

下肢血行再建術前後における肝細胞増殖因子の検討

緑川 博文 小川 智弘 佐藤 晃一 小山 正幸 星野 俊一

要 旨 : Aorto-iliac occlusive disease (AIOD) 再建術前後, および腹部大動脈瘤 (AAA) 手術前後における肝細胞増殖因子 (HGF) 変化を検討した。両群とも術後早期にHGFが上昇し, 術後1カ月で正常に復した。しかし両群の比較では術後2日のみ, AIOD群でHGFが有意に高値であった。AIOD群では, 血行再建術による血流改善がHGF濃度を上昇させた可能性があると考えられた。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 767-770)

Key words: Hepatocyte growth factor, Peripheral arterial disease, Abdominal aortic aneurysm, Bypass surgery

はじめに

肝細胞増殖因子 (Hepatocyte growth factor : HGF) は, 1984年肝再生を促しているラットの血清中より発見された¹⁾。その生理作用²⁾は, 1) 細胞増殖促進, 2) 細胞運動性亢進, 3) 形態形成の維持, 4) 癌細胞増殖抑制などが明らかにされるとともに, 強力な血管新生作用および内皮細胞再生作用があることが解明されてきた³⁾。さらに近年では, 虚血性心疾患や下肢閉塞性動脈硬化症 (peripheral arterial disease : PAD) に関するHGF研究結果が散見されるようになってきた⁴⁻⁶⁾。そこで今回, aorto-iliac occlusive disease (AIOD) および腹部大動脈瘤 (AAA) 血行再建術前後におけるHGF変化を検討したので報告する。

対象および方法

福島第一病院心臓血管病センターにてAIODに対し解剖学的血行再建術 (AIOD群) を施行した8例 (年齢 64.0 ± 9.4 歳, 男女比 7 : 1, Fontaine分類II度5例, III度3例) および同時期に手術を施行したPADを伴わないAAA群8例 (年齢 73.1 ± 3.6 歳, 男女比 6 : 2) を対象とした。AIOD群で統計学的有意に若年であった ($P < 0.05$)。術前ankle brachial index (ABI) は, AIOD群で 0.56 ± 0.12 , AAA群では 1.12 ± 0.14 であり, 統計学的有意にAIOD群で低値であった ($P < 0.01$)。危険因子は, AIOD群は高血圧5例, 高脂血症4例, 喫煙7例, 糖尿病1例, 肥満3例, 脳血管疾患1例, AAA群では高血圧7例, 高脂

血症2例, 喫煙6例, 肥満2例, 脳血管疾患1例, 虚血性心疾患1例, 慢性閉塞性肺疾患1例で, 両群間に差異は認められなかった (Table 1)。

HGF測定は, 血清1mlを -30 度にて保存し, HGF [オオツカ]ELISAキットを使用し, ELISA法を用い (正常値 0.39ng/ml)。術前日, 術後2日, 7日, 1カ月に測定した。HGF値に影響すると考えられるヘパリン⁷⁾は術中使用のみとした。またAIOD群では, 術前1週に抗血小板剤の投与を中止し, 術後は経口摂取可能な段階 (平均術後3日) で塩酸チクロピジン 200mg/日 を投与した。またHGF値に影響すると考えられるプロスタグランジン製剤³⁾の投与は行わなかった。

数値は平均値 \pm 標準偏差で表示し, 統計学的処理は Student's t-test, χ^2 独立性検定で行い, $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

結 果

1) 手術成績

AIOD群は, 全例後腹膜アプローチで行った。再建方法は, aorto-bi iliac bypass 2例, aorto-bi femoral bypass 5例, aorto-bi femoral-rt.popliteal bypass 1例であった。中樞吻合は端々吻合を4例, 端側吻合を4例に行った。人工血管はVascutek Gelsoft (Sulzer Vascutek Ltd, Scotland) を使用し, 全例合併症なく手術に成功した。術後ABIは 0.96 ± 0.12 と有意に改善した。AAA群は, 経腹膜アプローチを3例, 後腹膜アプローチを5例に行った。再建方法は, 全例瘤切除Y型人工血管置換術

Table 1 Patients characteristics

	AIOD group (N= 8)	AAA group (N= 8)	
Mean age(y)	64.0±9.4	73.1±3.6	p<0.05
Gender(M/F)	7/1	6/2	
Fontaine(II/III)	5/3	-	
ABI	0.56±0.12	1.12±0.14	p<0.01
Risk factor			
HT	5(cases)	7(cases)	
HL	4	2	
Smoke	7	6	
DM	1	-	
Obesity	3	2	
CVD	1	1	
IHD	-	1	
COPD	-	1	

Table 2 Clinical results

	AIOD group (N= 8)	AAA group (N= 8)
Approach (transperitoneal/ retroperitoneal)	0/8	3/5
Reconstruction	Ao-bi iliac 2 (cases) Ao-biF 5 Ao-biF-rt. P 1	Y grafting 8 (cases)
Prosthetic graft	Vascutek Gelsoft	Vascutek Gelsoft
Complication	-	-
Initial result	Success	Success
Post. ope. ABI	0.96±0.12	1.01±0.12

を施行した。人工血管はAIOD群と同様にVascutek Gelsoft(Sulzer Vascutek Ltd, Scotland)を使用し、全例合併症なく手術に成功した。術後ABIは1.01±0.12と正常値であった(Table 2)。

2) HGF変化

AIOD群は、術前0.31±0.08ng/ml、術後2日0.84±0.38ng/ml、術後7日0.52±0.19ng/ml、術後1カ月0.33±0.08ng/mlと、術前値に比し術後2、7日で統計学的有意(P<0.01)に上昇した。AAA群では、術前0.27±0.28ng/ml、術後2日0.43±0.46ng/ml、術後7日0.41±0.07ng/ml、術後1カ月0.31±0.10ng/mlと、術前値に比し術後2、7日で統計学的有意(P<0.01)に上昇した。両群間の比較では、術後2日においてAIOD群で統計学的有意(P<0.05)に高値であった(Fig. 1)。

考 察

HGFは、1984年大阪大学中村教授によって肝再生を促進しているラットの血清中より発見された¹⁾。HGF分子の特徴は、α鎖に4個のクリングルドメインを有しており、その生理活性の特徴は、肝障害や腎障害などに伴って障害臓器および肺などの間質系細胞において産生され、オートクライン・パラクライン機構によって障害臓器に提供され、障害臓器の上皮系細胞に働き、再生を促すと考えられる。また臓器障害を軽度には抑える保護作用、さらには上皮細胞 間葉組織間

における相互作用をもち、組織器官の恒常性維持に重要な役割を果たしていると報告されている¹⁾。

さらに近年HGFは強力な血管新生作用および内皮細胞再生作用があることが解明されてきており³⁾、動脈硬化進展抑制の目的でHGF遺伝子導入が臨床応用されており⁷⁻⁸⁾、注目を集めている。

またHGFは、血管内皮障害によって誘導されるという観点から、種々動脈硬化性疾患における臨床研究がなされてきている。佐藤ら⁴⁻⁵⁾は、PTCA直後、術後1日有意にHGFは上昇し、不安定狭心症患者では安定した労作性狭心症患者に比しHGFは高値であったと報告している。さらに急性心筋梗塞発症とともに急激に上昇し、7日目には低下し、心筋修復に関与している可能性を報告している。森下ら⁶⁾は、PADの存在部位では健常側より血管性HGF濃度は低く、その減少はhypoxiaで起こるとしている。さらにPAD患者では血管障害に起因し血清HGFは増加していると報告している。

今回われわれは、AIODにおける血行再建術前後におけるHGF変化を検討した。さらに手術侵襲に起因する内皮障害を考慮する目的から、AIODとほぼ同じ手術侵襲でかつ同様な血行再建術式であるAAAを対象として比較検討した。両群ともHGFは術前値に比し、術後2、7日に上昇し、術後1カ月に正常に復する同様のパターンを呈した。しかし両群間の比較では術後2日のみ、AAA群に比しAIOD群でHGFが統計学的有意に高値であった。

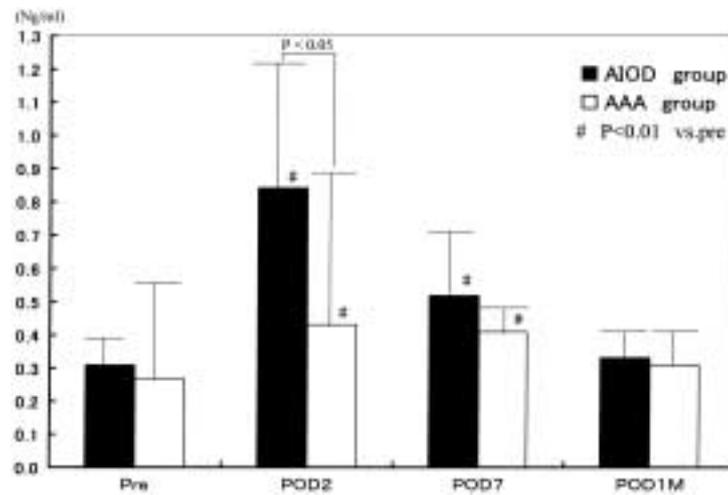


Figure 1 The preoperative and postoperative changes of HGF between the AIOD group and the AAA group.

西村ら⁹⁾は、細動脈硬化や冠動脈硬化の存在時に、HGF産生促進物質が障害部位において産生され、障害局所におけるHGF産生を促し、産生されたHGFが局所においてパラクライン的に作用すると報告している。AIOD群では、下肢動脈が乱流性の低いlow shear stressによって内皮細胞機能障害が存在すると思われる¹⁰⁾。したがって、障害局所において産生されたHGFが循環血液中に放出され術直後高値を示し、shear stressの改善によって内皮細胞の遊走・増殖の刺激で内皮修復・再生が促進¹¹⁾され、術後1カ月でHGF濃度は正常に復したと予想される。さらに、循環血液中に放出されたHGF産生促進物質が肝臓、腎臓、肺、脾臓などに働いてHGF産生を増やし、循環血液中に増加したHGFが障害部位に内分泌的に作用するとの報告⁹⁾もあり、HGFが内皮障害の修復に積極的に関与している可能性もある。

しかし、局所でのHGF産生増加と血清HGF濃度は必ずしも相関しないとの報告¹²⁾もあり、本検討のような血清HGF濃度の検討がどのような意味をもつのか、また実際臨床でのHGFがどこで産生誘導され、障害局所に作用するかなど不明な点も多く、今後これらを解明することがよりHGF臨床応用に寄与するものと考えられた。

おわりに

AIOD群、AAA群とも術後早期にHGFが上昇し、術

後1カ月で正常に復した。しかし両群の比較では術後2日のみ、AIOD群でHGFが有意に高値であった。AIOD群では、血行再建術による血流改善がHGF濃度を上昇させた可能性があると考えられた。

文 献

- 1) Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M et al: Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature*, 1989, **342**: 440-443.
- 2) Matsumoto K, Nakamura T: Roles of HGF as a pleiotropic factor in organ regeneration. *Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factors (HGF-SF) and C-Met Receptor* (Goldbreg ID et al. eds), Basel: Birk-hauser Verlag, 1993, 225-249.
- 3) Morishita R, Nakamura S, Hayashi S et al: Contribution of a vascular modulator, hepatocyte growth factor (HGF), to the pathogenesis of cardiovascular disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 1998, **4**: 128-134.
- 4) Sato T, Yoshinouchi T, Sugimoto T et al: Prognostic value of serum hepatocyte growth factor in patients with acute coronary syndromes. *Jpn. Circ. J.* 1999, **63**: 583-588.
- 5) Sato T, Yoshinouchi T, Sugimoto T et al: Hepatocyte growth factor (HGF): A new biochemical marker for acute myocardial infarction. *Heart Vessels.* 1997, **12**: 241-246.
- 6) Morishita R, Nakamura S, Hayashi S et al: Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as cytokine

- supplement therapy. Hypertension 1999, **33**: 1284-1379.
- 7) 中村成史, 森下竜一, 守口 篤他: 血管内皮特異的増殖因子(HGF)遺伝子導入による動脈硬化進展抑制. 脈管学, 1998, **38**: 221-225.
- 8) 森下竜一, 荻原俊男, 金田安史: 新しい血栓症治療の方向 遺伝子治療. 現代医療, 1998, **30**: 1681-1689.
- 9) 西村真人, 犂山正二, 南部 昭他: 血管内皮修飾因子と動脈硬化症 血管病変の血清生化学的診断マーカーとしての肝細胞増殖因子(HGF). 臨床病理, 1998, **46**: 671-677.
- 10) 安藤譲二, 山本希美子: Shear stressと動脈硬化. 医学のあゆみ, 2000, **193**: 318-322.
- 11) Ando J, Nomura H, Kamiya A: The effect of fluid shear stress on the migration and proliferation of cultured endothelial cells. Microvasc Res 1987, **33**: 62-70.
- 12) 森下竜一: 血管疾患における遺伝子治療(HGF遺伝子について). 日血外会誌, 2003, **12**: 98.

The Changes of Hepatocyte Growth Factor Before and After Bypass Surgery for Aorto-Iliac Occlusive Disease

Hirofumi Midorikawa, Tomohiro Ogawa, Kouichi Satou, Masayuki Koyama, and Shunichi Hoshino

Cardiovascular Center, Fukushima Daiichi Hospital

Key words: Hepatocyte growth factor, Peripheral arterial disease, Abdominal aortic aneurysm, Bypass surgery

We compared the changes in hepatocyte growth factor (HGF) before and after surgery for abdominal aortic aneurysm (AAA group) and aortoiliac occlusive disease (AIOD group). HGF levels on postoperative day 2 and 7 significantly increased compared with the preoperative levels, and were normally maintained on postoperative day 30 in both groups. However, HGF level of AIOD group significantly increased compared with that of AAA group on postoperative day 2. This data demonstrated that the increase in HGF may contribute to the improvement in blood flow after bypass surgery for peripheral arterial disease. (J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, **43**: 767-770)