

# 学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態修復医学講座 肝胆膵・移植外科学分野	氏 名	信岡 祐
審 査 委 員	主 査 片山 直之 副 査 奥田 真弘 副 査 竹井 謙之		
(学位論文審査結果の要旨)			
Prolonged thrombocytopenia after living donor liver transplantation is a strong prognostic predictor irrespective of splenectomy: the significance of ADAMTS13 and graft function			
【主論文審査結果の要旨】			
信岡らは論文において下記の内容を述べている。			
生体肝移植(LDLT)後の遷延性血小板減少の詳細な発症機序については未だ明らかにされていない。近年、同定された肝類洞内stellate cellsで産生されるADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motifs member 13)は、血栓形成の強力な促進因子であるvon Willebrand factor (VWF)のunusual large (UL)-multimerを切断することで、血栓形成に抑制的に働くことが報告されている。ADAMTS13の減少は微小血栓形成に関与し、その結果、血小板減少をきたすとの報告があるが、LDLT症例での検討はほとんどない。今回、LDLT症例において、術後遷延性血小板減少に関与する危険因子を明らかにする目的で、特にADAMTS13の経時的推移と脾摘併施の有無に着目し本研究を行った。			
成人LDLT患者を術後14日目の血小板値10万をcut off値としhigh platelet group (HP群:10万以上)、low platelet group (LP群:10万未満)に分け、生存率の解析は2002年3月より2011年6月の100症例につき検討し、遷延する血小板減少の因子解析はADAMTS13とVWFを測定しえた2003年から2005年の65症例について検討した。			
100例における検討で、6ヶ月生存率はLP群(n=36)でHP群(n=62)に比して有意に低かった(61.1% vs. 93.5%: p<0.001)。LP群では術後合併症発生率が有意に高く(LP vs. HP: 41.7% vs. 19.4%, p=0.02)、特に術後急性腎不全の頻度が高かった。65例の検討では、術後血小板の推移はHP群(n=42)では術後7日目に上昇し、14日目には正常値に回復していたが、LP群(n=23)では術後28日目まで10万以下のまま推移した。血中トロンボポエチン(TPO)値は、LP群では術後14日目にHP群より有意に高値を示した			

が、28日目には血小板数が低いにもかかわらず低値となりHP群と同等となった。LP群のADAMTS13活性は術後14、28日目でHP群より有意に低く、LP群のVWF/ADAMTS13比は14日目でHP群より有意に高かった。多変量解析にて術後14日目の血小板減少の独立した因子は術前のAT III活性と術後14日目のADAMTS13活性であった。脾摘の有無に関係なく、LP群の血小板、ADAMTS13活性は術後28日目まで低値のままで、VWF/ADAMTS13比は術後28日目で有意に上昇した。

LDLT後の遷延性血小板減少は、脾摘の有無とは関係なく、肝類洞内皮障害によるADAMTS13活性の低下に加えて、肝細胞障害によるTPOの産生低下がともに関与しているものと考えられた。

以上のように本論文は、生体肝移植後の遷延性血小板減少が予後予測因子であることを明らかにし、遷延性血小板減少を引き起こす因子を同定した論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値があるものと認めた。

International Journal of Hematology

Accepted: February 2014

Published: March 2014

Yu Nobuoka, Hideo Wada, Shugo Mizuno, Masashi Kishiwada, Masanobu Usui, Hiroyuki Sakurai, Masami Tabata, Toshihiko Kobayashi, Tsutomu Nobori, Shinji Uemoto, Shuji Isaji