

令和元年6月21日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05224

研究課題名(和文)大動脈解離の病態機序解明と治療法開発を目的とした基礎・臨床研究

研究課題名(英文) Basic and clinical research aimed at elucidation of the pathological mechanism of aortic dissection and development of therapeutic methods

研究代表者

藤村 昭夫 (FUJIMURA, Akio)

自治医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：90156901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈瘤および解離の発症に慢性炎症が関与することが近年の動物実験から示されつつある。今回、実際のヒト症例において、炎症性サイトカインであるインターロイキン6(IL-6)の臨床的有用性を検討した。自治医科大学附属病院で保存的治療を行った急性大動脈解離症例を対象に、入院時・24時間後・退院時の血中IL-6値を偽腔の位置や開閉、予後と比較した。統計的に有意ではないものの、入院時IL-6値は入院経過中の大動脈径変化と正相関の傾向にあった。偽腔範囲が広く、血栓化した症例でIL-6は高い傾向にあった。血中IL-6値は大動脈径変化のモニタリングに有用である可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈解離においては、解離発症後にIL-6が関与し上昇する。しかし、その発生前段階の関与の程度は明確ではない。急性大動脈解離の症例において、血中IL-6は入院中の大動脈径の変化とわずかに相関する傾向はみられたものの、大動脈径や急性期の再解離や手術などのイベントとの関連はあまり顕著ではなかった。複合的な要因が関与する急性期ではIL-6の有用性は限定的かもしれないが、状態が安定した慢性期であれば大動脈径を推し量る有用な血液診断法になる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Recent animal studies have shown that chronic inflammation is involved in the development of aortic aneurysm and dissection. Here, we examined the clinical usefulness of the inflammatory cytokine interleukin 6 (IL-6) in actual human cases. In patients with acute aortic dissection who underwent conservative treatment at Jichi Medical University Hospital, blood IL-6 levels at admission, at 24 hours, and at discharge were compared with the position, opening and closing of the false cavity, and prognosis. Although not statistically significant, admission IL-6 values tended to be positively correlated with changes in aortic diameter during admission. IL-6 tended to be high in cases with wide pseudolumen and thrombus. Blood IL-6 levels may be useful for monitoring changes in aortic diameter.

研究分野：境界医学

キーワード：応用薬理学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急性大動脈解離は、突然大動脈壁に亀裂を生じ、大動脈破裂や血管の閉塞等の致命的な合併症を引き起こす、非常に死亡率の高い疾患である。その発症原因は不明であり、予測や予防は非常に難しく、長年臨床医学上の問題とされてきた。発症後に大動脈壁に生じた亀裂を直接的に治療する有効な手段は、現状で手術以外にはなく、薬物治療は専ら降圧による解離腔や大動脈径の拡大予防に限られる。主に血圧管理以外にはその予防法やその後の内科的治療法はない。持続する慢性炎症が種々の動脈硬化疾患の発症に関与することが示され、現在では大動脈解離発症の前段階における慢性炎症の関与が注目を浴びている。インターロイキン-6 (interleukin-6, IL-6) は、T 細胞やマクロファージ等により産生される代表的な炎症性サイトカインである。また、ヒトの胸部大動脈瘤の術後標本において IL-6 の上昇も示されている。報告は少数ではあるが、大動脈瘤の発生に IL-6 は関与しているようである。一方、大動脈解離に関しては、まだ十分には研究されていないことから、大動脈解離の発生における IL-6 の関与は明らかでない。

2. 研究の目的

今回の研究では、血中 IL-6 値と大動脈解離の重症度、急性期及び慢性期と予後が関連することを仮説とし、急性大動脈解離の症例において検討した。

3. 研究の方法

自治医科大学附属病院に急性大動脈解離で入院し、保存的治療となった症例を対象とした。研究参加への同意が得られた症例において、入院時、入院後早期 (24 時間後) 退院時 3 点の血液を凍結保存し、IL-6 を測定した。患者背景データ (年齢、性別、既往症・併存症、内服薬など) および臨床検査結果 (血中白血球数 WBC、CRP 値、D ダイマー値など) 画像検査結果 (CT における解離の位置、偽腔の開閉、大動脈径) はカルテより収集した。

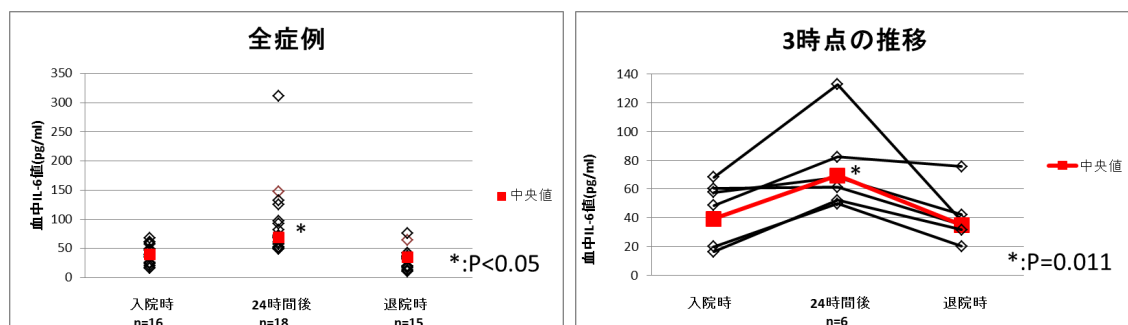
本研究の実施に際しては、自治医科大学の倫理委員会の承認を受け、参加者からインフォームドコンセントを得て実施した。バイオマーカー測定について、一般採血項目は、通常診療で実施された結果をカルテより引用し解析した。IL-6 は ELISA 方あるいは AlphaLISA 法を用いて測定した。ELISA 法では、Quantikine ELISA Human IL-6 Immunoassay Kit (D6050, R&D systems, USA) を用いて測定した。AlphaLISA 法では、Human IL-6 immunoassay kit (AL223C, PerkinElmer, USA) を用いた。

4. 研究成果

全参加者の年齢中央値は 73.5 歳 (34-87 歳)、女性 7 名 (26.9%) であった。うち 4 例は過去に大動脈解離の既往を有すか、大動脈の人工血管置換術後の状態であった。A 型大動脈解離の症例は 3 例含まれていた。26 例中 19 例 (73.1%) は胸腹部に解離腔が及ぶ DeBakey 3b 型であった。入院時の偽腔開存型は 7 例 (26.9%) であり、残りは偽腔閉塞型、一部閉塞型、Ulcer-Like-Projection のみを認める型であった。最大短径は遠位弓部から胸部下行大動脈に認める症例が多く、中央値 38mm (16-65mm) であった。

全症例の血中 IL-6 値を図に示す。全 3 点の血液サンプルが充足したのは 6 症例であり、延べ症例数では入院時 n=16, 24 時間値 n=18, 退院時 n=15 であった。全体として、血中 IL-6 値は入院時より高値を示し、24 時間後にさらに上昇したのち、退院時には完全には陰性化しないものの低下傾向であった (左図)。入院時、24 時間後、退院時の 3 点のデータが揃った 6 症例での Friedman 検定を行ったところ P=0.011 であり、数値の推移に統計的有意差が認められた (右図)。

【図 IL-6 測定値】



大動脈解離の既知のバイオマーカーとして知られ、一般的に測定可能な CRP, WBC, D ダイマーについても大動脈径との関連を検討した。最大大動脈短径との相関においては、入院時の最大大動脈短径と入院時の CRP 値および入院時 D-dimer が有意に相関していた (それぞれ、Spearman rank test $R=0.515$; $P=0.007$, $R=0.422$; $P=0.035$)。退院時の最大大動脈短径と有意に相関したのは、入院時 CRP (同じく $R=0.591$; $P=0.003$)、入院時 D ダイマー ($R=0.512$; $P=0.013$)、退院時 WBC ($R=0.505$; $P=0.014$)、退院時 D ダイマー ($R=0.454$; $P=0.039$) であった。退院時 CRP も正相関の傾向は認められたが、有意水準には及ばなかった ($R=0.407$; $P=0.054$)。

今回の検討では、血中 IL-6 が急性期の大動脈解離の重症度やその後のイベントを予測し得るか検討した。統計的有意差には到達しなかったものの、入院時血中 IL-6 値が入院経過中の大動脈径の変化と正相関する傾向が見られた。また、通常の診療においては、大動脈解離の位置や偽腔の開閉などの情報が重要であるが、血中 IL-6 は解離腔が長く、偽腔閉塞の症例においてより高値である傾向が認められた。一般には解離腔が長い、偽腔開存型の解離がより重症と考えられる。解離腔の長短に関しては血中 IL-6 値の高低が重症度と相関する傾向があったが、偽腔の開閉に関してはそれと反する結果となった。偽腔の早期閉鎖を生じている症例において血中 IL-6 値が高い傾向にあったことは、IL-6 が血中に放出されるのは偽腔の血栓化・修復過程においてである可能性が考えられる。

胸部大動脈瘤においては、瘤の形成の過程において IL-6 が関与していることがマウスモデルおよびヒト手術標本から報告されている。一方、大動脈解離においては、解離発症後に IL-6 が関与し上昇するのは明確であるものの、その発生前段階でどれほど関与しているかは明確ではない。本研究では、実際の大動脈解離症例において解離後のデータを解析して IL-6 の関与の度合いを検証したが、血中 IL-6 値と大動脈解離の程度との間の相関は必ずしも明確なものではなかった。また、本研究では大動脈解離において一般臨床でも測定される既存のバイオマーカーである CRP, WBC, D ダイマーも合わせて検討した。これらのマーカーは入院時および退院時の時点において最大大動脈短径と比較的良好な正相関を呈していた。

以上まとめると、急性大動脈解離の症例において、血中 IL-6 は入院中の大動脈径の変化と相関する傾向はみられたものの、大動脈径や急性期の再解離や手術などのイベントとの関連はあまり顕著ではなかった。今回の検討結果から、複合的な要因が関与する急性期では IL-6 の有用性は限定的かもしれないが、状態が安定した慢性期であれば、IL-6 は大動脈径を押し量るマーカーとなる可能性がある。今後も対象症例数を積み増し、引き続き検討を重ねていきたい。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

1. Ushijima K, [Fujimura A](#), Case report: Increased tacrolimus blood concentration by Beni-Madonna - a new hybrid citrus cultivar categorised as 'Tangor', in a liver-transplant patient: likely furanocoumarin-mediated inhibition of CYP3A4 or P-glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol*. 査読有. 2018 Dec;84(12):2933-2935.
2. Suzuki A, Akimoto K, Kaneda T, [Fujimura A](#). Influence of age of investigators on research productivity in clinical pharmacology. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*. 査読有. 49, 179-180, 2018.
3. Shimada K, Ushijima K, Suzuki C, Horiguchi M, Ando H, Akita T, Shimamura M, Fujii J, Yamashita C, [Fujimura A](#). Pulmonary administration of curcumin inhibits B16F10 melanoma lung metastasis and invasion in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 査読有. 2018 Jun 4. doi: 10.1007/s00280-018-3616-6
4. Koshimizu TA, Honda K, Nagaoka-Uozumi S, Ichimura A, Kimura I, Nakaya M, Sakai N, Shibata K, Ushijima K, [Fujimura A](#), Hirasawa A, Kurose H, Tsujimoto G, Tanoue A, Takano Y. Complex formation between the vasopressin 1b receptor, β -arrestin-2, and the μ -opioid receptor underlies morphine tolerance. *Nat Neurosci*. 査読有. 2018 Jun;21(6):820-833. doi: 10.1038/s41593-018-0144-y.
5. Yoshioka D, Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, and [Fujimura A](#). Chronotherapy of maxacalcitol on skin inflammation induced by topical 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in mice. *Chronobiol Int*. 査読有. 2018 May 18:1-12. doi: 10.1080/07420528.2018.1474890.
6. Tsuchiya Y, Ushijima K, Noguchi T, Okada N, Hayasaka JI, Jinbu Y, Ando H, Mori Y, Kusama M, [Fujimura A](#). Influence of a dosing-time on toxicities induced by docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with oral squamous cell carcinoma; a cross-over pilot study. *Chronobiol Int*. 査読有. 2018 Feb;35(2):289-294.
7. Fujiwara Y, Ando H, Ushijima K, Horiguchi M, Yamashita C, and [Fujimura A](#). Dosing-time-dependent effect of rivaroxaban on coagulation activity in rats *J Pharmacol Sci*. 査読有. 2017 Aug;134(4):234-238. doi: 10.1016/j.jphs.2017.08.001. Epub 2017 Aug 12.
8. Maeda A, Ando H, Ura T, Muro K, Aoki M, Saito K, Kondo E, Takahashi S, Ito Y, Mizuno Y and [Fujimura A](#).: Differences in urinary renal failure biomarkers in cancer patients initially treated with cisplatin. *Anticancer Res*. 査読有. 2017 Sep;37(9):5235-5239.
9. Ushijima K, Ando H, Arakawa Y, [Aizawa K](#), Suzuki C, Shimada K, Tsuruoka SI, [Fujimura A](#).: Prevention against renal damage in rats with subtotal nephrectomy by sacubitril/valsartan (LCZ696), a dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. *Pharmacol Res Perspect*. 査読有. 2017 Aug;5(4). doi: 10.1002/prp2.336.
10. Kapse S, Ando H, Fujiwara Y, Suzuki C, Ushijima K, Kitamura H, Hosohata K, Kotani K, Shimba S, [Fujimura A](#). Effect of a dosing-time on quetiapine-induced acute hyperglycemia in mice. *J Pharmacol Sci* 査読有.133(3): 139-145, 2017
11. Maeda A, Ando H, Ura T, Komori A, Hasegawa A, Taniguchi H, Kadowaki S, Muro K, Tajika M, Kobara M, Matsuzaki M, Hashimoto N, Maeda M, Kojima Y, Aoki M, Kondo E, Mizutani A,

- Fujimura A. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on adverse drug reactions to regorafenib: a preliminary study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 査読有.55(5): 409-415, 2017
12. Okubo H, Kitamura T, Ando H, Fukada H, Igusa Y, Kokubu S, Miyazaki A, Fujimura A, Shiina S, Watanabe S. Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging Predicts Simeprevir-Induced Hyperbilirubinemia During Hepatitis C Virus Treatment: A Pilot Study. *J Clin Pharmacol* 査読有.57(3): 369-375, 2017
 13. Murosaki T, Ushijima K, Sato T, Nagatani K, Akiyama Y, Minota S, Fujimura A. Prediction of the therapeutic response to methotrexate at 24 weeks by methotrexate-polyglutamates concentration in erythrocytes at 8 weeks in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology* 査読有.27(3): 411-416, 2017
 14. Hasegawa G, Tsuruoka S, Ushijima K, Maeda A, Hayasaka T, Saito T, Harada K, Fujimura A. Dialyzability of faropenem in infected patients on chronic hemodialysis. *Ther Apher Dial* 査読有.21(1): 52-56, 2017
 15. Hosohata K, Washino S, Kubo T, Fujisaki A, Kurokawa S, Ando H, Fujimura A, Morita T. Early prediction of cisplatin-induced nephrotoxicity by urinary vanin-1 in patients with urothelial carcinoma. *Toxicology* 査読有.359-360: 71-75, 2016
 16. Yanagihara H, Ushijima K, Arakawa Y, Aizawa K, Fujimura A. Effects of telmisartan and olmesartan on insulin sensitivity and renal function in spontaneously hypertensive rats fed a high fat diet. *J Pharmacol Sci* 査読有.131: 190-194, 2016
 17. Ando H, Nakano K, Ushijima K, Kurokawa S, Washino S, Hosohata K, Morita T, Fujimura A. Influence of genetic polymorphisms of multidrug and toxin extrusion protein 1 on its mRNA expression in peripheral blood cells. *J Pharmacol Sci* 査読有.2016 Mar 11, doi:10.1016/j.jphs.2016.03.002.
 18. Fujiwara Y, Tsuchiya H, Sakai N, Shibata K, Fujimura A, Koshimizu T.: Lipopolysaccharide-induced inflammation or unilateral obstruction yielded multiple types of glycosylated lipocalin 2. *Journal of Inflammation* 査読有.2016 Mar 5, doi: 10.1186/s12950-016-0116-5.
 19. Ando H, Ushijima K, Shimba S, Fujimura A.: Daily fasting blood glucose rhythm in male mice: A role of the circadian clock in the liver. *Endocrinology* 査読有.157(2), 463-469, 2016.
 20. Hosohata K, Yoshioka D, Tanaka A, Ando H, Fujimura A.: Early urinary biomarkers for renal tubular damage in spontaneously hypertensive rats on a high-salt intake. *Hypertens Res* 査読有.39(1), 19-26, 2016.

〔学会発表〕(計 13 件)

1. 根岸経太、相澤健一、新藤隆行、齋藤勇一郎、鈴木亨、苅尾七臣、永井良三、今井靖. A Deletion Mutation in Myosin Heavy Chain MYH11 Reduces the Contraction Force of the Aorta Resulting in Aortic Dissection. 第 83 回日本循環器学会学術集会, 2019 年 3 月 31 日
2. 北村広子, 牛島健太郎, 鈴木智理, 荒川裕輔, 相澤健一, 藤村昭夫, 今井 靖: OLETF ラットを用いた Rivaroxaban の糖尿病性腎症進展抑制効果に関する検討. 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会, 2017 年 12 月 7-9 日.
3. 牛島健太郎, 安藤 仁, 藤村昭夫: 体内時計システムを活用した臨床薬理学研究ならびに毒性学研究. 第 44 回 日本毒性学会学術年会 シンポジウム「時間毒性学」~古くて新しい毒性学~, 2017 年 7 月 10-12 日.
4. 藤村昭夫.: 医学部において臨床薬理学講座はなぜ全大学に設置されないのか. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム「なぜ日本では臨床薬理学を医学教育・研修医研修に組み入れられないのか?」, 2016 年 12 月 1-3 日.
5. 相澤健一, 日野光貴, 廣瀬友靖, 大村 智, 砂塚敏明, 藤生克仁, 山下親正, 永井良三, 藤村昭夫.: 新規ピルビン酸キナーゼ阻害薬は心不全を改善する. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016 年 12 月 1-3 日.
6. 前田章光, 安藤 仁, 宇良 敬, 室 敬, 長谷川彩子, 松崎雅英, 小島 康, 青木正博, 小原真紀子, 水野靖也, 藤村昭夫.: レゴラフェニブの肝障害に及ぼす SLC01B1 と ABCG2 遺伝子多型の影響. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016 年 12 月 1-3 日.
7. 牛島健太郎, 藤村昭夫: 医療チームにおける臨床薬剤師からのファーマコメトリクスへの期待と不安~小児臓器移植医療に携わった経験から~. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム「臨床薬理学としてのファーマコメトリクス 4」, 2016 年 12 月 1-3 日.
8. 牛島健太郎, 安藤 仁, 藤村昭夫: 生体リズム研究の医療応用と 3R の促進に向けた取り組み. 第 29 回日本動物実験代替法学会シンポジウム 8「時間生物学における代替法研究 ~細胞・個体における概日リズム機構とその応用~, 2016 年 11 月 16-18 日.
9. 牛島健太郎, 鈴木智理, 島田 謙, 堀口道子, 山下親正, 藤村昭夫: クルクミン経肺投与による B16F10 メラノーマの肺転移の阻害における HLJ1 の役割. 第 10 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 2016 年 11 月 5-6 日
10. Ushijima, K., Noguchi, T., Tsuchiya, T., Hayasaka, J., Arakawa, Y., Mori, Y., and

Fujimura, A. : Clinical trial of chrono-chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil : influence of dosing-schedule on chemotherapy-induced toxicities. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT) 2016 Annual Meeting, San Diego, USA, Mar 8-12, 2016.

11. 日野光貴, 相澤健一, 廣瀬友靖, 大村 智, 砂塚敏明, 藤生克仁, 山下親正, 永井良三, 藤村昭夫: PDK4 阻害薬のマウスモデルによる心不全治療の検証. 第 134 回日本薬理学会関東部会, 2016 年 7 月 9 日
12. 牛島健太郎, 大友慎也, 平田雄大, 山田直也, 岡田憲樹, 眞田幸弘, 井原欣幸, 浦橋泰然, 水田耕一, 藤村昭夫: 小児肝移植レシピエントにおける血中タクロリムス濃度に及ぼす胆管外瘻ドレンチューブクランプの影響. 第 33 回日本 TDM 学会・学術大会, 2016 年 5 月 28-29 日
13. 藤村昭夫: ASCPT, 2016 年 3 月 9-12 日

〔図書〕(計 4 件)

1. 藤村 昭夫 (著書・編著) プライマリ・ケア医のための 内科治療薬使い分けマニュアル: じほう, 2018/6/6
2. 藤村 昭夫 (著書) 失敗しない処方のかた: 84 ケースから学ぶ有害反応と適正使用: 南江堂, 2017/2/17
3. 藤村 昭夫, 後藤 伸之 (著書・編著) 薬の使い方 x エビデンスの調べ方 2017 年 01 月号 [雑誌]: 月刊薬事 増刊 2017/1/28
4. 藤村 昭夫 (編著) レジデント 2016 年 11 月 Vol.9No.11 特集: 薬物相互作用を知り診断治療に活かす~くすりの知識と処方~ 2016/10/11

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 相澤 健一

ローマ字氏名: AIZAWA, Kenichi

所属研究機関名: 自治医科大学

部局名: 医学部

職名: 准教授

研究者番号 (8 桁): 70436484

研究分担者氏名: 藤田 大司

ローマ字氏名: FUJITA, Daishi

所属研究機関名: 自治医科大学

部局名: 医学部

職名: 客員研究員

研究者番号 (8 桁): 20741200

※ 科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。