

原 著

(東女医大誌 第68巻 第5号)
(頁 249~257 平成10年5月)

多臓器障害（MODS）症例における血管新生因子の 経時的变化と予後についての検討

東京女子医科大学 救急医学教室（主任：鈴木 忠教授）

矢口 有乃・石川 雅健・曾我 幸弘
 武田 宗和・鈴木 忠

(受付 平成10年1月16日)

Relationships Between Angiogenesis and Prognosis of Multiple Organ Dysfunction Syndrome

**Arino YAGUCHI, Masatake ISHIKAWA, Yukihiro SOGA,
Munekazu TAKEDA and Tadashi SUZUKI**

Department of Emergency Medicine (Director: Prof. Tadashi SUZUKI)
Tokyo Women's Medical College

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) still has a poor prognosis and its mortality is high. We have considered the function of how vascular endothelial cells influence the pathophysiology and prognosis of MODS and hypothesized there are similar relationships between prognosis and angiogenesis after endothelial cell injuries. So we investigated the factors of vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet derived growth factor (PDGF) as induction factors of angiogenesis, and platelet factor 4 (PF-4) as a suppression factor. We studied the angiogenesis and endothelial cell injuries in 21 MODS patients. Since their admission to the intensive care unit, we have surveyed the blood concentrations of VEGF, PDGF, PF-4 and compared the survivors with the dead. Among 21 MODS, in 12 survivors the blood level of VEGF and PDGF elevated after their injuries, and PF-4 decreased; however, after the patients were cured VEGF and PDGF decreased whereas PF-4 increased. The other 9 patients died while VEGF, PDGF and PF-4 did not significantly change. Therefore, the induction and suppression of angiogenesis were controlled appropriately in the survivors but were not in the dead. We conclude that if there is appropriate angiogenesis, the prognosis will be good; but if angiogenesis is poor, the prognosis will be bad. We must recognize and include "vascular (endothelial cell)" as one of the organs of MODS.

緒 言

多臓器障害（MODS）は、複数の重要臓器が、同時に、あるいは短時間のうちに連続して機能障害に陥っている状態であり、極めて重篤な症状を有し、治療が進歩した現在でも、依然として予後不良な病態である。その発生機序としては、侵襲を受けた生体が、マクロファージなどの一次標的

細胞の活性化を介して各種のサイトカインが放出し、同時に各ケミカルメディエータが複雑に絡み合い、生理活性物質のカスケードが破綻して、各臓器障害をもたらすとされている¹⁾。従って現在のところ、MODS の病態研究は、各種メディエータの研究が主となっており、欧米でも MODS に対する治療として抗メディエータ療法が試みられ

ている²⁾。しかし、メディエータは、生体反応の結果の産物であり、MODS の実態を検討するためには、実際の生体反応の場である血管内皮細胞の障害とその修復過程での血管新生機序に注目すべきであると著者は考えた。すなわち、侵襲を受けた血管内皮細胞が、障害された後、血管新生が行われず、血管内皮細胞の修復不能な状態こそが重症の MODS の病態であると推測し、本研究を行った。

血管内皮細胞は、通常、細胞増殖や遊走機能を停止した状態にあるが、創傷や炎症、癌細胞の転移などが生じると増殖因子の刺激により、血管新生が開始される³⁾⁴⁾。

この血管新生に関する増殖因子には、血管新生促進因子と抑制因子とがあり、血管新生促進因子には、血管内皮細胞由来の VEGF (vascular endothelial growth factor)⁵⁾⁶⁾と血小板由来の PDGF (platelet derived growth factor)⁷⁾が、また抑制因子として血小板の α 顆粒から分泌される血小板第 4 因子 (platelet factor 4 ; PF-4)⁸⁾⁹⁾などが発見されている。

以上の観点より、MODS 症例につき、生存症例と死亡症例とに分け、血中の VEGF と PDGF、PF-4 を経時的に測定し、比較検討を行ったところ、新たな知見を得たので報告する。なお、血管新生因子の臨床研究は未だ少なく、糖尿病性網膜症¹⁰⁾や悪性腫瘍¹¹⁾、リウマチ性関節炎¹²⁾で散見されるが、多臓器障害 (MODS) 症例における検討、報告は未だない。

対象および方法

1. 対象

平成 8 (1996) 年 10 月から平成 9 (1997) 年 3 月までに東京女子医科大学救命救急センター ICU に入室した患者のうち Goris の判定基準を満たす MODS 症例 21 例を対象とした。症例の内訳は、男性 19 例、女性 2 例であり、原因疾患は、汎発性腹膜炎 8 例、多発外傷 5 例、肺炎 4 例、消化管出血 3 例、劇症肝炎 1 例であった。21 例中、12 例が軽快退院し、死亡 9 例 (死亡率 46%) であった。平均年齢は 58.3 ± 20.2 歳、生存例では 54.2 ± 21.3 歳、死亡例では 64.6 ± 17.8 歳であった。

入院時の重症度については、Goris らの MOF スコア¹³⁾、小川のショックスコア¹⁴⁾を測定した。MOF スコアは生存例で 6.6 ± 2.6、死亡例では 8.3 ± 2.4、ショックスコアは生存例が 5.8 ± 3.6、死亡例が 6.3 ± 2.1 で、いずれも死亡例でスコアが高いが、統計上、両者間の有意差は認められなかつた (表)。

なお、既往疾患に高血圧、糖尿病、動脈硬化症、悪性腫瘍を有する症例は除外した。

2. 方法

対象症例 21 例に対して ICU 入室時より、経時に 24, 48, 72, 96, 120, 168 時間後、14 日後 (生存例では、ICU 退出時) に VEGF、PDGF、PF-4 の測定を行った。また同時に、血管内皮の障害の指標とされているトロンボモジュリン (TM)¹⁵⁾ と、血管内皮で産生され血管新生に必要なプロテアーゼである t-PA (tissue-type plasminogen activator)・PAI-I (plasminogen activator inhibitor-I) 複合体¹⁶⁾ と血小板数も測定した。

血中 VEGF 濃度の測定は、採血した血液をエチレンジアミン四酢酸 (ethylene diamine tetra acetic acid; EDTA) を含む試験管に入れ、4°C で血漿分離し、-20°C 以下で保存した。PDGF、PF-4 の測定には、 β -TG (throboglobulin) 入りの試験管に採血し、即座に氷浴中で 15 分間静置し、冷却遠心分離で血漿分離後、-20°C 以下で保存した。その後、モノクローナル抗体とポリクローナル抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法で従来の方法にもとづいて測定した。なお、測定に際しては、VEGF と PDGF はアマシャム社 (東京) の BIOTRA を使用し、PF-4 はベーリングー・マンハイム社 (東京) の ASSERACHROM PF4 を使用した。

測定値は平均値 ± 標準偏差で示し、統計学的処理は Student's t-test で行なった。

表 症例別重症度(全症例、生存例、死亡例別)

	全症例	生存例	死亡例
症例数	21	12	9
平均年齢	58.3 ± 20.2	54.2 ± 21.3	64.6 ± 17.8
MOF スコア	7.3 ± 2.6	6.6 ± 2.6	8.3 ± 2.4
ショックスコア	6.1 ± 3.0	5.8 ± 3.6	6.3 ± 2.1

理は2群間の比較をStudent-t検定で行い、経時的变化はSASデータセット¹⁷⁾の乱塊法モデルによる経時的なデータ解析を行った。2群間の相関は、回帰分析でPearson相関係数(r)を求め、Fisher's to z検定を行った。いずれの検定も危険率5%未満で有意とした。

結果

1. 各因子の経時的变化

1) VEGF

生存群：入室時の平均値は、 19.3 ± 17.5 pg/ml で正常範囲内であるが、24時間後が 86.8 ± 16.1 pg/ml, 48時間後が 43.1 ± 18.6 pg/ml, 72時間後が 38.7 ± 28.6 pg/ml, 96時間後が 109.6 ± 23.1 pg/ml, 120時間後が 171.4 ± 34.4 pg/ml, 168時間後は 24.5 ± 25.6 pg/ml, ICU退出時が 36.9 ± 19.8 pg/ml であった。生存群において、96時間後と120時間後に $p < 0.05$ で有意な上昇を認め、168時間後とICU退出時には正常範囲内に減少していた。

死亡群：入室時の平均値が 33.4 ± 9.9 pg/ml で正常範囲内であり、24時間後が 32.2 ± 10.1 pg/ml, 48時間後が 34.1 ± 9.2 pg/ml, 72時間後が 32.9 ± 10.1 pg/ml, 96時間後が 59.9 ± 11.0 pg/ml, 120時間後が 31.7 ± 12.2 pg/ml, 168時間後が 31.3 ± 15.8 pg/ml, 14日目が 25.6 ± 10.0 pg/ml で、いずれの時点でも有意な変化はみられなかった（図1）。

VEGFはMODS症例において、生存群では受傷後4, 5日目で血中に著明に上昇し、その後、正常範囲内に減少するが、死亡群では血中のVEGFの上昇がいずれの時点でも認められなかった。

2) PDGF

生存群：ICU入室時の平均値は 1.32 ± 0.54 ng/ml で正常値と比較して上昇していた。24時間後が 0.67 ± 0.41 ng/ml, 48時間後が 0.43 ± 0.47 ng/ml, 72時間後が 0.76 ± 0.72 ng/ml, 96時間後が 1.47 ± 0.54 ng/ml, 120時間後 2.62 ± 0.87 ng/ml, 168時間後が 0.82 ± 0.72 ng/ml, ICU退出時が 1.41 ± 0.41 ng/ml であり、96時間後と120時間後で上昇を認めたが、入室時との比較では有意差はなかった（図2）。

死亡群：入室時の平均値も 0.54 ± 0.13 ng/ml

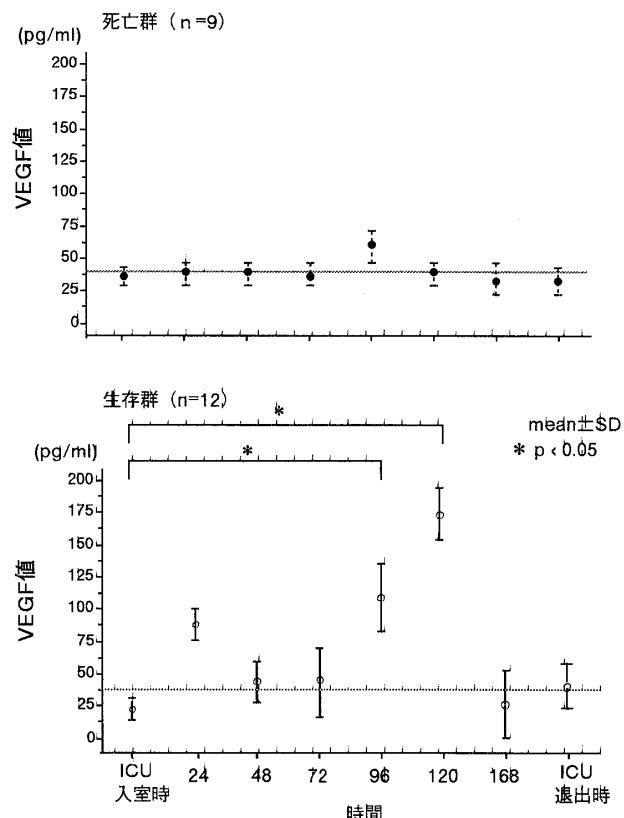


図1 VEGF値の経時的变化

と正常値より上昇していた。24時間後が 0.44 ± 0.15 ng/ml, 48時間後が 0.61 ± 0.12 ng/ml, 72時間後が 0.50 ± 0.16 ng/ml, 96時間後が 0.80 ± 0.16 ng/ml, 120時間後が 0.52 ± 0.16 ng/ml, 168時間後が 0.43 ± 0.18 ng/ml, 14日目が 0.52 ± 0.14 ng/ml で、いずれの時点でも正常値以上ではあったが、入室時の値と有意差はなかった（図2）。

PDGFはVEGFと異なり、生存群でも死亡群でもICU入室時には正常値以上に上昇しており、生存群では受傷後4, 5日目に著明な上昇を認めた。予後良好な生存例では受傷直後に上昇し、一旦減少してから再上昇する傾向がみられ、再上昇する時期はVEGFの上昇時期と一致した。死亡群では経時的变化は認められなかった。

3) PF-4

生存群：入室時が 58.5 ± 9.3 ng/ml, 24時間後が 51.8 ± 6.6 ng/ml, 48時間後が 42.0 ± 8.1 ng/ml, 72時間後が 50.2 ± 12.5 ng/ml, 96時間後が 47.8 ± 10.1 ng/ml, 120時間後が 43.62 ± 14.9 , 168時間後が 33.9 ± 14.4 ng/ml, ICU退出時が 94.2 ± 8.0 ng/ml

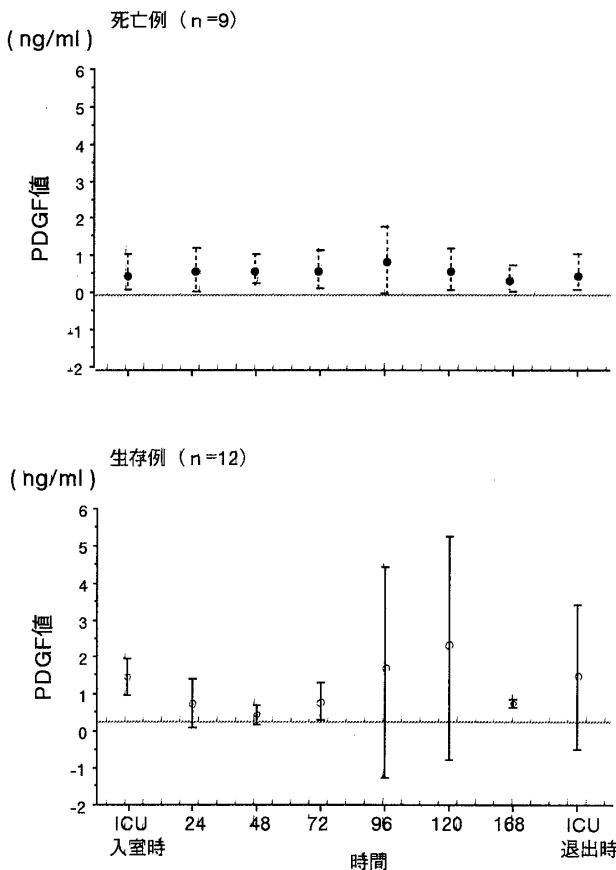


図2 PDGF値の経時的变化

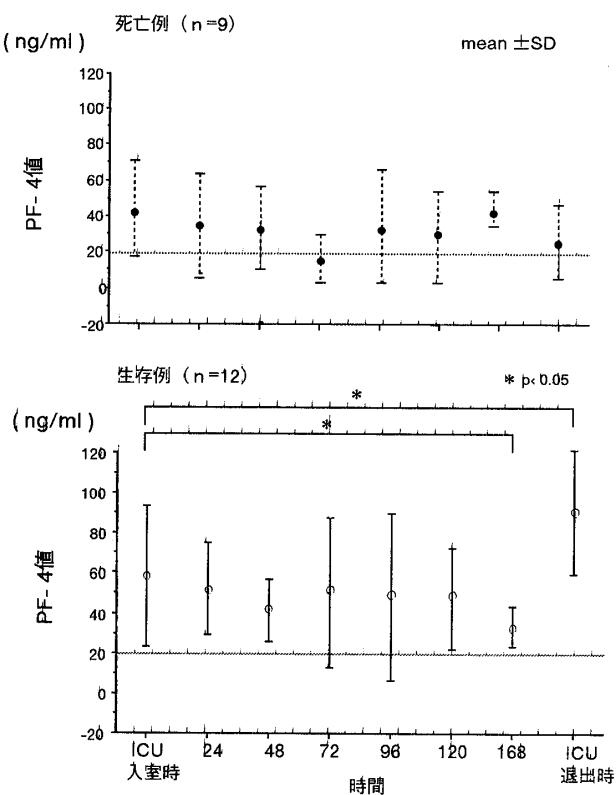


図3 PF-4値の経時的变化

ml であり、ICU入室時と比較して168時間後と退出時に $p < 0.05$ で有意な変化を認めた（図3）。

死亡群：入室時の平均値が 51.7 ± 8.1 ng/ml で正常値以上であった。24時間後が、 34.4 ± 8.3 ng/ml, 48時間後が 29.6 ± 7.6 ng/ml, 72時間後が 16.8 ± 8.3 ng/ml, 96時間後が 27.3 ± 9.9 ng/ml, 120時間後が 25.5 ± 9.9 ng/ml, 168時間後が 45.5 ± 15.9 ng/ml, 14日目が 26.3 ± 11.2 ng/ml であり、ICU入室時と比較して有意な差を認める時点はなかった（図3）。

PF-4は、生存群においては受傷時に上昇した後減少して、軽快時に再び上昇する傾向がみられた。死亡群では受傷時に上昇し、その後減少するが、再上昇は認められなかった。

2. 他因子との関係

VEGF とトロンボモジュリンの相関は、相関係数 $r = 0.02$ で相関は認められなかった（図4）。

t-PA・PAI-I複合体とVEGFの相関も $r = 0.015$ で相関は認められなかった（図5）。

PDGF と血小板数は $r = 0.15$ で相関はなかったが（図6）、PF-4と血小板数は $r = 0.41$ であり、かなりの相関を認めた（図7）。

他因子との関係では、VEGF と血管内皮細胞由来因子（トロンボモジュリン、t-PA・PAI-I複合体）と PDGF と血小板数の血中動態で r 値はいずれも 0.2 以下であり、臨床的に意味のある相関とは思われなかった。PF-4と血小板数との血中動態で

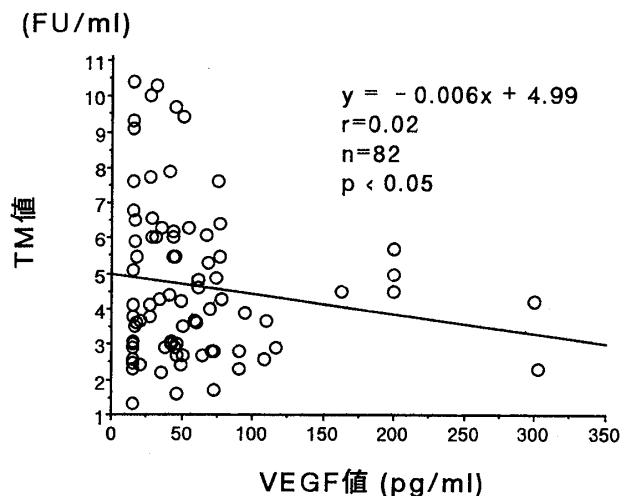


図4 VEGFとトロンボモジュリンの相関関係と回帰直線

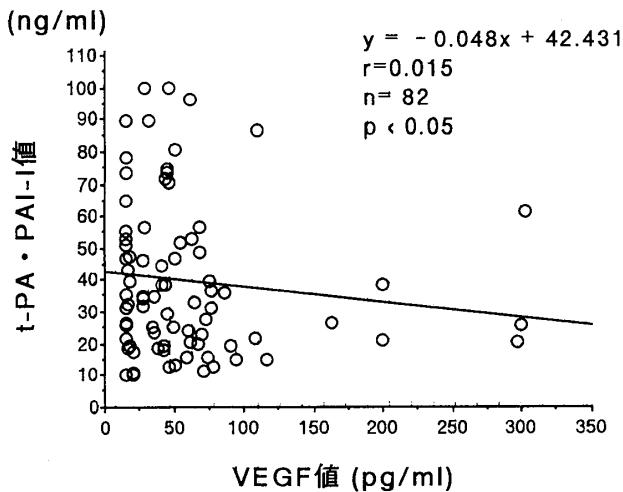


図5 VEGFとt-PA・PAI-1複合体の相関関係と回帰直線

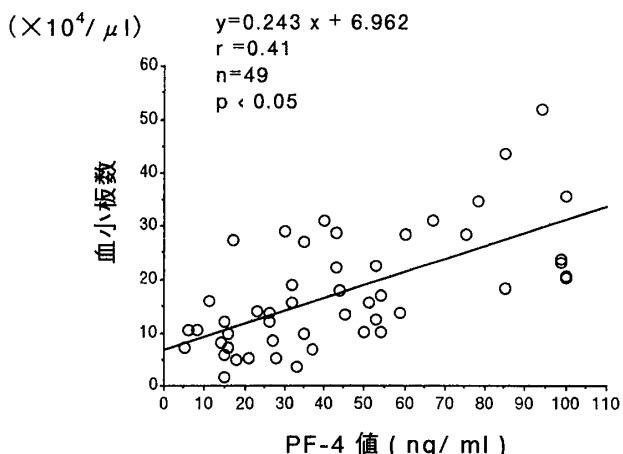


図7 PF-4と血小板数の相関関係と回帰直線

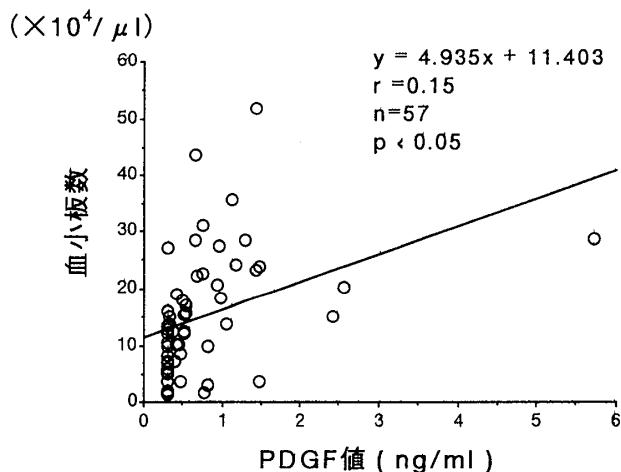


図6 PDGFと血小板数の相関関係と回帰直線

は有意な相関関係を認めた。

考 察

血管内皮細胞は単層に血管内腔を被覆し、常に血液に対して隔壁をなして物理的、化学的刺激が加わる環境にさらされている¹⁸⁾。

血管内皮細胞の機能として、Starling の法則による静水圧勾配差での間質液と血漿の物質交換や、出血・凝固における抗血栓および血栓形成作用¹⁹⁾、血圧維持のための血管緊張調節作用は知られてきたが、近年、生体侵襲で誘導されたサイトカインや好中球活性物質、アラキドン酸代謝産物などのメディエータの反応の場として²⁰⁾²¹⁾、また血管の新生や再構築にも中心的役割を果たしていることが明らかになってきた²²⁾²³⁾。

血管内皮細胞は通常、細胞増殖や遊走機能を停止した状態にあるが、創傷や炎症、癌細胞の転移などが生じると、増殖因子の刺激により血管新生が開始される³⁾⁴⁾。

血管新生は、胎生初期に血島から心血管系が発生する一次血管新生 (primary angiogenesis) と、既存の血管から新しい血管網が形成される二次血管新生 (secondary angiogenesis) があり、創傷の治癒という生理現象や糖尿病性網膜症、粥状動脈硬化などの病的新生は後者に属す²⁴⁾。創傷治癒の際は、血管新生因子が炎症細胞の損傷部への走化、遊走、血管内皮細胞の増殖と血管新生を促進している²⁵⁾。

この血管新生の機序は、①内皮細胞に產生されたプロテアーゼによる基底膜の分解、②内皮細胞の遊走、③内皮細胞の増殖、④内皮細胞の管腔形成、⑤基底膜の形成と周辺細胞の取り込み、の5段階から成り²²⁾、促進因子と抑制因子のバランスによってコントロールされ、促進因子が優勢となると内皮細胞が反応して血管新生を開始する²⁶⁾²⁷⁾とされている。

血管新生因子は現在、多種の物質が報告されているが²⁵⁾、血管新生の促進因子として VEGF や PDGF が、また血管新生抑制因子として PF-4⁸⁾⁹⁾などが発見され、1992年に Bright ら²⁸⁾によって、VEGF に特異的な受容体が血管内皮細胞上で発見されて以来、血管新生因子と受容体のクローニングや作用解析が可能となり、その機能と構造が

分子生物学上、明らかになってきた²⁵⁾。またインターロイキンやTNF (tumor necrosis factor)²⁹⁾³⁰⁾、低酸素状態^{31)~33)}、機械的な血管損傷³⁴⁾といった刺激によってVEGFやPDGFの遺伝子が血管平滑筋に発現され、VEGFやPDGFが誘導されて血管内皮細胞が増殖するという実験結果が報告されている。

VEGFは二量体の糖蛋白であり³⁵⁾、内皮細胞の増殖促進のほかに血管透過性作用を有する。VEGFは1993年にJakemanらにより、受容体が内皮細胞のみに存在することが報告³¹⁾³⁶⁾されてから、急速に分子生物学で解析が進み、組織発生、組織の恒常性の維持、腫瘍、循環器系などの生物現象に関与することが明らかになってきた。さらにVEGFは、そのレセプターとともにmRNAが内皮細胞に特異的に発現されるため、臨床においても病態と予後の解析に有用と考えられている³⁷⁾。

またVEGFは、内皮細胞が産生するプロテアーゼ、t-PA (tissue plasminogen activator)とt-PA阻害因子のPAI-I (plasminogen activator inhibitor 1)の産生を促進するとされ、前述の血管新生機序の5段階の中で、血管内皮細胞のプロテアーゼ産生、細胞遊走、細胞増殖の各々の段階を促進して血管新生を惹起する¹⁶⁾³⁸⁾。

PDGFは内皮細胞のみならず、血小板の α 顆粒、血管の平滑筋細胞、マクロファージからも產生される二量体のポリペプチドで、動脈硬化の成因における創傷治癒において中心的役割を果たすと考えられている³⁹⁾。

一方、PF-4は血小板の α 顆粒に含有されており、血小板凝集の際に放出される70個のアミノ酸からなる一本鎖ペプチドで、C末端にヘパリン結合部位が存在している。このC末端と血管新生抑制活性の関連性が指摘されている⁴⁰⁾⁴¹⁾とともに、内皮細胞の細胞周期のS期の進行を阻害するとも報告されている⁴²⁾⁴³⁾。

今回の検討では、VEGF、PDGF、PF-4をMODS症例においてICU入室時から経時に測定し、生存群と死亡群とで比較検討を行った。生存群と死亡群の入室時の重症度をMOFスコアとショック

スコアで比較したが、両者において有意差は認められなかった。

VEGFは、生存群においてICU入室時と比較すると受傷後96時間後と120時間後に有意に血中に増加したが、死亡群ではいずれの時点でも有意な変化はみられなかった。

一方、同じ血管新生促進因子であるPDGFは、生存群においても死亡群においても経時に統計学的に有意な変化はみられなかったが、生存群ではVEGFと同様に受傷後4,5日目に著明な上昇を認めた。さらにVEGFと異なる点は、受傷直後に血中に上昇し、一旦減少した後、再上昇する傾向があった。

血管新生抑制因子であるPF-4は、生存群において経時に有意な変化を認めた。ICU入室時に上昇し、その後減少しつつ、入室後168時間では最も減少し、ICU退出時には再上昇を認めた。死亡群では有意な経時的变化は認められなかった。

またVEGFと同一時点で測定した、内皮細胞障害の指標とされているトロンボモジュリン¹⁵⁾では、内皮細胞の障害度と血管新生との間に相関関係は認められなかった。またt-PAとPAI-Iの複合体とVEGFの間にも相関関係はみられなかった。これは、VEGFはトロンボモジュリンなどのようにともと内皮細胞内に存在しているものではなく、内皮細胞の障害、すなわち機械的刺激や低酸素によりVEGFのmRNAが発現され、タンパク合成が行われる¹⁶⁾ために時間的な差が生じるためと考えられる。

またVEGFが産生を促進する、t-PA・PAI-I複合体とVEGFの間にも相関はみられなかった。これも時間的な要因が関与すると考えられる。

血小板数とPDGF値の間にも相関が認められなかったが、PF-4は血小板数と有意な相関性を認めた。PDGFは血小板や血管内皮細胞のみならず、骨髄巨核球、平滑筋細胞、線維芽細胞、活性化マクロファージ、メサンギウム細胞、などのきわめて多くの細胞より産生、分泌されている⁴⁵⁾ため、単独には血小板数との相関を示さなかったと思われる。一方、PF-4は血小板の α 顆粒内のみに存在するためにPDGFとは異なり、血小板数と相

関関係を示した。血管新生の抑制機序には、血小板が関与していることが示唆され、予後と血小板との関連性につき今後、検討を要すると思われる。

血管新生は、促進因子と抑制因子のバランスによって調節されていると考えられている。予後良好な生存群では、まず、血管内皮細胞が損傷されると、初めに損傷部の止血のため誘導された血小板から α 顆粒が放出され⁴⁵⁾、 α 顆粒中のPDGFとPF-4が分泌される。その後は、VEGFもPDGFも障害された血管内皮細胞において遺伝子が発現され、蛋白合成の後、血管内に分泌され、その時期が受傷後4、5日目がピークとなると考えられる。VEGFとPDGFの蛋白合成が開始される血管の損傷治癒の段階では、VEGFとPDGFが増加し、PF-4が減少して、血管新生が優位に誘導され、損傷治癒後は、VEGF、PDGFが減少して、PF-4が増加し血管新生の抑制が優位となり、血管新生が過剰にならないように作用し、生体内での血管新生能の機転が適切に働いていると考えられる。

予後不良な死亡群においては、抑制因子が促進因子よりも優勢となり血管新生が誘導されないのではなく、最初の血小板からのPDGFとPF-4の分泌は行われるが、血管内皮細胞でのVEGFとPDGFおよびPF-4の遺伝子発現が行われないか、あるいは蛋白合成されるまでの段階で支障を来し、治癒機転が行われないと推測される。予後不良な症例にVEGFが産生される症例と産生されない症例とがあるが、VEGFが産生されていて予後が不良な症例は、VEGFの受容体の問題が挙げられる。受容体が発現されない、あるいは発現されても機能しない可能性があり、今後、受容体を含めた検討が必要である。

MODS症例において予後良好な症例は、生体内で血管新生機能を有し、血管新生促進と抑制のバランスが維持されているが、予後不良例では、血管内皮細胞の損傷後の血管新生機序が有意に行われないため、損傷血管が修復されないと考えられる。

すなわち、MODSの病態と予後については、血管内皮細胞障害と血管新生機序に新たに注目すべ

きであり、損傷を受けた内皮細胞の血管新生が行われなければ、予後不良であるという著者の考えに一致する。

現在のところ、MODSの概念には、中枢神経系、肺、心臓、肝、腎、消化管の他に血液の凝固線溶系は含まれているが、血管内皮細胞障害や血管新生については認識されていない。

血管内皮細胞は全血管床面積の90%以上を占め、各臓器が正常な機能を営むうえで必須の統御を行っており⁴⁶⁾、血液の凝固線溶系の維持のみならず、血管の選択的透過性、細胞間の情報伝達や血管緊張調節作用、免疫や炎症反応の場として、生体のホメオスタシスの維持に中心的な役割りを演じている。損傷を受けた血管が治癒されない限りは、生体の恒常性の維持が不可といつても過言ではない。すなわち、MODSの病態と予後を検討するにあたり、血管内皮細胞障害と血管新生を新たに認識し、“血管”を一つの臓器として扱い、MODS概念の一臓器の中に含めるべきと考える。

結論

1. 多臓器障害(MODS)症例における血管内皮細胞障害と血管新生機能について血管新生促進因子、VEGFとPDGFを、抑制因子としてPF-4を経時的に測定し、生存群と死亡群を比較、検討した。

2. 生存群では、受傷後4、5日目で血管新生促進因子のVEGFとPDGFが誘導されており、その時点では抑制因子のPF-4が減少していた。一方、軽快時期にはVEGFとPDGFが減少し、PF-4が誘導されて、血管新生の促進と抑制のバランスが生体内で適切に調節されていることが明らかになった。

3. 死亡群では、受傷直後は生存群と同様に血小板から分泌されるPDGFとPF-4が一過性に上昇するが、その後、VEGFもPDGFも血中の上昇は認められず、PF-4の再上昇も認められなかった。

血管新生促進因子も抑制因子も有意な経時的变化が認められず、血管新生の抑制が促進よりも優位となり血管新生のバランスが崩れているのではなく、血管新生機能自体が営まれていない可能性

が考えられた。

4. ICU 入室時の従来の重症度スコアが予後を反映しなかったこと、生存群と死亡群との間で血管新生因子の誘導の差異が見られたことより、生体反応の場で、かつ生体の恒常性を維持している、血管内皮細胞障害後の血管新生機序、つまり全身の“血管”の損傷治癒という病態を、MODS 症例において認識する必要性が示唆された。

すなわち現在のところ、MODS の概念は、脳、肺、心臓、腎臓、肝臓、血流、消化管によって定義されているが、新たに“血管”を一臓器として加えるべきと考えられた。

なお本論の要旨は、第34回日本臨床生理学会（1997年、東京）、第25回日本救急医学会総会（1997年、東京）において発表した。

文 献

- 1) ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20 : 864-874, 1992
- 2) Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE et al: Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patient at risk. Crit Care Med 24 : 392-397, 1996
- 3) Schwartz SM, Haudenchild CC: Endothelial regeneration. Quantitative analysis of initial stages of endothelial regeneration in rat aortic intima. Lab Invest 38 : 568, 1978
- 4) Polverini PJ, Leibovich J: Induction of neovascularization *in vivo* and endothelial proliferation *in vitro* by tumor-associated macrophages. Lab Invest 51 : 635-642, 1984
- 5) Napoleon F, Wiiliam JH: Pituitally follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 161 : 851-858, 1989
- 6) Folkman J, Klagsbrun M: Angiogenic factors. Science 235 : 442-447, 1987
- 7) Nicosia RF, Nicosia SV, Smith M et al: Vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin-like growth factor promote rat aortic angiogenesis in vitro. Am J Pathol 145 : 1023-1029, 1994
- 8) Maione TH, Gray GS, Petro J et al: Inhibition of angiogenesis by recombinant human platelet factor-4 and related peptides. Science 247 : 77-79, 1990
- 9) Sato Y, Waki M, Ohno M et al: Carboxyl-terminal heparin-binding fragments of platelet factor 4 retain the blocking effect on the receptor binding of basic fibroblast growth factor. Jpn J Cancer Res 84 : 485-488, 1993
- 10) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PA et al: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 331 : 1480-1487, 1994
- 11) Takahashi Y, Bucana CD, Liu W et al: Platelet-derived endothelial cell growth factor in human colon cancer angiogenesis: role of infiltrating cells. J Nat Cancer Inst 88 : 1146-1151, 1996
- 12) Koch AE, Halow LA, Haines GK et al: Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. J Immunol 152 : 4149-4156, 1994
- 13) Goris RJA, Boekhorst TPA, Nuytinck JKS et al: Multiple organ failure; Generalized auto-destructive inflammation? Arch Surg 120 : 1109-1115, 1985
- 14) 小川 龍: ショックスコアの提案. 救急医学 3 : 329, 1980
- 15) 石井秀美: 血管内皮細胞障害マーカーとしてのトルンボモジュリン. 血液・腫瘍 28 : 248-255, 1994
- 16) Pepper MS, Ferrara N, Orci L et al: Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 181 : 902-906, 1992
- 17) 高橋行雄, 大橋靖雄, 芳賀敏郎: SAS による実験データの解析. pp225-243, 東京大学出版会, 東京 (1989)
- 18) 渡辺照男: 血管内皮細胞の形態. 現代医療 23 : 1545-1549, 1991
- 19) 丸山征郎: 血栓/DIC. 血管と内皮 5 : 234-240, 1995
- 20) 広田昌彦, 山崎勝美, 小川道雄: 血管内皮細胞の役割とSIRSの臨床的意義. 血管と内皮 5 : 228-233, 1995
- 21) 山本 潔, 森 和哉: 免疫/炎症. 血管と反応 5 : 215-221, 1995
- 22) 豊田淑江, 森田育男, 室田誠逸: 内皮細胞の機能と血管新生. 最新医学 50 : 1115-1120, 1995
- 23) 安藤謙二: シェアストレスと内皮細胞. pp31-36,

- メディカルビュー社, 東京(1996)
- 24) **Folkman J, Shing Y:** Angiogenesis. *J Biol Chem* 267 : 10931-10934, 1992
 - 25) **Bennett NT, Schiltz GS:** Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 165 : 728-737, 1994
 - 26) 佐藤靖史: 血管新生因子と細胞増殖因子。「細胞増殖因子の最前線」(門脇 孝編), pp109-118, 羊土社, 東京(1995)
 - 27) 佐藤靖史: 血管新生. 血管と内皮 5 : 207-213, 1995
 - 28) **Kon T, Fujikawa T:** Transformation of fibroblasts into endothelial cells during angiogenesis. *Cell Tissue Res* 25 : 625-628, 1994
 - 29) **Roth M, Nauck M, Tann M et al:** Intracellular interleukin 6 mediates platelet-derived growth factor induced proliferation on nontransformed cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 1312-1316, 1995
 - 30) **Jian LI, Perrella MA, Tsai J et al:** Induction of vascular endothelial growth factor gene expression by interleukin-1 β in rat aortic smooth muscle cells. *Biol Chem* 270 : 308-312, 1995
 - 31) **Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H et al:** High affinity VEGF binding and developmental expression suggest FLK-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 72 : 835-846, 1993
 - 32) **Stavri GT, Hong Y, Zachary IC et al:** Hypoxia and platelet derived growth factor-BB synergistically upregulated the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 358 : 311-315, 1995
 - 33) **Brogi E, Wu T, Namiki A et al:** Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only. *Circulation* 90 : 649-652, 1994
 - 34) **Burke PA, Bruimsma KL, Powell JS:** Vascu-
 - lar endothelial growth factor causes endothelial proliferation after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun* 207 : 348-354, 1995
 - 35) **Ferrara N, Houck KA:** The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J Cell Biochem* 47 : 211, 1991
 - 36) **Jakeman LB, Winter L, Bennett GL et al:** Binding sites for vascular endothelial cells in adult rat tissues. *J Clin Invest* 89 : 244, 1992
 - 37) **Ferrara N:** Vascular endothelial growth factor. *Trends Cardiovasc Med* 3 : 244-253, 1993
 - 38) **Pepper MS, Montesano R:** Proteolytic balance and capillary morphogenesis. *Cell Piff Develop* 32 : 319-328, 1990
 - 39) **Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF:** The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 46 : 155-169, 1986
 - 40) **Maione TE, Gray GS, Petro J et al:** Inhibition of angiogenesis by recombinant human platelet factor-4 and related peptides. *Science* 247 : 77-79, 1990
 - 41) **Sato Y, Waki M, Ohno M et al:** Carboxyterminal heparin-binding fragments of platelet factor 4 retain the blocking effect on the receptor binding of basic fibroblast growth factor. *Jpn J Cancer Res* 84 : 485-488, 1993
 - 42) **Pta SK, Singh JP:** Inhibition of endothelial cell proliferation by platelet factor-4 involves a unique action on S phase progression. *J Cell Biol* 127 : 1121, 1994
 - 43) **Auerbach W, Auerbach R:** Angiogenesis inhibition: A review. *Pharmacol Ther* 63 : 265-311, 1994
 - 44) 山内敏正, 戸辺一之, 門脇 孝: 侵襲時のgrowth factorの役割とその作用メカニズム. *Surg Front* 2 : 6-12, 1995
 - 45) 松井利充: PDGF および PDGF 受容体の個体における役割と病気とのかかわり。「細胞増殖因子の最前線」(門脇 孝編), pp83-98, 羊土社, 東京(1995)
 - 46) 末松 誠, 土屋雅春: 内皮細胞-白血球相互作用と微小循環障害-活性酸素依存性. 医のあゆみ 152 : 39-42, 1990