



Title	生体侵襲下臓器障害と血管新生関連因子の連関の研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	和田, 剛志
Description	配架番号 : 1682
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第6929号
Issue Date	2014-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57216
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Wada_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 和田 剛志

学 位 論 文 題 名

生体侵襲下臓器障害と血管新生関連因子の連関の研究
(Investigation of the relationship between angiogenic factors and organ dysfunction associated with critical illness)

【背景と目的】 生体反応はすべての生体侵襲に対し非特異的に発現し、侵襲に起因する生体損傷を制御かつ修復することにより生体恒常性を維持する反応と定義される。生体反応として神経内分泌反応、凝固線溶反応、免疫炎症反応が知られ、三者の密接かつ複雑な連関が生体恒常性維持と臓器不全発症の両者に深く関わっている。生体侵襲下では炎症反応が非特異的に亢進し、播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)を合併する。DIC の病態として血管透過性亢進による capillary leak syndrome が知られているが、血管透過性亢進に重要な役割を果たすのが血管新生関連因子であり、主に血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)と VEGF receptor(VEGFR)が関与する情報伝達系、Angiopoietin(Ang)/Tie2 情報伝達系が知られている。以上のことを踏まえ本研究では以下の3点について検討をおこなった。1) 救急集中治療領域において三大侵襲とされる、敗血症、重症外傷、全身性虚血/再灌流障害である心停止後症候群(post-cardiac arrest syndrome: PCAS)における血管新生関連因子とその可溶性受容体の経時的变化について、2) 三大侵襲に合併する臓器不全の中で高頻度に認められる急性肺障害(acute lung injury: ALI)、急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)における血管新生関連因子の役割について、3) 三大生体侵襲における血管新生関連因子と DIC 発症および臓器不全の連関について。

【対象と方法】 北海道大学病院先進急性期医療センターに入院した敗血症 50 名、重症外傷 56 名、PCAS 52 名を本研究に組み入れた。初日、第 3 病日、第 5 病日の患者血液血清を使用し、ELISA キットを用いて VEGF, soluble VEGFR(sVEGFR)1, sVEGFR2, Ang1, Ang2, soluble Tie2(sTie2)を測定した。転帰は 28 日死亡とした。DIC 診断は、日本救急医学会急性期 DIC 診断基準(Japanese Association for Acute Medicine DIC criteria: JAAM DIC criteria)、国際血栓止血学会 DIC 診断基準(International Society on Thrombosis and Haemostasis DIC criteria: ISTH DIC criteria)を用いた。多臓器不全症候群(multiple organ dysfunction syndrome: MODS)は SOFA ≥ 12 とした。

【結果】 <患者背景> 敗血症患者において、非 DIC, JAAM DIC, ISTH DIC の 3 群間で臓器不全重症度を示す SOFA score の最大値と MODS 罹患率に有意差を認めた。重症外傷患者において非 DIC, JAAM DIC, ISTH DIC の 3 群間で研究期間中の SOFA スコアの最大値、死亡率に有意差を認めた。PCAS 患者において、患者の疾患重症度を示す APACHE II スコア、SOFA スコアの最大値、MODS 罹患率、ISTH DIC スコアに生存群、非生存群の 2 群間で有意差を認めた。非 ALI・ARDS 群、ALI 群、ARDS 群の 3 群間において APACHE II スコア、SOFA スコアの最大値に有意差を認めた。<血管新生関連因子の変化>敗血症、重症外傷の ISTH DIC 群の VEGF 値は非 DIC 群に比して有意に低値であった。ISTH DIC 群の sVEGFR1 は、敗血症の第 1 病日、外傷の第 5 病日、すなわち線溶抑制型 DIC の病期において非 DIC 群に比して有意に高値であった。sVEGFR2 は ARDS 群において、非 ALI・ARDS 群に比して有意に低値であった。三大侵襲すべて、また ARDS において疾患重症度が増すとともに Ang2 上昇による Ang1 と Ang2 の不均衡が顕著となった。<臓器不全、予

後と血管新生関連因子>敗血症において、SOFA スコアと VEGF の間には負の相関関係を、sVEGFR1, Ang2 との間には正の相関関係を認めた。特に Ang2 は MODS 群で有意に高値であり、研究期間中の Ang2 の最大値は MODS 発症および死亡を高い精度で予測可能であった。重症外傷に合併する DIC において、sVEGFR1 と Ang2 の研究期間中の最大値が、SOFA スコアの独立した予測因子であることが示された。PCAS に合併する MODS では Ang2, Ang2/Ang1 が有意に高値であり、第1病日の Ang2, Ang2/Ang1 値は、死亡を高い精度で予測可能であることが示された。また第1病日の Ang2 値は臓器不全重症度の独立した予測因子であった。研究期間内の Ang2 の最大値、および sVEGFR2 の最小値は、ALI/ARDS 発症の独立した予測因子であり、同因子は ALI/ARDS 患者の死亡の独立した予測因子であることが示された。

【考察】<VEGF>敗血症において VEGF の低値は臓器障害を引き起こし予後不良となるという過去の報告がある一方で、敗血症性ショック患者の血漿 VEGF 値はショックを呈さない敗血症患者よりも高値であり、入院時の VEGF 値は疾患の重症度と相関する、という結果も報告されている。VEGF 高値は組織修復など生理的反応として捉えることも可能であるが、その過剰な作用は細胞傷害的に働くため、生体侵襲や重症病態下における VEGF の役割に関しては意見の分かれるところである。<sVEGFR1> VEGF の VEGFR1 への結合を阻害する sVEGFR1 の高値は、VEGF が持つ血管内皮修復作用を阻害し、疾患病態を進行させ臓器不全を惹起するものと捉えることができる。一方、VEGFR1 は単球/マクロファージの遊走に重要な役割を果たし、sVEGFR1 の増加は抗炎症作用を持つという報告もあり、VEGF 同様、重症病態下での役割に関しては意見の分かれるところであるが、過大侵襲下では向炎症作用が抗炎症作用を上回り臓器不全発症に関与すると捉えることができる。また線溶抑制型 DIC を来たす病期に sVEGFR1 が高値であったことは、sVEGFR1 と plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)など線溶を抑制する因子との密接な関係を示唆するものである。<sVEGFR2> sVEGFR2 の重症病態への関与を示唆する過去の報告はほとんどないが、ALI/ARDS 発症とその予後に sVEGFR2 の低値が関与している、という興味深い結果を得た。sVEGFR2 の低値は細胞表面から切断される VEGFR2 の減少を意味する。すなわち肺血管透過性亢進という VEGF/VEGFR2 の情報伝達の増強を意味しているものと考えられる。<Ang>敗血症や重症病態患者において、血清 Ang1 の低値と Ang2 の高値、すなわち Ang1 と Ang2 の不均衡(Ang2/Ang1 の高値)は予後不良と関連している。また線溶抑制 DIC を来たす病期に同じ変化を認めた結果は、sVEGFR1 同様、Ang 系と凝固線溶反応の密接な関係を示唆するものである。<sTie2> VEGF が Tie2 を切断し sTie2 を生成することが知られており、VEGF と sTie2 の相関も認められる。また Ang1 は Ang2 より約 20 倍大きい親和性を持って sTie2 に結合するので、sTie2 は Ang2 の情報伝達の影響をより大きくする。以上の結果は、VEGF/VEGFR 系と Ang/Tie2 系の間に密接な関係があることを示唆する。<今後の展望> DIC が臓器障害を引き起こす際に重要な役割を果たすトロンビンや PAI-1、また VEGF や Ang などの血管新生関連因子は、低酸素誘導因子(hypoxia-inducible factor-1: HIF-1)により制御される。HIF-1 の発現増強が免疫力を向上させる一方で、HIF-1 の抑制により炎症性サイトカイン産生を抑制し敗血症臓器障害を改善させるといった報告がみられる。これらの結果は、HIF-1 制御により凝固線溶異常や血管新生関連因子の異常発現が抑制され、敗血症のみならず、過大生体侵襲に合併する二次的臓器障害の新たな治療標的となる可能性を示唆するものである。

【結論】血管新生関連因子が DIC 発症を通じて、敗血症、重症外傷、虚血/再灌流障害の三大生体侵襲に合併する、ARDS をはじめとした臓器不全発症に深く関わっており、予後を大きく規定していることが示された。主に敗血症治療研究において、炎症反応あるいは凝固線溶反応のみを対象としたものはことごとく失敗に終わった。炎症と凝固の連関に深く関わっている血管新生関連因子あるいはそれらの発現を調節する HIF-1 の制御が、生体侵襲に合併する二次的臓器障害の新たな治療標的となる可能性が示唆された。