

論 文 要 旨

Platelet vascular endothelial growth factor is a useful predictor for prognosis in Kawasaki syndrome.

〔 血小板血管内皮細胞増殖因子は
川崎病血管炎の重要な予測因子である 〕

上野 健太郎

【序論および目的】

川崎病は主に 5 歳未満の小児に発症する原因不明の全身性の血管炎で、日本では年間 10,000 人の発症がある。冠動脈瘤後遺症は最も重要な合併症であり、免疫グロブリン超大量療法(IVIG)等の治療でその頻度は減少してきたが、約 10~20%の症例で冠動脈病変をきたす。重症例での治療強化を行うことで、冠動脈瘤の頻度を減らす試みが考えられているが、川崎病における重症度評価は、白血球数や CRP 値等の臨床検査値で単純には評価できない。

血管内皮細胞増殖因子-A (Vascular Endothelial Growth Factor-A) は血小板に多く含まれ、血管炎症部位で血小板凝集に伴い放出され、血管透過性の亢進、血管新生を誘導する。血小板の活性化、凝集に伴い、巨核球や血小板に豊富に含まれる VEGF、PDGF などの炎症性サイトカインが多量に放出される。我々は血小板に含まれる VEGF-A を platelet VEGF と定義した。platelet VEGF は動脈硬化や播種性血管内凝固症候群など血管炎症性疾患での評価が行われており、病態の重症度や予後を検討する上で有用と報告されている。川崎病はマクロファージ/単球が関与し重症例で冠動脈瘤をきたす全身性の血管炎症性疾患で、炎症・細胞障害のネットワークが複雑に絡んでいる。

我々は川崎病における platelet VEGF と炎症病態や重症度評価との関連性について検討した。

【材料および方法】

年齢、白血球数、CRP 値に差のない急性期川崎病患児 80 例 (KS 群) と発熱コントロール児 26 例 (Control 群) において、platelet VEGF を測定し比較を行った。血清 VEGF は ELISA 法で測定した。血清 VEGF はそのほとんどが血小板に含まれることを確認 (Platelet-rich plasma を用いて、human-thrombin / calcium chloride solution 5Uml⁻¹/10mM で活性化を起こし、30 分反応後に遠心、実際の血小板中に含まれる VEGF₁₆₅ の濃度を確認) し、platelet VEGF を血清 VEGF と血小板数、ヘマトクリットから以下のように算出した (総 VEGF 量 (pg) = 血清 VEGF (pg/ml) × 血清量 (ml) = 血清 VEGF (pg/ml) × 総血液量 (ml) × (100-Ht)/100, 総血小板数 = 血小板数 (×10⁴/μl) × 総血液量 (ml) × 10³, platelet VEGF (血小板 1 個あたりに含まれる VEGF 量) (pg×10⁻⁸) = 血清 VEGF (pg/ml) × 血清量 (ml) / 総血小板数)。得られた platelet VEGF 値と免疫グロブリン (IVIG) 反応性、冠動脈後遺症 (Coronary artery abnormalities; CAA) との関連性について、統計学的解析を行った。また血小板活性化の指標となる平均血小板容積 (Mean Platelet Volume; MPV) と platelet VEGF との関連性についても検討した。

【結果】

患者背景、白血球数、CRP 値は KS 群と Control 群の間に有意差はみられなかったが、血清 VEGF 値、platelet VEGF 値は KS 群で有意に高値であった ($P=0.470$, $P=0.170$)。治療反応性についての検討では IVIG 反応群と不応群で、治療前の血清 VEGF、platelet VEGF はいずれも高値ではあったが有意差は認めなかった。血清 VEGF は治療後も両群共に高値が持続するが、platelet VEGF は治療反応群で有意な低下がみられ治療不応群で有意に増加した。冠動脈後遺症 (CAA) (発症 1 か月間の最大 CAA z-score) についての検討では、治療前の血清 VEGF と CAA z-score との間に相関はみられなかったが、platelet VEGF と CAA z-score では有意な正の相関 ($r=0.524$, $P<0.001$) がみられた。また platelet VEGF と MPV には、有意な正の相関がみられた ($r=0.752$, $p<0.001$)。

【結論及び考察】

血管炎症部位では活性化された血小板から大量の VEGF、PDGF が放出される。重症であればあるほど、血小板の凝集、活性化が促進される。platelet VEGF は治療反応群で治療後有意に低下し、治療不応群で治療後有意に増加したことから、川崎病血管炎の病態を鋭敏に反映している可能性が示唆された。また IVIG 不応群で治療後も platelet VEGF が高値を示すことは、MMP の産生亢進など悪循環を来し、治療不応性にも関与しているのではないかと考えられた。

VEGF と冠動脈病変 (CAA) との関連についてはこれまで一定の見解はない。VEGF は転写因子 ETs-1 を介して MMP の産生を亢進し、細胞外器質の分解を促進する。また川崎病冠動脈病変部位の病理所見では、VEGF、Flt-1、MMP の発現が亢進していることが報告されている。platelet VEGF は CAA と有意な相関を呈していたことから、血管炎症部位での MMP 産生を介して炎症細胞の浸潤、血管透過性の亢進、内膜の増殖関与を起し、冠動脈病変発症に関与している可能性が考えられた。

MPV は血小板の活性化の指標として報告されている。platelet VEGF は MPV と有意な正の相関があることから、血管内皮細胞の炎症が強いほど、血小板の凝集、活性化、それに伴う消費が激しく代償性に骨髓での血小板産生が亢進していると考えられた。

platelet VEGF は川崎病血管炎の炎症病態や重症度評価に有用であると考えられた。今後更に、川崎病血管炎における急性期の血小板機能、活性能を解析し、新たな治療戦略を検証していきたい。