原 著

食道癌術後凝固線溶系に対するメチルプレドニゾロン術前投与の効果

岩手医科大学第1外科

肥田 圭介 佐藤 信博 池田健一郎 大塚 幸喜
木村 祐輔 青木 毅一 細井 信之 岩谷 岳
石田 薫 斎藤 和好

食道癌術後には過大侵襲により凝固亢進状態が生じ術後合併症、臓器障害の発生に関与することが知られている。食道癌術後凝固線溶系に対するメチルプレドニゾロン (MP) 術前投与の効果を検討する目的で胸部食道癌20例を対象として、MP 10mg/kg 投与群10例 (MP 群)、対照群10例 (C 群) を無作為に割り付け検討を行った。術後C 群では血小板数の低下、APTT の延長、AT-III、Plg の低下と凝固亢進、線溶抑制状態を認めたが、MP 群ではAPTT の延長と AT-III および Plg の低下が有意に抑制されていた。IL-6、CRP、尿中 NAG は MP 群で有意に低値で推移し、人工呼吸期間、SIRS 期間も短縮していた。食道癌手術侵襲に対する術後凝固亢進状態は MP 術前投与により制御可能であり、凝固線溶系上からも術後臓器障害および手術侵襲の軽減に関与するものと考えられた。

Key words: preoperative administration of methylprednisolone, postoperative coagulation and fibrinolytic status, esophageal cancer surgery

はじめに

侵襲時における臓器障害発生の機序として、cytokine network を介した好中球系の過活性化の機構が解明され、systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の概念¹⁾が一般的となり、さまざまな cytokine modulating therapy が模索されている。同時に、術後合併症、臓器障害発症時には高率に凝固線溶系の異常が認められ、病態の進展悪化に関与することが知られている。

近年、食道癌手術侵襲に対するメチルプレドニゾロン術前投与の効果が報告され²⁾³⁾、多面的な検討が展開されているが、メチルプレドニゾロン投与による血管内皮細胞傷害の制御機構から凝固線溶系におよぼす効果が期待される。そこで、本稿ではメチルプレドニゾロン術前投与の効果を主に凝固線溶系の変動に注目して検討したので報告する。

対象と方法

対象症例は胸部食道扁平上皮癌に対し、1996年11月から1998年2月までに右開胸開腹操作による胸部食道切除に、食道癌取扱い規約⁴⁾による R III の郭清と、後

縦郭経路による頸部食道胃吻合術を施行予定の患者とし、術前照射例、術前化学療法例および術前臓器障害併存例は除外した。

適格症例には口頭で比較対照試験であることを説明し、同意書への署名を得た後にメチルプレドニゾロン (ソルメドロール®) 術前投与群 (以下、MP 群、10例) と対照群 (以下、C 群、10例) に無作為に割付を行った。メチルプレドニゾロンは麻酔開始30分前に10mg/kg を生理食塩水100ml に溶解し、約30分で静脈内投与した。

輸液循環管理⁵⁾は心係数を術直後から心拍数100/min の条件下で、術前値以上に保つことを目標に、細胞外液組成液を術中15ml/kg/h、0 病日5ml/kg/h、1 病日以降は3ml/kg/h の投与を行い、dopamine、dobutamine を併用で持続投与とした。呼吸管理は全例人工呼吸管理を行い、栄養管理⁶⁾は術後早期から経腸栄養を主体とし、第3病日から経腸栄養剤の投与を5kcal/kg/day から開始し、10~14病日に full strength (30kcal/kg/day) になるように漸増した。

採血を術前 (pre)、術後1時間 (D0)、第1病日 (D1)、第3病日 (D3)、第5病日 (D5) に行い、血中の interleukin-6 (IL-6) を enzyme-linked immunosorbent assay (R & D Systems, Inc. Minneapolis, MN)

<1998年6月10日受理>別刷請求先: 肥田 圭介
〒020-8505 盛岡市内丸19-1 岩手医科大学第1外科

Table 1 Clinical characteristics of the patients

		Control group	MP group
Age(y)		64±8 ^{a)}	60±7
Sex(male:female)		9:1	9:1
Operative time(min)		316±53	311±28
Intraoperative bleeding(g)		476±243	664±292
Blood transfusion(ml)		680±270	760±479
Administered FFP(ml)		864±363	672±182
pTNM classification (case)	I	3	2
	IIA	0	1
	IIB	2	1
	III	4	6
	IV	1	0

a) ; mean±S.D.

Fig. 1 Operation led to a decrease of platelet counts in both groups. After reaching the bottom, rapid recovery was observed. **Fig. 2** There was no appreciable change in prothrombin time. Prolongation of activated partial thromboplastin time (APTT) was observed in the control group. In the MP group, prolongation of APTT was reduced. ■ indicates normal range.

* : p<0.05, Mann-Whitney test

により測定した。

血液一般、血液凝固線溶系、尿化学検査は当院中央臨床検査室にて行い、prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) は凝固時間法, antithrombin III (AT-III), plasminogen (Plg), α_2 plasmin inhibitor (α_2 -PI) は発色合成基質法, fibrinogen and fibrin degradation products (FDP), D-dimer はラテックス凝集反応法で測定した。

統計処理はアップルコンピュータ社製マッキントッシュコンピュータ用統計解析パッケージ Stat View4.5 (Abacus Concepts, Inc.) を使用した。Figure 中の2群間の値は mean±standard error (S.E.) で表し、有意差の検定は Mann-Whitney test で行い p<0.05を有意とした。

結 果

1. 対象の臨床的背景因子

対象の組織学的進行度(pTNM)、年齢、性差、手術時間、輸血量に差は認めなかった。術中出血量はMP群で、FFP投与量はC群で多い傾向を認めたが、いずれも有意差は認められなかった (Table 1)。

2. 血小板数の変動

血小板は術後両群とも減少し、第3病日に最低値を示し、第7病日には術前値以上に増加していた (Fig. 1)。

3. PT, APTT の変動

PTは両群とも術前から変動なく推移した。APTTはC群で術後延長し、第2病日に最高値を示した。MP

群では術後の延長が軽度で、C群より有意 ($p<0.05$) に低値で推移した (Fig. 2).

4. AT-IIIの変動

AT-IIIはC群で術後減少し、第3病日に53.1%と最低値を認め以後漸増したが、第7病日でもなお68.9%と低値であった。MP群では減少が有意 ($p<0.05$) に軽度で第2病日に66.4%と最低値を示し、第7病日には88.6%と正常値に回復した (Fig. 3).

5. Plgと α_2 -PIの変動

PlgはC群で術後減少し、第2病日に76.5%と最低値を認め以後漸増した。MP群では減少が軽度で有意 ($p<0.05$) に高値で推移した。 α_2 -PIは第1病日に低下

した後に増加する傾向を認め、両群間に有意差は認めなかった (Fig. 4).

6. IL-6の変動

IL-6はC群で術後著増し、第1病日に最高値を認め以後減少した。MP群では術後の増加が少なく、有意 ($D0\ p<0.05, D1\ p<0.01$) に低値で推移した (Fig. 5).

7. CRP, 尿中NAGの変動

CRPは両群とも術後増加し、第3病日に最高値を認めたが、MP群が有意 ($p<0.05$) に低値で推移した。尿中NAGも両群で術後増加がみられ、C群で第3病日、MP群で第4病日に最高値を認めたが、MP群は有意 ($p<0.05$) に低値で推移した (Fig. 6).

8. 術後人工呼吸期間およびSIRS期間

術後人工呼吸期間、SIRS期間はいずれもC群でMP群より有意 ($p<0.05$) に長期におよんだ (Table 2).

考 察

近年、侵襲に対して引き起こされる生体反応の背景に高サイトカイン血症が存在することが解明され⁷⁾、さまざまな cytokine modulating therapy が模索されている^{8)~10)}。食道癌手術は外科手術の中でも高度侵襲手術に属し、術後高サイトカイン血症、SIRSが高頻度に認められ、各種臓器障害発生の潜在状態を呈している¹¹⁾¹²⁾。われわれはこれまで、この過剰な生体反応の制御を目的として、メチルプレドニゾロンの術前投与による prospective randomized study を行い、炎症性サ

Fig. 3 Operation led to a decrease in antithrombin-III (AT-III) levels. Administration of MP resulted in a higher AT-III level. ■ indicates normal range.

Fig. 4 Plasminogen was decreased in the control group. There was no appreciable difference between the two groups in alpha 2 plasmin inhibitor. ■ indicates normal range.

イトカインおよび白血球の過活性化の制御による術後臓器障害の軽減効果を認め報告してきた²⁾。

一方、食道癌術後には高度侵襲にともない血液凝固系が活性化されいわゆる hypercoagulable state と呼ばれる状態が生じ術後合併症発生に関与することが報告されている¹³⁾。術後凝固亢進状態を生じる原因として、手術操作による出血に対する止血という生体防御反応に加え、炎症性サイトカインなどの活性化白血球に由来するメディエーターが血管内皮細胞を傷害し、組織因子 (tissue factor, TF) 誘導による外因系凝固やキニン-カリクレイン系誘導による内因系凝固を亢進させる機序が挙げられる。さらに、術後凝固亢進状態と白血球の活性化は互いに協調し、血管内皮細胞傷

害や微小血栓形成、さらには臓器障害といった一連の反応を担っていると考えられる。そこで、食道癌術後に有意な cytokine modulating effect が認められたメチルプレドニゾン術前投与の影響について、凝固線溶系の病態から解析を行うことを目的に、prospective study で比較検討を試みた。

外因系血液凝固の活性化は TF の発現により開始されるが、TF は血管内皮上には通常発現せず、手術侵襲により傷害された血管内皮細胞下組織内の線維芽細胞や平滑筋細胞から直接遊離されるほか、血管内皮細胞や血球細胞上に LPS やサイトカイン刺激により TF 遺伝子が活性化され TF 蛋白が細胞表面に生じ発現される¹⁴⁾。TF 遺伝子の発現に関係する細胞内シグナル伝達反応では核内因子の nuclear factor kappa B (NF- κ B) の活性化が重要とされている¹⁵⁾。この NF- κ B の活性化はサイトカインの遺伝子発現にも関与し、グルコルチコイドによる干渉が認められることから、ステロイド投与効果の機序として考えられている^{16)~18)}。本研究でも TF 発現の低下を介した外因系凝固の活性化の抑制効果を期待したが両群ともに PT は変動なく推移していた。術後外因系凝固について教室の細井ら¹⁹⁾が、可溶性 TF の変動について検討を行い、TF は侵襲局所では高値を示したのに対し血中 TF は術後低値で変動する事を証明した。さらに、手術侵襲による局所的凝固亢進状態の全身波及を抑制する機序の存在を示唆しており、本研究においても末梢血中では外因系凝固系に差が生じなかったものと考えられた。

Fig. 5 Postoperative changes of interleukin 6. Postoperative increase of IL-6 was significantly blunted by administration of MP.

Fig. 6 Postoperative increase of C-reactive protein and urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase were blunted by administration of MP. ■ indicates normal range.

Table 2 The postoperative durations of intratracheal intubation and SIRS. a; median (range)

	Intubation(day)	SIRS(day)
Control group	6(5-9)*	8(5-10)
MP group	4(2-6)]*	4(3-7)]*

* : $p < 0.05$, Mann-Whitney test

内因系凝固反応は陰性荷電表面との接触や、炎症による血管透過性の亢進により血漿成分が血管外に滲出することにより、プロテオグリカンや組織プロテアーゼなどによる XII 因子の活性化が起こりカリクレイン-キニン系を介して活性化される。本研究では内因系凝固を反映する APTT は術後延長し、この反応はメチルプレドニゾロン投与により抑制されていた。この反応はメチルプレドニゾロンによる血管内皮細胞傷害の軽減に加え、AT-III はトロンビン以外にも内因系凝固因子である IXa, XIa, XIIa の不活化作用も有しており²⁰⁾、後述する AT-III の術後低下の抑制も関与していると推察された。

AT-III は分子量65,000で、主に肝臓と血管内皮細胞で生成されるセリンプロテアーゼインヒビターであり血液凝固系の重要な制御因子である。血中 AT-III 濃度の低下は敗血症や多臓器不全時に認められ、その低下の程度と予後とに関連があると報告されている²¹⁾²²⁾。食道癌術後にも AT-III の低下が認められ、手術時間の長いほど低下が著しいことが報告されている²³⁾。本研究では、術後 AT-III は対照群で低下が認められ、メチルプレドニゾロン投与によりその低下は有意に抑制されていた。この機序として、AT-III 低下の原因にはトロンビンによる消費、肝臓での産生抑制、血管内皮透過性亢進による血管外分布の増加、エラスターゼによる分解、不活化などが考えられており²⁴⁾、メチルプレドニゾロン投与による炎症性サイトカイン、白血球の活性化を介した血管透過性亢進の制御と顆粒球エラスターゼ放出の抑制²⁾によって効果が得られたと考えられる。

以上の凝固亢進状態制御の結果、線溶系では Plg の低下が抑制されており、プラスミンの拮抗物質である α_2 -PI は両群間に差を認めず術後の線溶抑制状態も軽減される傾向を認めた。

一方、これまで食道癌術後凝固亢進状態の対策として、蛋白分解酵素阻害剤の効果が報告されている^{25)~27)}。しかし、現在使用可能な蛋白分解酵素阻害剤は保険診療における制約もあり、凝固制御をもたらす

容量では高額を要し、予防的投与が困難である。メチルプレドニゾロン術前投与により蛋白分解酵素阻害剤と同等の効果が期待できるならば、cost の点からも有用性が期待される。

本研究では MP, C の両群とも重篤な術後合併症は認められず、IL-6, CRP, 尿中 NAG の抑制に加え、人工呼吸期間, SIRS 期間に差を認め、臓器障害の軽減効果が得られた。この効果に対する凝固亢進状態制御の直接的な意義は不明であるが、臓器障害の主因を血管内皮傷害と考えると白血球系と互いに協調し侵襲の軽減に関与していると考えられた。

以上の結果より、メチルプレドニゾロン術前投与は、凝固線溶系の病態の側面からも効果が認められ侵襲軽減へ関与することが示唆され、外科侵襲に対する新たな対策として期待される。

本論文の要旨は第51回日本消化器外科学会(東京)において発表した。

稿を終えるにあたり岩手医科大学第1外科学講座代謝研究室藤原幸子氏に深謝いたします。なお、本研究の一部は厚生省がん研究助成金による指定研究「固形がん集学的治療の研究」班(主任研究者下山正徳)の助成によった。

文 献

- 1) Members of The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20: 864-874, 1992
- 2) 佐藤信博, 肥田圭介, 池田健一郎ほか: 食道癌手術侵襲に対するメチルプレドニゾロン術前投与の効果に関する検討。日消外会誌 30: 1831-1838, 1997
- 3) 佐山淳造, 標葉隆三郎, 横田憲一ほか: 術前ステロイド剤投与による食道癌手術後生体反応の制御。日消外会誌 27: 841-848, 1994
- 4) 食道疾患研究会編: 臨床・病理食道癌取り扱い規約。改訂第8版。金原出版, 東京, 1992
- 5) 肥田圭介, 佐藤信博, 池田健一郎ほか: 食道癌術後期における輸液管理一積極的細胞外液組成液投与の意義一。日消外会誌 30: 1691-1698, 1997
- 6) 池田健一郎, 佐藤信博, 肥田圭介ほか: 食道癌術後における輸液と経腸栄養を主体とした管理の有用性について。日消外会誌 28: 1621-1629, 1995
- 7) 遠藤重厚, 稲田捷也, 佐藤信博ほか: 外科的侵襲と生体反応一サイトカイン一。日外会誌 97: 708-715, 1996

- 8) Wakabayashi G, Gelfand JA, Burke JF et al: A specific receptor antagonist for interleukin 1 prevents *Escherichia coli* induced shock in rabbits. *FASEB J* 5: 338—343, 1991
- 9) Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM: Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 269: 1829—1835, 1993
- 10) 平澤博之, 管井桂雄, 大竹喜雄ほか: SIRS 対策—最新の知見と展望; 血液浄化法. *外科診療* 36: 1131—1137, 1994
- 11) 佐藤信博, 肥田圭介, 八重樫泰法ほか: 食道癌術期におけるサイトカイン. *集中治療* 7: 997—1004, 1995
- 12) 坂本喜与志, 荒川博文, 箕田誠司ほか: 手術侵襲後の血中 IL-6 の上昇とその影響因子. *日消外会誌* 25: 2590—2594, 1992
- 13) 薄場 彰, 元木良一, 渡辺正俊ほか: 胸部食道癌右開胸開腹切除術後の hypercoagulable state. *日胸外会誌* 38: 401—411, 1990
- 14) Fei H, Berliner JA, Parhami F et al: Regulation of endothelial cell tissue factor expression by minimally oxidized low density lipoprotein and lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb* 13: 1711—1717, 1995
- 15) Olliver V, Houssaye S, Ternisein C et al: Endotoxin-induced tissue factor messenger RNA in human monocytes is negatively regulated by a cyclic AMP-dependent mechanism. *Blood* 81: 973—979, 1993
- 16) 佐藤信博, 肥田圭介, 木村祐輔ほか: 外科侵襲に対するステロイド投与. *臨外* 52: 611—615, 1997
- 17) Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK et al: Role of transcriptional activation of I κ B α in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 270: 283—286, 1995
- 18) Doherty GM, Jensen JC, Buresh CM et al: Hormonal regulation of inflammatory cell cytokine transcript and bioactivity production in response to endotoxin. *Cytokine* 4: 55—62, 1992
- 19) 細井信之, 木村祐輔, 佐藤信博: 手術侵襲による血液凝固線溶動態と可溶性 Tissue Factor の変動に関する検討. *外科と代謝・栄養* 32: 67—76, 1998
- 20) Lane DA, Olds RJ, Boiscclair M et al: Antithrombin III mutation database: First update. *Thromb Haemost* 70: 361—369, 1993
- 21) Mammen EF, Miyakawa T, Murano G et al: Human antithrombin concentrates and experimental disseminated intravascular coagulation. *Semin. Thromb Haemost* 11: 373—383, 1985
- 22) Sechiper HG, Roos J, ten Cate JW et al: Antithrombin III deficiency in surgical intensive care patients. *Thromb Res* 21: 73—80, 1981
- 23) 高原光則, 薄場 彰, 遠藤豪一ほか: 食道癌術後における hypercoagulable state の増悪因子と回復遷延因子の検討. *日胸外会誌* 41: 1133—1142, 1993
- 24) Jordan RE, Kilpatrick J, Nelson RM: Heparin promotes the inactivation of antithrombin by elastase. *Science* 237: 775—777, 1987
- 25) 玉熊正悦, 小川道雄, 池井 聡ほか: 過大手術侵襲後の生体反応に及ぼす Futhan 投与の臨床的評価—サイトカインならびに凝固線溶系を中心に. *医のあゆみ* 168: 785—800, 1994
- 26) 薄場 彰, 郡司崇志, 佐藤佳宏ほか: 高度侵襲手術術後過凝固状態に対する蛋白分解酵素阻害剤の制御効果. *日腹部救急医学会誌* 16: 905—912, 1996
- 27) 小野 聡, 青笹秀文, 望月英隆: 蛋白分解酵素阻害剤による手術侵襲軽減の試み. *臨外* 52: 617—621, 1997

Effect of Preoperative Methylprednisolone Administration on Coagulation and Fibrinolytic Status in Patients Undergoing Esophageal Cancer Surgery

Keisuke Koeda, Nobuhiro Sato, Kenichiro Ikeda, Kouki Otsuka,
Yusuke Kimura, Kiichi Aoki, Nobuyuki Hosoi, Takeshi Iwaya,
Kaoru Ishida and Kazuyoshi Saito

Department of Surgery 1, Iwate Medical University, School of Medicine

We often experience a hypercoagulable state after esophageal cancer surgery, and it is well known that this state is related to development of postoperative complications and organ dysfunction. To investigate if preoperative infusion of methylprednisolone (MP) could modify the disorders in coagulation and fibrinolytic status, we randomized 20 thoracic esophageal cancer patients to two equal groups preoperatively. One group received an infusion of MP (10 mg/kg) 30 minutes prior to the induction of anesthesia (MP group) and the other received a placebo infusion (control group, C group). In the C group, prolongation of activated partial thrombin time (APTT) and decreases in platelet, antithrombin III (AT-III), and plasminogen (Plg) levels were observed postoperatively. In the MP group, prolongation of APTT was shorter, and the lowest levels of AT-III and Plg were higher than in the C group ($p < 0.05$). Postoperative changes in interleukin 6, C-reactive protein and urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase were less in the MP group ($p < 0.05$). The durations of intratracheal intubation and SIRS were also shortened in the MP group. These findings suggest that we could control the postoperative hypercoagulable state and relieve surgical stress and postoperative organ injury by preoperative infusion of MP.

Reprint requests: Keisuke Koeda Department of Surgery I, Iwate Medical University, School of Medicine

19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505 JAPAN