

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462157

研究課題名(和文) 糖尿病に着目した腹部大動脈瘤患者の観察研究

研究課題名(英文) Prospective study of patients with abdominal aortic aneurysm focused on diabetes

研究代表者

深山 紀幸 (Miyama, Noriyuki)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：80451566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：81人の小径腹部大動脈瘤患者を前向きに経過観察し、瘤の拡大速度と関連する因子について検討を行った。糖尿病と大動脈瘤拡大には負の相関があるとの報告が複数あり、今回の研究でも注目していたが瘤拡大と糖尿病との間には有意な相関は見られなかった。瘤の拡大と正の相関がある因子としては登録時最大短径、血清Dダイマー高値、血清総蛋白低値であった。一方、拡大と負の相関がある因子はアンギオテンシンレセプター拮抗薬であった。これらの関連を詳細に調べることで今後腹部大動脈瘤に対する内科的治療の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：We prospectively followed up 81 patients with small abdominal aortic aneurysm and examined a factor associated with aneurysm progression. We focus on several reports about negative relation with diabetes and aneurysm expansion. However, no significant association was noted between them in our study. Initial aortic diameter, higher serum D-dimer, lower serum total protein were positively associated with aneurysm expansion. Whereas, medication with angiotensin receptor blocker was negatively associated with aneurysm expansion. Further investigation about those association might lead to novel medication against abdominal aortic aneurysm progression.

研究分野：血管外科

キーワード：腹部大動脈瘤 拡大速度 糖尿病 アンギオテンシンレセプター拮抗薬 Dダイマー

1. 研究開始当初の背景

腹部大動脈瘤 (Abdominal Aortic Aneurysm, AAA) は破裂すると致死的な疾患であるが、確立された予防法は手術療法のみである。AAA の最大短径 (maximum axial diameter, MAD) が大きいほど破裂リスクが高まることが分かっているが、AAA の拡大速度には個人差が大きい。MAD が大きい程、拡大速度が大きいことは明らかとなっているが、MAD 以外に拡大を促進する因子として明らかであるのは喫煙のみで、AAA の成因とされている動脈硬化リスク因子に関しても拡大促進との関係は明らかではない。一方、糖尿病については興味深いことに AAA の拡大とは負の相関があるとの報告が欧米から複数なされているが、なぜそのような相関があるのかは不明である。

2. 研究の目的

本研究では AAA 患者を前向きにフォローアップし、AAA の瘤径拡大に関する因子を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

東北大学病院移植再建内視鏡外科に通院する手術適応ではない AAA 患者 81 人を前向きにフォローアップし、2 回の CT (Computed Tomography) での MAD の差から拡大速度を算出した。同時に行った初回 CT 時の評価項目 (採血検査、生理検査、既往歴、投薬歴など: Table 1) と拡大速度との相関を単変量解析・多変量解析にて分析した。初回 MAD の大きさにより患者を 2 群に分け、各々の群で同様に拡大速度と評価項目の相関を分析した。

【Table 1】評価項目

基本情報	生年月日、性別、身長、体重、BMI
家族歴	腹部大動脈瘤、マルファン症候群、高安病、ペーチェット病などの有無
喫煙歴	過去の喫煙、現在の喫煙、本数・期間 (Brinkman Index)
既往歴、投薬歴	高血圧、糖尿病、脂質異常症、悪性疾患、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患、ステロイド内服など

血圧、脈拍	外来受診時の ABI、心電図の数値を採用
採血検査	《血算》赤血球、白血球、血小板 《生化学検査》肝機能 (ビリルビン値、GOT、GPT、ALP、γ-GTP、LDH、コリンエステラーゼ、リパーゼ、アミラーゼ)、腎機能 (BUN、クレアチニン、シスタチン C、eGFR)、尿酸値、総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白、空腹時血糖、HbA1c、脂質関連 (中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール)、高感度 CRP、BNP、CPK、ミオグロビン、鉄、電解質 (ナトリウム、クロール、カリウム、カルシウム、リン、マグネシウム) 《凝固系》TAT、PIC、プロテイン S、プロテイン C、tPA・PAI-1 複合体、PT-INR、APTT、フィブリノーゲン、D-D ダイマー、AT-、プラスミノノーゲン 《動脈瘤・動脈硬化関連》ホモシステイン、リポ蛋白 (a)、アディポネクチン、IL-6、TNF-α、TGF-β、sVEGF-1、VEGF、レプチン、MCP-1
生理検査	安静時心電図、呼吸機能検査 (1 秒率、%肺活量)、ABI
超音波検査	生理検査室で検査技師が施行
CT 検査	1mm スライスの軸位断画像における AAA 最大短径を評価

4. 研究成果

全患者 81 人において、拡大速度の中央値は 2.01mm/year で、単変量解析で相関を認めた項目は初回 MAD、性別、1 種類以上の降圧薬内服、α 遮断薬内服、TAT (thrombin-antithrombin complex)、FDP (fibrinogen degradation products)、D-D ダイマー、リポ蛋白 (a)、体重、総ビリルビン、間接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、鉄であった。糖尿病の既往、糖尿病治療方法 (内服・インスリン)、HbA1c との相関は見られなかった。多変量解析では、初回 MAD が動脈瘤拡大促進と関連し、1 種類以上の降圧薬内服、体重、総蛋白が拡大抑制と関連する因子であった (Table 2)。

【Table 2】全患者におけるロジスティック回帰分析

項目	R 群 (N=43) / S 群 (N=38) *	オッズ比	95%信頼区間	P 値
初回 MAD (mm)	43.5 (40.7-46.8) / 37.1 (33.0-39.9)**	1.27***	1.13 - 1.45	< 0.001
体重 (kg)	61 (50-69) / 65 (60-77)**	0.94***	0.89 - 0.99	0.011
降圧薬内服あり	31 人 (72.1%) / 35 人 (92.1%)	0.14	0.02 - 0.67	0.012
総蛋白 (g/dl)	6.9 (6.8-7.2) / 7.2 (6.8-7.7)**	0.26***	0.0007 - 0.71	0.030

*R 群: rapid growth 群 (拡大速度 > 2.01mm/year), S 群: slow growth 群 (拡大速度 < 2.01mm/year) **中央値 (IQR)、***単位オッズ比

初回 MAD の影響を除外するために行った初回 MAD 40mm 群 42 人でのサブ解析において、拡大速度の中央値は 3.10mm/year であった。単変量解析で拡大速度と有意な相関を認めた項目は、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) 内服、末梢動脈疾患、FDP、D-D ダイマー、LDH (lactate dehydrogenase)、ナトリウム、RDW (red cell distribution width)、BMI (body mass index)、tPA/PAI-1 複合体 (total plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor complex)、総ビリルビン、間接ビリルビン、総蛋白、レチノール結合蛋白であった。単変量解析において初回 MAD と拡大速度に有意な相関は認めず、多変量解析からは除外された。多変量解析では、D-D ダイマーが動脈瘤拡大促進と関連する因子で、ARB・総蛋白が拡大抑制と関連する因子であった (Table 3)。

【Table 3】MAD 40mm 患者におけるロジスティック回帰分析

項目	R 群 (N=21) /S 群 (N=21)*	オッズ比	95%信頼区間	P 値
D-D ダイマー ($\mu\text{g/ml}$)	3.9 (2.8-7.1) /2.2 (1.4-3.9)**	1.28***	1.04 - 1.74	0.013
総蛋白 (g/dl)	6.9 (6.7-7.1) /7.3 (7.0-7.6)**	0.06***	0.003 - 0.59	0.015
ARB 内服あり	5 人 (23.8%) /13 人 (61.9%)	0.16	0.02 - 0.85	0.031

*R 群:rapid growth 群(拡大速度 $\geq 3.10\text{mm/year}$), S 群:slow growth 群(拡大速度 $< 3.10\text{mm/year}$)
**中央値 (IQR)
***単位オッズ比

本研究では AAA の拡大と糖尿病との間には有意な相関関係を認めなかったが、他に関連する因子を複数見いだせた。特に、ARB 内服が AAA 拡大を抑制する可能性がある。これについては他の retrospective な研究でも複数報告されており、AAA の内科的治療として有効な可能性がある。前向き研究でこのようなデータが示されたことは少なく、非常に意義のあるデータであると考えられる。また、AAA では凝固線溶系が亢進しており D-D ダイマーが高値であるほど拡大速度が大きくなり、また血清総蛋白値が小さいほど拡大速

度が大きくなり、拡大予測因子として有用と思われた。これらの因子が関連する機序を解明することで AAA に対する内科的治療の確立が期待できる。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

田島悠太ら、腹部大動脈瘤の成因とその拡大・破裂リスク因子に関する観察研究 第 56 回日本脈管学会総会 2015 年 10 月 30 日、虎の門ヒルズフォーラム、東京

田島悠太ら、腹部大動脈瘤の成因と拡大リスク因子に関する前向き観察研究 第 44 回日本血管外科学会学術総会 2016 年 5 月 27 日、ホテルグランパシフィック LE DAIBA、東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

深山 紀幸 (MIYAMA, Noriyuki)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：80451566

(2)研究分担者

後藤 均 (GOTO, Hitoshi)
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：00400333

赤松 大二郎 (AKAMATSU, Daijiro)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：40420012

橋本 宗敬 (HASHIMOTO, Munetaka)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：10375040

清水 拓也 (SHIMIZU, Takuya)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：70579755

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

田島 悠太 (TAJIMA, Yuta)