外傷後の macrophage colony-stimulating factor と 血小板数の変化に関する検討

福塚邦太郎 川上 正人 岡田 芳明

外傷患者では受傷直後の血小板数減少とそれに引き続く一過性の血小板数増多をしばしば経験する。しかしながら、この血小板数変化の機序については不明な点が多い。われわれは、正常人の血中に一定量存在し (756 ± 147 U/ml), マクロファージの活性化のみならず、顆粒球や血小板の増加作用がある macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) に注目し、外傷後の M-CSF 濃度の変化を明らかにすると共に血小板数に及ぼす影響について検討した。加えて、血小板数増加作用が認められる granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin 6 (IL-6), interleukin 11 (IL-11) および erythropoietin (EPO) を測定し、比較検討した。

方 法: 感染症等の合併症のない鈍的外傷患者 11 例について、受傷 5 日後までは連日、その後隔日に血小板数を測定した。M-CSF, GM-CSF, IL-6, IL-11, EPO については受傷後 0, 1, 3, 5, 9, 15, 21, 27 日に採血、分離血漿中濃度を測定した。M-CSF は Hanamura らの ELISA 法にて、GM-CSF はアマシャム社、IL-6 および IL-11 は R&D 社の ELISA キットにて、EPO は中外製薬の RIA キットにて測定した。統計学的検討は linear regression analysis を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判定し、数値は mean $\pm$ SE で示した。

結 果: 患者の年齢は 26.6 ± 3.4 歳、重症度は injury severity score で 18.8 ± 2.9 点であった。M-CSF は受傷 3 日後に最高値を示しその後徐々に減少した (Fig. 1)。血小板数は受傷 2 日後に最低値となり、15 日後に最高値 65.3 ± 6.9 万/mm³ を示した。M-CSF の最高値と血小板数の最高値は有意に相関した (Fig. 2)。M-CSF の最高値と ISS との相関も認められた ($R^2 = 0.600$)。輸血量と M-CSF および血小板数の最高値には相関は認められなかった。血小板数が低値を示し、M-CSF が最高値を示した受傷 3 日後に IL-6 は 20.2 ± 4.6 pg/ml と

Fig. 1. Plasma macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) level (open circles) and platelet counts (solid circles) after blunt trauma.

Fig. 2. Relationship between maximum platelet counts and peak levels of M-CSF. The peak levels of M-CSF in plasma was statistically correlated with the maximum platelet counts. ($y = 0.041x - 0.131$, $R^2 = 0.704$, $p < 0.05$)

すでに低下しており、GM-CSF, IL-11 は検出限界 (31.3 pg/ml および 2 pg/ml) 以下、EPO は 30.2 ± 5.9 mU/

Relationship between plasma macrophage colony-stimulating factor levels and platelet counts after blunt trauma

Key Words: マクロファージ刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor; M-CSF), 血小板数 (platelet count), 外傷 (trauma)

Kunitaro Fukuzuka, Masato Kawakami and Yoshiaki Okada

防衛医科大学校救急部 / 著者連絡先: 〒359 所沢市並木 3-2 / 原稿受理日: 1996 年 9 月 18 日 (96-057)

ml と正常範囲内であった。

考 察：外傷患者では、血中 M-CSF 濃度は受傷後上昇し 3 日後に最高値となった後、緩徐に低下した。また、血中 M-CSF 濃度の増加時期は血小板数の低下時期と一致し、血小板数の増加に伴い M-CSF は減少していた。

受傷後 3 時間で最高値を示し、以後急激に低下する IL-6・G-CSF などの炎症性サイトカイン²⁾とは異なる推移を M-CSF はとることが本研究で確認された。受傷 3 日後は創傷治癒過程において創内のマクロファージ数が最大の時期³⁾とされ、この時期に血中 M-CSF 濃度が最大となることは、血中 M-CSF 濃度と損傷部へのマクロファージの集積とに何らかの関係がある可能性が示唆される。

外傷後の一過性の血小板数減少は、出血による損失が主たる要因と考えられるが、その時期に一致して血小板増加作用を有する血中 M-CSF 濃度が上昇し、それに引き続いて血小板数が増加していることは注目に値する。

血小板減少患者に対する M-CSF 投与で、血小板増加作用が認められる投与直後の血中濃度は、正常時血中濃度の約 1.5 倍⁴⁾と報告されているが、外傷患者の血中濃度はこの濃度を約 10 日間にわたって上回っている。また、血小板減少患者に M-CSF を投与後、血小板数増加促進までの期間は 13 日程度とされている⁵⁾が、外傷患者において血中 M-CSF 濃度が最高値となってから血小板数が最高値となるまでの期間とほぼ一致し、さらに血中 M-CSF 濃度と血小板数のそれぞれの最高値間には高い相関を認めることから、外傷後の血中 M-CSF 濃度は血小板数増多に強く関連すると考

えられた。一方、血小板増加作用を有する GM-CSF, IL-6, IL-11, EPO は血小板数が低下している時期には血中濃度は低値または正常範囲内であり、これらの因子は外傷後の血小板増加作用とは関連が少ないと思われる。

最近、分子構造が判明した thrombopoietin は、強い血小板増加因子として注目されており、M-CSF と同様に外傷後の血小板数の変化に関与しているかも知れない。しかしながら、外傷や M-CSF との関係に関する報告は未だなく、外傷後の thrombopoietin の血小板数変化に関する作用の解明には、さらなる研究が必要である。

文 献

- 1) Hanamura T, Motoyoshi K, Yoshida K, et al : Quantitation and identification of human monocytic colony-stimulating factor in human serum by enzyme-linked immunosorbent assay. *Blood* 1988 ; 72 : 886-92.
- 2) Tanaka H, Ishikawa K, Nishino M, et al : Changes in granulocyte colony-stimulating factor concentration in patients with trauma and sepsis. *J Trauma* 1996 ; 40 : 718-26.
- 3) DiPietro LA, Polverini PJ, Rahbe SM, et al : Modulation of JE/MCP-1 expression in dermal wound repair. *Am J Pathol* 1995 ; 146 : 868-75.
- 4) 元吉和夫, 高久史麿, 立野政雄 : P-100 製剤の健常人に対する臨床第 I 相試験—7 日間連日投与—。新薬と臨 1988 ; 37 : 689-712.
- 5) 石橋敏幸, 木村秀夫, 丸山幸夫 : M-CSF のヒト in vitro 巨核球造血及び in vivo 血小板造血に及ぼす影響。総合臨 1994 ; 43 : 1445-8.