

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	西田 祐乃
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Efficacy of Lusutrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease Scheduled to Undergo Invasive Procedures (観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症に対するルストロンボパグの有効性について)			
論文審査担当者			
主査教授	一戸辰夫	印	
審査委員 教授	大段秀樹		
審査委員 准教授	藤井輝久		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>慢性肝疾患患者は血小板減少症を合併することが多い。慢性肝疾患患者は診断のための肝生検、肝癌治療としての経皮的ラジオ波焼灼療法や肝動脈化学塞栓術、食道静脈瘤治療として内視鏡的静脈瘤硬化療法や内視鏡的静脈瘤結紮術などの観血的手技を必要とすることがあり、その際に血小板減少症による易出血性が問題となる。手技に際しての出血リスクを軽減するため、予防的血小板輸血が必要となる場合があるが、血小板輸血には感染症などのリスクや非溶血性発熱反応やアレルギー・アナフィラキシー反応、輸血関連急性肺障害などの副作用があるため、最小限にとどめ慎重に行われるべきである。また、重度の血小板減少症に対する治療として脾臓摘出術や部分的脾動脈塞栓術が選択されることもあるが、これらは侵襲的であり、術後重症感染症、血栓症などが問題となることがある。このような現状から、観血的手技を予定している慢性肝疾患患者の血小板減少症を改善し、血小板輸血の必要性を減らすことを目的として経口投与のトロンボポエチン受容体作動薬であるルストロンボパグが開発され、2015年に承認を受け、使用が開始された。ルストロンボパグはトロンボポエチン受容体に選択的に作用し、トロンボポエチンの一部のシグナル伝達経路を活性化することにより、骨髄前駆細胞から巨核球系への細胞の増殖ならびに分化誘導を促進し、血小板数を増加させると考えられている。慢性肝疾患患者、特に肝硬変の患者では、肝癌や食道静脈瘤が再発する可能性が高く、観血的手技が複数回必要となることが多い。しかし、ルストロンボパグを反復投与した際の有効性や効果に寄与する因子に関する情報は乏しい。本研究では、ルストロンボパグの反復使用の有効性と効果に寄与する因子について検討した。</p> <p>観血的手技を受ける前にルストロンボパグ治療を受けた慢性肝疾患患者39名、計53例(10名が複数回投与)を対象とした。ルストロンボパグ投与後の血小板数の変化、ルストロンボパグ反復投与時の効果を評価した。ルストロンボパグ投与前と比較して、観血的手技前の血小板値が$2.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$上昇した場合を治療効果ありと定義し、多変量解析を用いてルストロンボパグの効果に寄与する因子について検討した。</p>			

ルストロンボパグ投与症例の血小板中央値は治療前 $4.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ から観血的手技前には $7.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ と有意に増加 ($P < 0.01$) した。53 例中 35 例 (66%) がルストロンボパグの治療効果ありと判断された。53 例中 49 例 (92%) では血小板輸血を必要とせず観血的手技を受けることが可能であった。全例でルストロンボパグによる有害事象は確認されなかった。

ルストロンボパグを 2 回以上使用した 10 名の検討では、初回投与時には血小板中央値はルストロンボパグ治療前 $4.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ から観血的手技前 $7.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ と増加した。2 回目投与時にはルストロンボパグ治療前 $3.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ から観血的手技前 $6.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ へと増加した。初回投与時と 2 回目投与時の治療効果に有意差は認めなかったことから、特に観血的手技を頻回に必要とする肝硬変の患者では、ルストロンボパグ治療は血小板輸血を繰り返すよりも有用であると考えられた。

ルストロンボパグ初回投与例の 39 例中 25 例がルストロンボパグ治療効果ありと判断され、単変量解析では spleen index (腹部超音波検査で測定した脾臓の長径に短径を掛け合わせた値) と糖尿病合併の有無がルストロンボパグ治療効果への寄与因子として抽出された。多変量解析の結果、糖尿病を合併していないこと (オッズ比 5.56 ; $P=0.04$) のみがルストロンボパグの効果に寄与する有意かつ独立した予測因子であることが示された。高血糖刺激は好中球からの S100 calcium-binding proteins A8/A9 分泌を誘発し、クッパー細胞の終末糖化産物受容体と相互作用することでインターロイキン 6 の産生を増加させ、肝臓でのトロンボポエチン産生の増加をもたらすとの報告がある。著者らは、糖尿病患者ではベースラインのトロンボポエチン値が上昇しているため、ルストロンボパグの有効性が制限される可能性があるかと仮定し、ルストロンボパグ治療を受けた糖尿病患者 6 名、糖尿病を合併していない患者 8 名のベースラインのトロンボポエチン値を測定した。その結果、有意差は認めなかったものの、トロンボポエチン値の平均値は糖尿病患者の方が高値であったことから、糖尿病患者ではベースラインのトロンボポエチン値が高値であるため、ルストロンボパグへの感受性が低い可能性が考えられた。

以上の結果から、本論文はルストロンボパグ治療が慢性肝疾患患者の血小板数を有意に増加させ、観血的手技を受けることを可能にすること、ルストロンボパグ治療は繰り返し行った場合にも同等の効果が得られること、さらに糖尿病患者ではルストロンボパグ治療の効果が乏しくなることを明らかにした点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。