◆トピックス◆

消化器癌術後における血小板活性化とその意義

池田 正孝^{*1*2}, 岩本 伸一^{*1}, 川崎 富夫^{*1},
古河 洋^{*2}, 門田 守人^{*1}

Platelet Activation after Surgery for Upper Gastrointestinal Malignancy

Masataka IKEDA^{*1*2}, Shin-ichi IWAMOTO^{*1}, Tomio KAWASAKI^{*1},
Hiroshi FURUKAWA^{*2}, Morito MONDEN^{*1}

Key words: gastrointestinal surgery, platelet activation, shear-induced platelet aggregation (SIPA), platelet derived microparticles, vonWillebrand factor

1. はじめに

近年、我が国では生活様式の欧米化により、生活習慣病としての血栓症発生例が増加しており、その予防、診断、治療の重要性が高まってきた。その一つに整形外科、腹部外科術後の深部静脈血栓症・肺塞栓症がある。一般にはエコノミー症候群としてクローズアップされるようになり、術後の突然死の原因として大きな注目を集めている。一方、術後の心筋梗塞・脳梗塞・腸間膜動脈血栓症などの動脈血栓症に関しては、術前検査で発生予測が可能で予防もできるため、動脈硬化を高率に合併する末梢血管外科手術以外での外科手術後における動脈血栓症についてまとめた報告はない。

欧米においては術後心筋梗塞は心臓外科以外の術後の重篤な合併症の一つであり、特に動脈硬化性病変の合併している末梢血管外科術後の

発生頻度が高く、主要な術後死亡の原因となっている¹⁾²⁾。現在では術前の心血管系評価方法がガイドラインとして出されており³⁾、 $\beta 1$ ブロッカーにより術後心筋梗塞が有意に減少した報告があり、周術期に $\beta 1$ ブロッカーを用いることが一般化しつつある⁴⁾。 $\beta 1$ ブロッカーにより心拍数、血圧が低下し、それによる心筋酸素需要減少が心筋梗塞の予防になると考えられている。

動脈血栓症のもう一つの発生原因には血小板の活性化が関与している⁵⁾。特に動脈狭窄部位では血小板に高ずり応力が加わり、それによる凝集(ずり応力惹起血小板凝集, shear-induced platelet aggregation: SIPA)が動脈血栓症の initiator となっている⁶⁾。

また血小板活性化時には、血小板由来マイクロパーティクル (platelet-derived microparticle: PMP) が放出される。PMP は血小板・白血球・内皮細胞との接着因子を有しているだけ

*1 大阪大学大学院病態制御外科 [〒565-0871 吹田市山田丘2-2]

Department of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka University, [2-2 Yamadaoka Suita, Osaka 565-0871, Japan.]

*2 市立堺病院外科 [〒590-0064 堺市南安井町1-1-1]

Department of Surgery, Sakai Municipal Hospital, [1-1-1 Minamiyasuicho Sakai, Osaka 590-0064, Japan]
Tel: 06-6879-3251 Fax: 06-6879-3259 e-mail: mikedata@surg2.med.osaka-u.ac.jp

図1 消化器癌術前後でのずり応力惹起血小板凝集 (SIPA) の変化。

術前後にクエン酸採血を行い PRP を作成, cone-plate 型 viscometer を用い 6 分間ずり応力を負荷したときの最大血小板凝集率 (%). * $P < 0.0001$ vs 術前, † $P = 0.0002$ vs 術前, ‡ $P < 0.0001$ vs 術後 1 日目。

でなくその表面に多数のリン脂質を含有し, 凝固カスケードの活性化を促すことにより止血血栓形成に関与している⁷⁾。また PMP は高ずり応力によっても増加することが知られている⁸⁾⁹⁾。

われわれは, 腹部消化器癌術後の SIPA ならびに PMP 産生変化を検討したのでその結果について述べる。

2. 消化器癌手術の SIPA, PMP 産生に及ぼす影響

対象は胃癌患者 21 名 (胃全摘術 5 名, 幽門側切除術 16 名), 食道癌患者 1 名 (開胸開腹胸部食道癌一期的根治術), 膵癌患者 1 名 (膵頭十二指腸切除術) の合計 23 名である。術前と術後 1 日目 (約 24 時間後), 術後 14 日目にクエン酸ナトリウムを用いて採血を行い, 多血小板血漿 (PRP) を作成し, 乏血小板血漿 (PPP) を用いて血小板数を $20 \text{ 万}/\mu\text{l}$ に調整した後, 高 ($108 \text{ dyne}/\text{cm}^2$), 低 ($12 \text{ dyne}/\text{cm}^2$) ずり応力を cone-plate 型 viscometer を用い PRP に 6 分間負荷し, 血小板の最大凝集率を測定した¹⁰⁾。また, ずり応力負荷後の PMP 量を抗血小板膜糖蛋白

図2 消化器癌術前後での血小板由来マイクロパーティクル (PMP) 量の変化。

術前後にクエン酸採血を行い PRP を作成, cone-plate 型 viscometer を用い 6 分間ずり応力を負荷した後の PMP 量をフローサイトメーターで測定した。ずり応力無負荷 PRP 中の PMP 量を 100% とした。* $P = 0.0012$ vs 術前, † $P = 0.0066$ vs 術後 1 日目。

(GP) IX 抗体 (KMP-9: 関西医科大学, 野村昌作先生より供与) を用いてフローサイトメーターで測定した。PMP 量はずり応力を負荷する前の PRP 中の量を 100% とし, それに対する比として表した。図 1 に示すように, SIPA は術前に比し術後 1 日目は低, 高ずり応力ともに血小板最大凝集率は有意に増加していた。アルガトロバン (抗トロンビン剤) を用いて作成した PRP では低ずり応力負荷時における血小板凝集率は 10% 以下にまで有意に減少したが, 高ずり応力負荷時には差は認めなかった。これは 2 価の陽イオンが GPIIb/IIIa の作用発現に重要な働きをしており, クエン酸採血による血漿中の 2 価の陽イオン濃度低下により低ずり応力下での SIPA が増強したものと考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。アルガトロバン採血ではほとんど凝集が起こらず, 2 価の陽イオン濃度が生理的な条件下では低ずり応力による術後の SIPA の変化はないと考えられた。術後 14 日目には低, 高ずり応力ともに術前値に復帰した。PMP 産生に関しては術前は低ずり応力下では PMP 産生の変化は認められなかったが, 高ずり応力を負荷することにより約 1.4 倍の PMP 産生増

図3 エピネフリンと術後1日目の患者血漿のSIPAに与える影響。

(A): エピネフリンのSIPAに与える影響。

PRPにエピネフリン(10 ng/ml)を加えた後、高ずり応力負荷時の血小板凝集率を経時的に示した。

(B): 術後1日目の患者血漿のSIPAに与える影響。

健常成人のPRPに術後1日目の患者血漿を加えた後、高ずり応力負荷時の血小板凝集率を経時的に示した。

加が認められた。術後1日目はさらに産生が増強し約2.2倍となったが術後14日目には術前値に復帰した。低ずり応力負荷では術後の変化は認めなかった(図2)。

図3(A)に示すように高ずり応力下で血小板凝集増強作用を持つものとしてエピネフリンがあり¹²⁾、その阻害剤である $\alpha 2$ ブロッカーのヨヒンビンでその効果は完全に抑制される。健常成人のPRPを作成し、術後1日目の患者血漿を加えた後高ずり応力を負荷すると凝集率は増加した。従って患者血漿内にSIPA増強因子が含まれていると考えられた。しかしヨヒンビンによっても抑制されずエピネフリン以外の因子が関与していると考えられた(B)。急性期心筋梗塞患者においてSIPAが増強しており、その原因として血小板粘着蛋白である血中のフォンウィールブランド因子(vWF)の増加が関与していると考えられている¹³⁾。術前と術後1日目の血中vWF濃度を測定したところ術後は有意に増加していた(術前: $165 \pm 60\%$, 術後: $212 \pm 50\%$)。また健常成人のPRPにvWFを加えることによりSIPA増強(添加前 $25.9 \pm 11.2\%$, vWF添加後 $40.1 \pm 9.4\%$)ならびにPMP産生の増加が認められ、術後のSIPA増強には血中

vWFの増加が関与していると考えられた。また、血小板活性化の指標であるP-セ렉チン(CD62P)の表出は術前に比べ術後に有意に増加していた。近年、SIPAにおいてもP-セ렉チンの関与があるとされ¹⁴⁾、血漿中のvWF増加だけでなく、血小板自体の活性化も術後のSIPA増強に関与している可能性が示唆された。

3. 消化器癌術後の血小板活性化の意義

担癌患者(特に進行癌)においては凝固系、血小板の活性化がおり、静脈血栓症をはじめとする血栓症が起りやすい、いわゆるhypercoagulable state(過凝固状態)と考えられている。胃癌患者において深達度別、リンパ節転移別、病期別に検討を行ったが早期癌においても進行癌においてもSIPA増強、PMP産生増加には差を認めず、また腹部大動脈瘤術後でもやはり同様な変化を示すことより、手術侵襲に伴う生体の変化が血小板の活性化を惹起させていると考えられる。このようなSIPAの増加は動脈狭窄のある部位、例えば冠動脈、内頸動脈、上腸間膜動脈などで血管の攣縮が起こったりしたときに術前であれば血栓形成が起こらなかったとしても術後は起こる可能性があることを示

唆している。加えて PMP 産生増加がその末梢部でのさらなる血栓形成を促進する可能性があり、術後は動脈狭窄を有する症例において急性動脈閉塞が起こりやすい状態と考えられる。

一般的に血栓症予防にもっともよく使用される薬剤として抗凝固剤のヘパリン、抗血小板剤のアスピリンがあるが、SIPA はこれらの薬剤では十分に抑制されない⁶⁾¹⁰⁾¹⁵⁾。またこれらの薬剤を周術期に用いることにより出血などの合併症の増加も考えられ、より安全な予防策が必要である。一つの可能性としては、近年欧米で臨床応用されている GPIIb/IIIa の抗体がある。この抗体は血小板とフィブリノーゲンの結合を阻害することにより血栓形成を抑制し、高ずり応力による SIPA も抑制する。しかし同時に低ずり応力による SIPA も抑制するために出血の危険性がある。高ずり応力による SIPA は GPIb と vWF の結合が重要な働きをしているため¹⁰⁾、その特異的な阻害をすることにより出血傾向を惹起させることなく有効に動脈狭窄部位での血栓形成を予防できると考えられ、*in vitro* ではすでにヒト vWF に対する抗体が開発されている¹⁶⁾¹⁷⁾。

今後、ますます高齢化社会が進み動脈硬化症合併消化器癌手術が増加してくると思われ、合併症として静脈血栓症のみならず動脈血栓症も念頭においた周術期管理が必要になってくると考えられる。周術期動脈血栓症の発生予防には、術前の心機能評価、画像診断による動脈狭窄部位の同定や、IVR による治療に加えて副作用の少ない安全な薬物療法が重要な役割を果たしていくものと思われる。

文 献

- 1) Raby KE, Barry J, Creager MA, Cook EF, Weisberg MC, Goldman L: Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. *JAMA* **268**: 222-227, 1992.
- 2) Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* **323**: 1781-1788, 1990.
- 3) American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Circulation* **93**: 1278-1317, 1996.
- 4) Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LLM, Blankenstein JD, Baars HF, Yo T, Trocino G, Vigna C, Roelandt JRTC, van Urk H: The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* **341**: 1789-1794, 1999.
- 5) D'Souza D, Wu KK, Hellums JD, Phillips MD: Platelet activation and arterial thrombosis. *Lancet* **344**: 991-995, 1994.
- 6) Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, Schafer AI, Moake JL: Platelets and shear stress. *Blood* **88**: 1525-1541, 1996.
- 7) Barry OP, and FitzGerald GA: Mechanisms of cellular activation by platelet microparticles. *Thromb Haemost* **82**: 794-800, 1999.
- 8) Iwamoto S, Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, Shinoki N, Sakon M, Ikeda Y, Monden M: The release mechanism of platelet-activating factor during shear-stress induced platelet aggregation. *Biochem Biophys Res Com* **239**: 101-105, 1997.
- 9) Miyazaki Y, Nomura S, Miyake T, Kagawa H, Kitada C, Taniguchi H, Komiyama Y, Fujimura Y, Ikeda Y, Fukuhara S: High shear stress can initiate both platelet aggregation and shedding of procoagulant containing microparticles. *Blood* **88**: 3456-3464, 1996.
- 10) Ikeda Y, Handa M, Kawano K, Kamata T, Murata M, Araki Y, Ando H, Kawai Y, Watanabe K, Itagaki I, Sakai K, Ruggeri ZM: The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *J Clin Invest* **87**: 1234-1240, 1991.
- 11) Phillips DR, Charo IF, Scarborough RM. GPIIb-IIIa: the responsive integrin. *Cell* **65**: 359-362, 1991.
- 12) Goto S, Sakai H, Goto M, Ono M, Ikeda Y, Handa S, Ruggeri ZM: Enhanced shear-induced platelet aggregation in acute myocardial infarction. *Circulation* **99**: 608-613, 1999.
- 13) Goto S, Ikeda Y, Murata M, Handa M, Takahashi E, Yoshioka A, Fujimura Y, Fukuyama M, Handa S, Ogawa S: Epinephrine augments von Willebrand factor-dependent shear-induced platelet aggregation. *Circulation* **86**: 1859-1863, 1992.
- 14) Merten M, Chow T, Hellums JD, Thiagarajan P: A new role for P-selectin in shear-induced platelet aggregation. *Circulation* **102**: 2045-2050, 2000.
- 15) Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco L, Hellums JD: Shear-induced platelet aggregation can be mediated by vWF released from platelets, as well as by exogenous large or unusually large vWF multimers, requires adenosine diphosphate, and is resistant to aspirin. *Blood* **71**: 1366-1374, 1988.
- 16) Ikeda Y, Handa M, Murata M, Goto S: A new approach to antiplatelet therapy: inhibitor of GPIIb/IIIa-vWF interaction. *Haemostasis* **30**: S44-S52, 2000.
- 17) Kageyama S, Yamamoto H, Nagano M, Arisaka H, Kayahara T, Yoshimoto R: Anti-thrombotic effects and bleeding risk of AJvW-2, a monoclonal antibody against human von Willebrand factor. *Br J Pharmacol* **122**: 165-171, 1997.