

# 主 論 文

## Decreased Serum Levels of High Mobility Group Box 1 (HMGB-1) After Graft Replacement or Stenting of Abdominal Aortic Aneurysm

(腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術およびステントグラフト術は血清 HMGB1 レベルを減少させる)

【諸言】 High-mobility group box 1 (HMGB-1)はノンヒストン DNA binding 核内タンパクであり、遺伝子転写調整を担うと同時に、interleukin (IL)や tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ といった炎症性サイトカインの放出を促進する。さらに、炎症惹起の観点から、癌や感染症、動脈硬化性疾患の発症および進展に関わるとされ、近年、腹部大動脈瘤 (AAA)との関連も指摘されている。動脈硬化叢における HMGB-1 発現上昇は、血管内皮や平滑筋、マクロファージでも確認されており、これらが血中に放出されることで、さらなる炎症促進および動脈硬化進展の結果、AAA 発生につながると考えられている。一方、AAA に対する治療法としては主に、開腹人工血管置換術および血管内ステントグラフト留置術の二つが施行されている。また、AAA 患者では正常人に比べて血中 HMGB-1 高値が報告されているが、術後の HMGB-1 変化については報告がない。そこで我々は、AAA 患者に対する人工血管置換術(病変摘出)ならびに、ステントグラフト留置術(病変包囲)が血中 HMGB-1 レベルを低下させるとの仮説を立て、検証を行った。

【対象と方法】 24 名の AAA 患者および 25 名の健常コントロールを対象に血中 HMGB-1 レベルを測定した。24 名の AAA 患者の内、12 名は人工血管置換術、12 名はステントグラフト術を施行、術前および術後 3 ヶ月、術後 1 年の計 3 回の採血結果から、血中 HMGB-1 レベルの推移を検討した。

【結果】 AAA 患者は健常コントロールに比べ、術前の血中 FDP、D-dimer ならびに HMGB-1 が有意に高値であった。さらに、AAA 患者では、人工血管置換術およびステントグラフト留置術ともに、術後 3 ヶ月、1 年それぞれで、術前と比べて有意な血中 HMGB-1 低下が見られた。また、両術式による血中 HMGB-1 レベルの変化量に有意差は認めなかった。

【考察】 これまでの報告と同様に、AAA 術前の血中 HMGB-1 は健常人と比べ有意に高値であり、AAA 発生および進展における HMGB-1 の関連を再認識させるものであった。また、この度の検討で初めて、人工血管置換術およびステントグラフト留置術ともに、術後の血中 HMGB-1 を低下させることが明らかとなった。これらの結果は、AAA 患者において、病変部を摘出する人工血管置換術と、病変部を覆い隠し血流から隔離するステントグラフト術が、同程度に血中 HMGB-1 レベルを低下させることを示している。つまり、他の動脈硬化性疾患においても、HMGB-1 を放出する動脈硬化叢を除去またはカバードステントなどにより包囲することにより、炎症惹起物質を低減させ、動脈硬化進展におけるネガティブスパイラルの一端を阻止するという、新たな治療戦略の可能性を示唆している。さらに、AAA に対するステントグラフト術での Endoleak(瘤内に血流が残存する合併症)を診断する上での、新たなバイオマーカーになりう

ると考えている。既報の動物実験では、抗 HMGB-1 抗体による AAA 抑制効果が報告されており、今後、ヒト AAA 術後での HMGB-1 低減に伴うメリットが確認できれば、AAA を含めた多くの動脈硬化性疾患に対して、より積極的な動脈硬化進展因子除去療法が適用されるであろう。

**【結論】** AAA 患者は健常人に比べて有意に血中 HMGB-1 高値であるが、人工血管置換術およびステントグラフト術により低減させられることが分かった。血中 HMGB-1 低減による具体的な長期予後改善効果には、さらなる検討が必要である。