Retrospective study

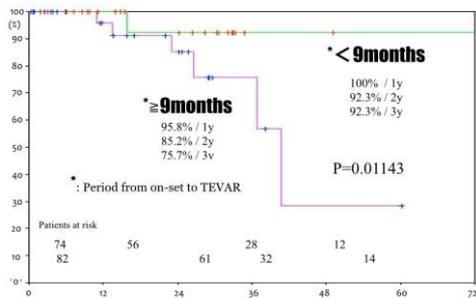
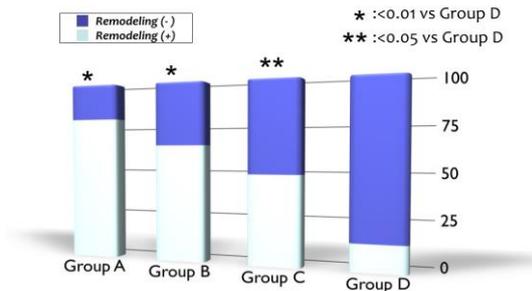
1994 年から 2013 年に亜急性期から慢性期に TEVAR を施行した 527 例を研究対象とした。発症から TEVAR の期間としての群分けて症例数は各々、2 週間～3 ヶ月：130 例 (Group

A)、3 ヶ月～6 ヶ月：93 例 (Group B)、6 ヶ月～1 年：79 例 (Group C)、1 年以上：225 例 (Group D)であった。早期成績は良好な成績を得ることが出来た。また下表の如く各群間で有意の差を認めなかった。遠隔成績においては、10 年の遠隔成績を表記したが、大動脈関連死亡は各群間に差はないものの、右表のように大動脈イベント及び再インターベンション回避率に関しては、Group D (1 年以上)で有意に低かった。つまり発症より 1 年以上経過した症例に対する TEVAR は、有意に血管関連の合併症が高かった。

Duration from onset	Group A (14d - 3m)	Group B (14d - 3m)	Group C (6m - 1y)	Group D (1y <)
Number	130	93	79	225
30-day mortality	0	0	0	2 (0.9%)
Stroke	2 (1.5%)	0	0	4 (1.8%)
Renal failure	2 (1.5%)	0	0	2 (1.1%)
Respiratory failure	3 (2.3%)	0	0	0
Endoleak I	2 (1.5%)	1 (1.1%)	0	3 (1.3%)
Migration	0	0	0	1 (0.4%)

また aortic remodeling 発生に関しては、Group D が他の群に比して有意に低値であり、また Group A 及び B が他の 2 群に比較して発生しやすいことが明らかとなった。つまり Group C の期間、6 ヶ月から 1 年の間に ERD が存在する可能性があることが判明した。そこで一つの例として 9 ヶ月を ERD として、発症から 9 ヶ月以内の TEVAR とそれ以上の TEVAR 施行症例 2 群に分けて比較検討した。下グラフのように大動脈イベント回避率の遠隔成績では、9 ヶ月以内に TEVAR を施行した群が 9 ヶ月以上の群に比較して有意に高値であった。つまり 9 か月以内の B 型大動脈解離は、TEVAR の良好な適応症例であることがわかった。ただこの ERD の決定に関しては prospectives study が必要であるため、次の研究へと進んだ。

	Group A (14d - 3m)	Group B (3m - 6m)	Group C (6m - 1y)	Group D (1y <)
Number	130	93	79	225
Aorta-specific Mortality @ 10 year	91.4%	87.7%	91.0%	94.4%
Freedom rate of Aortic Event @ 10 year	81.1%	78.2%	61.2%	45.2%
Freedom rate of Re-intervention for false lumen @ 10 years	91.4%	68.4%	57.8%	36.2%



### ③Prospective, non-randomized, multi-center study

2012年11月～のB型大動脈解離15例に対してmulti-center prospective studyを施行した。男女比11:4、平均年齢56.6(42-71)歳、発症から手術までは平均22.6ヶ月であった。急性解離malperfusion2例、慢性解離13例で、中枢側landing zoneは、zone1:2例、zone2:5例、zone3:8例であった。また術式はDebranching TEVAR4例、左鎖骨下動脈に対するchimney1例、simple TEVAR6例であった。

技術的成功100%、早期死亡および病院死亡も認めなかった。1例にtype1 endoleakを認めた以外、全例に術後主要合併症を認めなかった。術後死亡症例は認めなかった。また再手術は1例でステントグラフト末梢でnew intimal tearを認めた症例に対しTEVARを施行した。

Aortic remodelingは術後6ヶ月でのCT所見を得ることが出来た9例にて検討を行った。Aortic remodelingは9例中6例で認めた。A群3例(100%)B群2例(67%)D群1例(33%)であり、retrospective study同様、早期に発生しやすく、今後さらなる症例の集積が必要である。

	N=15
Retrograde type A dissection	0(0%)
Type 1 endoleak	1(6.7%)
Migration	0(0%)
Device collapse	0(0%)
Infolding	0(0%)
New intimal tear	1(6.7%)

### (2) 大動脈壁の病理学的評価

急性大動脈解離にて緊急手術を行った10例の解離大動脈組織ならびに大動脈疾患を有さない心臓移植症例の大動脈壁を5例採取、冷凍保存した。さらに解離発症からの時期による相違の検討をするために、慢性期解離大動脈組織を5例採取し、検討に加えた。

まず解離大動脈組織および心臓移植症例の正常大動脈組織より切片を作成し、組織学的に検討した。解離大動脈組織には、正常大動脈に比し炎症細胞の浸潤、線維芽細胞の集積と活性化が見られ、急激な炎症所見を認めた。また慢性期解離大動脈組織は、急性期の組織に比し、病的に壁の肥厚を認めており、増生した壁は線維化が高度で細胞密度が低かった。すなわち、急性期に急激な炎症所見を大動脈壁に認めたが、慢性期には特に中隔で、著明な線維化による肥厚を認め、活発な炎症所見は認めなかった。このように慢性期に移行することにより、炎症の消失とともに線維化を伴った中隔壁の肥厚を認めた。

### (3) 大動脈解離におけるバイオマーカーの検索

#### ①microRNA

これまでに急性大動脈解離にて緊急手術を行った10例の解離大動脈組織と術前後の血清、急性大動脈解離にて保存的加療を行った10例の血清、ならびに正常人10例の血清、大動脈疾患を有さない心臓移植症例の大動脈を5例採取、冷凍保存した。また、解離発症からの時期によるmicroRNAの相違の検討をするために、慢性期解離大動脈組織を5例採取し、検討に加えた。

組織よりRNAを抽出し、解離大動脈壁特異的に発現するmicroRNAをMicro RNA arrayを用いて網羅的に探索した。結果、急性期vs慢性期でmiR-10a, 21, 25等、急性期vs正常大動脈でmiR-9, 10b, 18a, 18b等、慢性期vs正常大動脈でmiR-10b, 18a, 21, 31等のmiRNAに2倍以上の相違を認めた。それらのsubsetをさらに解析することにより、microRNAがバイオマーカーとして用いることが可能であることが示唆された。

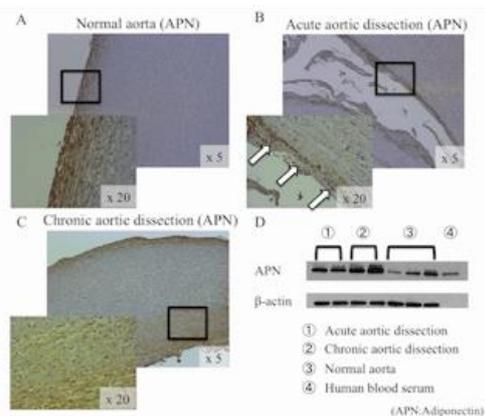
## ②アディポネクチン

次に、アディポネクチンを用いた解析を行った。

大動脈解離発症急性期および慢性期において手術にいたった患者から大動脈壁を採取し、正常大動脈をコントロールとして用いた(各 N=3)。また急性 B 型大動脈解離で手術を施行しなかった患者において、血中アディポネクチン濃度を経時的に測定した(N=4)。

免疫組織学的検討では正常大動脈では内膜表面にアディポネクチンとそのレセプターである T-カドヘリンが同部位に強く発現しているのに対し、急性大動脈解離では解離した中膜の表面にアディポネクチンと T-カドヘリンの発現を強く認めた。慢性大動脈解離ではアディポネクチンと T-カドヘリンは壁の厚くなった中膜層に散在性に発現していた。ウエスタン-ブロット解析ではアディポネクチンの発現は正常大動脈に比較し、急性および慢性大動脈解離において有意に増加していた(急性解離:151±2%, 慢性解離:220±27% vs. 正常大動脈)。またアディポネクチンの血中濃度は B 型大動脈解離発症直後(24 時間以内)に比較し、発症から 1 週間後では 33.2±22.1%の減少を認めた。

アディポネクチンおよびそのレセプターである T-カドヘリンは急性および慢性の大動脈解離において解離した中膜の壁の同部位に集積していた。一方、血中のアディポネクチン濃度は解離発症から減少する傾向にあり、急性大動脈解離の壁修復に関与している可能性が示唆された。すなわちアディポネクチンの減少をとらえれば、解離修復時期のバイオマーカーの一つとして用いることが可能な可能性が示唆された。



## (4) 総括

B 型大動脈解離に対するステントグラフトを用いた治療 (TEVAR) の総括的治療戦略の構築を目的とした今回の研究において、Aortic remodeling が批評としての有用性を確立し、さらに 1 年以内に aortic remodeling が生じることが多く、その機関が Effective remodeling duration として決定できることが示唆された。つまりこの ERD の期間におい

て B 型大動脈解離に対する治療は極めて有用である。今後 prospective study を続け、さらに正確な ERD を得ることが肝要である。またバイオマーカーとしては microRNA とアディポネクチンが有用であることが示唆され、さらに aortic remodeling との相関を今後示す必要があると思われる。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

① 白川幸俊、倉谷 徹、島村和男、鳥飼 慶、阪本朋彦、四條崇之、澤 芳樹

The efficacy and short-term results of hybrid thoracic endovascular repair into repair the ascending aorta for aortic arch pathologies. Eur J Cardiothorac Surg. 査読有 45(2) 298-304 2014  
doi: 10.1093/ejcts/ezt391

[学会発表] (計 19 件)

① 倉谷 徹. Chronological remodeling of the descending thoracic aorta after TEVAR. 36th International Symposium, Charing Cross. (招待講演) 2014. 4. 7. London, UK.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

倉谷 徹 (KURATANI TORU)

大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号: 90448035

### (2) 研究分担者

澤 芳樹 (SAWA YOSHIKI)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 00243220

白川 幸俊 (SHIRAKAWA YUKITOSHI)

大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号: 20457013

吉川 泰司 (YOSHIKAWA YASUSHI)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 40570594

鳥飼 慶 (TORIKAI KEI)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 70364792

島村 和男 (SHIMAMURA KAZUO)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号: 10507205

(H24 まで分担者として参画)

金 啓和 (KIN KEIWA)

大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号: 70532985

(H23 まで分担者として参画)