The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Serum hepatocyte growth factor concentration is correlated to the forearm vasodilator response in hypertensive patients
Author(s)	駒井, 則夫
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43724
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【38】

氏　　名	駒　井　則　夫（こま い のり お）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16835　号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学　位　論　文　名	Serum hepatocyte growth factor concentration is correlated to the forearm vasodilator response in hypertensive patients （高血圧患者における血清HGF濃度と反応性充血との関係）
論文審査委員	（主査） 教　授　荻原　俊男 （副査） 教　授　中村　敏一　　教　授　網野　信行

論文内容の要旨

【目的】

血管内皮機能障害は冠動脈疾患に代表される動脈硬化の基本変化の一つであり、非侵襲的に直接評価することは難しいが、strain-gauge plethysmography により測定される反応性充血により概ね評価できると考えられている。また動脈の機能的変化には pulse wave velocity（PWV）で測定される arterial stiffness も知られており心血管イベントとの関連が報告されている。以前我々は、肝細胞増殖因子（HGF）は血管内皮に特異的な増殖作用を有し、血清 HGF 濃度は高血圧患者における高血圧合併症の程度と相関していることを報告した。本研究では、1）本態性高血圧患者における血清 HGF 濃度と反応性充血および PWV との関係、および2）シラザプリル、アテノロールの動脈硬化改善効果をそれぞれ比較検討した。

【対象】

1）当科通院中の軽症本態性高血圧患者（JNC-VI stage 1）210名（無治療群88名、降圧療法群122名）。治療内容はアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬43名、Ca 拮抗薬62名、アンジオテンシン受容体拮抗薬25名、β遮断薬29名、α遮断薬18名、利尿薬3名であった。2）同条件の高血圧患者25名（シラザプリル2mg 投与群15名、アテノロール25mg 投与群10名）を対象とした。

【方法】

1）PWV 測定にはフクダ電子社製 FCP-4731を用い頚動脈と大腿動脈間の PWV を測定した。反応性充血の測定には Horkkanson 社製 EC5R を用い、strain-gauge plethysmography 法により前腕部で測定し前腕部基礎血流との比を反応性充血比とした。また、内皮非依存性の反応性充血としてニトログリセン0.3mg 投与後に同様に測定した。血清 HGF 濃度測定には、Assay design 社製の EIA キットを用いて測定した。2）シラザプリル、アテノロールをそれぞれ6ヶ月間投与し、その前後で PWV、反応性充血、血清 HGF をそれぞれ測定した。統計学的解析として1）の解析には単回帰分析及び多変量解析を用い、2）の解析には、各治療群の前後では paired-t test、各治療群間では student-t test を用い解析した。

【結果】

研究1）の本態性高血圧患者における検討では、反応性充血と血清 HGF 濃度は高血圧患者全体（r=0.434、P<0.0001）および治療群（r=0.417、p<0.0001）、非治療群（r=0.452、p<0.0001）すべてで有意な相関を示した。特

に、反応性充血に中等度以上の障害のある患者群（反応性充血比<2.0）で強い相関を示した（r=0.598、p<0.0001）。一方、PWV は各群間で血清 HGF と有意な相関は認めなかったが、年齢・平均血圧に強い相関を示した。PWV 値を年齢及び、平均血圧で補正したところ、高血圧患者群全体で血清 HGF 値と有意な相関を示した（p<0.05）ものの治療群、非治療群では有意な相関を示さなかった。PWV 値、反応性充血に対してそれぞれ多変量解析をしたところ、PWV 値に関して年齢（p<0.0001）、平均血圧（p<0.0001）および投薬治療の有無（p<0.05）が独立した因子であった。一方、反応性充血は、血清 HGF 濃度だけが独立した因子であった（p<0.0001）。

研究２）においてシラザプリルおよびアテノロール投与により収縮期血圧および拡張期血圧ともに同等に有意に低下が認められ、それぞれの PWV 値も有意に改善していた。また、治療前後でニトログリセリンによる内皮非依存性充血に変化はなかったが、シラザプリル群において反応性充血の有意な改善を認めた（p<0.001）。また血清 HGF 濃度もシラザプリル群においてのみ有意に低下していた（p<0.05）。さらに治療前後で血清 HGF 濃度と反応性充血に関して単回帰分析をしたところ有意な相関を認めた（r=0.406、p<0.005）。しかしながら PWV 値と血清 HGF 濃度に有意な相関は認めなかった。

【総括】

本研究において血清 HGF 値が独立して血管内皮機能を反映する前腕部反応性充血と相関し、ACE 阻害薬の治療によって改善した反応性充血に伴って血清 HGF 値も減少することを初めて明らかにした。さらに血清 HGF 値は arterial stiffness の指標である PWV 値とは相関を示さず早期動脈硬化に認められる内皮機能障害とのみ相関することが示唆された。本態性高血圧の薬物治療において心血管イベントの抑制は最も重要な治療目標の一つであり、早期動脈硬化の指標である血管内皮機能をモニタリングしながら降圧療法を行うことは臨床的に非常に重要で、この点において前腕部反応性充血と血清 HGF 値の測定は臨床的に大変有意義であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

動脈硬化の機能的変化である Arterial stiffness および血管内皮機能は心血管イベントの独立した危険因子であることが、報告されている。また、肝細胞増殖因子（HGF）は血管内皮細胞に特異的な増殖因子であり、内皮細胞の修復に関与している。本研究において、内皮機能を非侵襲的検査法である反応性充血を用い測定し、血清 HGF 濃度と有意な負の相関があり、また、多変量解析により独立因子であるのに対し、Arterial stiffness の指標である PWV と血清 HGF 濃度とは有意な相関を示さなかった。さらに、ACE 阻害薬とβ遮断薬による動脈硬化改善効果の検討により ACE 阻害薬の内皮機能改善効果と血清 HGF 濃度の低下を報告した。以上より PWV および反応性充血を用いた動脈硬化性機能異常の定量評価のみならず血清 HGF 濃度の測定は本態性高血圧患者の診療において有用であると考えられた。

本研究の結果は、臨床上、簡便に評価することが困難である血管内皮機能測定において新しい知見であり、学位の授与に値すると考えられる。