

学位論文題名

# Thrombopoietin in Postoperative Thrombocytopenia following Living Donor Hepatectomy

(生体肝移植ドナー術後に生じる血小板減少症とトロンボポエチン)

## 学位論文内容の要旨

### 【研究の目的】

トロンボポエチン (Thrombopoietin, TPO) は巨核球系細胞の増殖, 分化を刺激し血小板産生を促進する系統特異的なサイトカインである. 主に肝細胞において産生され血小板産生を制御する主要な調節因子と考えられている. 生体肝移植ドナー肝切除後にしばしば一過性の血小板減少症を経験するが, グラフトサイズの大小によるその較差を比較して術後血小板減少症の発症機序を臨床的に考察する. またそれが回復する過程で血中 TPO 濃度がどのように推移しているのかを検討する.

### 【方法】

2000年9月から2001年12月までの期間に実施された生体肝移植のうち, 周術期に輸血を行っていない20例の成人ドナーを研究対象としグラフトタイプによって二つのグループに分類した. 即ち左葉グラフト群10例 (外側区切除5例, 左葉切除5例) と右葉グラフト群10例である. それぞれの群について術前と術後1日, 2日, 3日, 5日, 7日, 14日における末梢血血小板数, 血中 TPO 濃度と線溶系の指標として FDP, D-dimer を測定して比較した. なお血中 TPO 濃度は採血後すぐに $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保存して ELIZA 法で測定した. また術前と術後7日, 14日に施行した helical CT より肝臓 (残肝) と脾臓容積とを算出した.

### 【結果】

#### 1) 臨床的なデータの比較.

肝切除率 (左葉グラフト群;  $28.2 \pm 5.4\%$ , 右葉グラフト群;  $62.6 \pm 5.0\%$ ,  $P < 0.001$ ) を除き左葉グラフト群と右葉グラフト群の間で年齢, 性別, 手術時間, 術中出血量, 術中水分バランス, 入院期間の各項目において統計学的有意差を認めなかった.

#### 2) 術後血小板数と血中 TPO 濃度の推移.

血小板数は術前値に有意差は無く, 各群とも術後すぐに減少して左葉グラフト群で術後3日に, 右葉グラフト群で術後2日にそれぞれ最低値となった後増加に転じ, 術後14日には術前値を超えていた. 血小板数の最低値は左葉グラフト群が  $16.8 \pm 4.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ , 右葉グラフト群が  $13.0 \pm 3.7 \times 10^4/\mu\text{L}$  と右葉グラフト群の方が有意に低下していた ( $P = 0.039$ ). 一方, 血中 TPO 濃度は両群とも術直後から増加して左葉グラフト群で術後5日, 右葉グラフト群で術後7日にそれぞれ最高値となった後減少に転じて, 術後14日には術前値まで戻っていた. 術後1日 ( $P = 0.017$ ), 術後2日 ( $P = 0.004$ ), 術後3日 ( $P = 0.007$ ) の各時期において, 右葉グラフト群の方が左葉グラフト群と比較し有意に高くなっていた.

#### 3) 術後線溶系マーカーの推移.

線溶系マーカーである FDP と D-dimer の値は, 術後一貫して右葉グラフト群の方が高く推移していた. 術後2日 (FDP,  $P = 0.027$ ; D-dimer,  $P = 0.036$ ), 術後3日 (FDP,  $P = 0.019$ ; D-dimer,  $P = 0.037$ ), 術後5日 (D-dimer,  $P = 0.012$ ) の各時期においてそれぞれ両群間で有意差を認めた.

4) 術後残肝容積と脾臓容積の増加.

肝切除後の残肝容積は左葉グラフト群で  $1077.8 \pm 179.0 \text{ cm}^3$  (術後 7 日),  $1006.9 \pm 190.3 \text{ cm}^3$  (術後 14 日), 右葉グラフト群では  $675.5 \pm 138.4 \text{ cm}^3$  (術後 7 日),  $762.7 \pm 131.5 \text{ cm}^3$  (術後 14 日) であった. また脾臓容積を比較すると左葉グラフト群で  $170.9 \pm 45.4 \text{ cm}^3$  (術後 7 日),  $153.0 \pm 49.6 \text{ cm}^3$  (術後 14 日), 右葉グラフト群では  $197.9 \pm 77.1 \text{ cm}^3$  (術後 7 日),  $184.7 \pm 58.0 \text{ cm}^3$  (術後 14 日) と両群とも術前と比較して術後有意に増加していた.

5) 術後残肝容積当たりの血中 TPO 濃度の推移.

残肝容積当たりの血中 TPO 濃度を算出すると, 術直後, 術後 7 日, 術後 14 日のいずれの時期においても右葉グラフト群の方が左葉グラフト群と比較して有意に高く推移していた.

【考察】

生体肝移植ではドナーの安全性確保が重要である. 成人間生体肝移植では small for size graft を回避するため右葉を用いたグラフトを選択する機会が多いが, 一般に肝切除量が大きいほど術後に高度の血小板減少症が生じる. しかしそれは通常, 術後一週間程度で回復して遷延することは無い. 術後血小板減少症の発症機序としてはいくつかの理由が考えられる. すなわち残肝への血小板蓄積, 産生のある肝細胞減少に伴う血中 TPO 濃度の低下, 血小板消費の亢進, 脾機能亢進症, 循環血液の希釈による見かけ上の血小板減少などである.

Siemensma らはラットを用いた肝切除後の血小板動態を検討して 80% 肝切除直後に末梢血への血小板移行の休止が生じて血小板数が減少し, 術後 5 日目に増加し始めたと報告した. 肝切除後に残肝類洞内へ血小板が蓄積する現象を観察したがこれが単独で術後血小板減少症に影響するのではなく, 血小板産生の最終段階に包含される別の機構が強く関与していることが示唆されると結論している.

しかしながら術直後から線溶亢進現象を認めており, 残肝への血小板蓄積による循環血小板消費の亢進が術後血小板減少症の重要な原因となっていることは想到できる. そしてそれは生体への侵襲が大きいと思われる右葉グラフト群の方がより顕著であった. また術後の有意な脾臓容積の増大から, 脾臓による血小板の捕捉と破壊 (脾機能亢進症) も関与していると考えられる. 術後早期に血中 TPO 濃度が上昇しており肝細胞数減少による TPO 産生低下から血小板産生が抑制されたという理由は否定され, 血小板数が術直後に最低値を示しておらず, 末梢血希釈による見かけ上の血小板減少という理由も考えにくい.

TPO は主に肝細胞においてコンスタントに産生されているが, 慢性肝疾患に伴う TPO 産生低下から生じる血小板減少症は生体肝臓移植術後に急速に改善する. 血小板は TPO 受容体 (c-Mpl) を有しており, 末梢血中の TPO と巧みに結合したり遊離したりして血中 TPO 濃度は循環している血小板数により調節されている. 血小板数が低下した場合, 受容体によって捕らえられる TPO 量が少なくなるため血中濃度が増加して血小板産生が促進される. 右葉切除後の高度の血小板減少症にも拘わらず血中 TPO 濃度が左葉グラフト群と比較して低い事実は, TPO 産生のある肝細胞そのものの減少を反映している. これは術後残肝容積当たりの血中 TPO 濃度を両群間で比較した際に, 実際の血中 TPO 濃度と逆の関係で推移することからも示唆される.

血小板減少状態における骨髓, 脾臓, 腎臓あるいは筋肉による TPO 産生がどの程度関与しているのかは不明であり, 今後は残肝細胞における TPO mRNA を測定することによって術後血小板減少症の発症と回復の過程をより詳細に解明することができるであろう.

【結論】

生体肝移植ドナー術後に生じる血小板減少症はグラフトサイズに拘わらず術後一週間で回復するが, その発生機序は主に残肝, および脾臓への血小板蓄積が関与する循環血小板の消費亢進によると考えられる. 血小板減少に伴い血中 TPO 濃度が増加するが, 術後生体に対する侵襲からの回復過程で, 血小板消費が減退すると循環血小板数は増加し, その結果として増加していた血中 TPO 濃度も減少して還元する.

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博  
副 査 教 授 森 本 裕 二  
副 査 教 授 藤 堂 省

学 位 論 文 題 名

## Thrombopoietin in Postoperative Thrombocytopenia following Living Donor Hepatectomy

(生体肝移植ドナー術後に生じる血小板減少症とトロンボポエチン)

生体肝移植ドナー術後の一過性の血小板減少はその病態が十分に解明されていない。申請者は、2000年9月から2001年12月までに実施された生体肝移植のうち周術期に輸血を行っていない20例の成人ドナーを研究対象とし、左葉グラフト群10例(外側区切除5例, 左葉切除5例)と右葉グラフト群10例の二つのグループに分類した。それぞれの群で術前と術後1日, 2日, 3日, 5日, 7日, 14日における末梢血血小板数, 血中トロンボポエチン濃度と二次線溶の指標としてD-dimerを測定して検討した。なお血中トロンボポエチン濃度は採血後すぐに-80度で凍結保存してELIZA法で測定した。また術前と術後7日, 14日に施行したhelical CTより脾臓容積を算出した。

血小板数は術前値に有意差は無く, 各群とも術後すぐに減少して左葉グラフト群で術後3日に, 右葉グラフト群で術後2日にそれぞれ最低値となった。術後7日にはほぼ術前値に回復して術後14日には術前値を超えていた。最低値は左葉グラフト群が $16.8 \pm 4.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ , 右葉グラフト群が $13.0 \pm 3.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ と右葉グラフト群の方が有意に低下していた( $P = 0.039$ )。一方, 血中トロンボポエチン濃度は両群とも術直後から増加して左葉グラフト群で術後5日, 右葉グラフト群で術後7日にそれぞれ最高値となった後に減少に転じ, 術後14日には術前値まで戻っていた。術後1日( $P = 0.017$ ), 術後2日( $P = 0.004$ ), 術後3日( $P = 0.007$ )の各時期において右葉グラフト群の方が左葉グラフト群と比較し有意に高くなっていた。D-dimerの値は術後一貫して右葉グラフト群の方が高く推移していた。術後2日( $P = 0.036$ ), 術後3日( $P = 0.037$ ), 術後5日( $P = 0.012$ )の各時期においてそれぞれ両群間で有意差を認めた。肝切除後脾臓容積は左葉グラフト群 $170.9 \pm 45.4 \text{ cm}^3$ (術後7日),  $153.0 \pm 49.6 \text{ cm}^3$ (術後14日), 右葉グラフト群 $197.9 \pm 77.1 \text{ cm}^3$ (術後7日),  $184.7 \pm 58.0 \text{ cm}^3$ (術後14日)と両群とも術前と比較して術後有意に増加していた。

生体肝移植ドナー術後に生じる血小板減少症はグラフトサイズに拘わらず術後一週間で回復しており, その発生機序は主に残肝, および脾臓への血小板蓄積が関与する循環血小

板の消費亢進によると考えられた。血小板減少に伴い血中トロンボポエチン濃度が増加するが、術後生体に対する侵襲からの回復過程で血小板消費が減退すると循環血小板数は増加し、その結果増加していた血中トロンボポエチン濃度も減少し還元することが示された。

公開発表後、副査の森本教授より 1) 血小板減少の原因として残肝へのトラップを指摘しているがその機序について、2) 術後脾臓容積の変化について、3) また実際に生体肝移植ドナーで血小板が 10 万個以下に低下した例はどのくらいあるのか、等の質問があった。それに対して、1) 血管内膜障害が関与する肝類洞内への血小板の蓄積が示唆されていること、2) 過去の基礎実験の結果より術後早期から脾腫があったことが予想されること、3) 研究対象には右葉グラフト群 3 例に 10 万個以下の血小板減少が生じたが、いずれも重篤な合併症を来たさずに軽快したこと、などの回答があった。主査の浅香教授より 1) 今回の研究の動機についてと、2) 血小板減少の機序として脾臓への蓄積がどの程度関与しているのか、また 3) 肝硬変、慢性肝障害に伴う血小板減少の機序についてはどのように考えるのか、等の質問があった。それに対して、1) ドナーの安全性を考慮するうえでその機序を理解することが必要であると考えたこと、2) 有意な脾臓容積の増大から脾臓への血小板のトラップが予想されるが、実際に残肝への蓄積と比較してどの程度関与しているのかは不明であり、今後の研究課題であること、3) 以前は脾機能亢進症が原因と考えられていたが、肝細胞のトロンボポエチン mRNA を測定した結果トロンボポエチン産生不全があり、またそれは肝移植を行うことによってトロンボポエチン産生が亢進し、血小板減少が軽快した報告がある、などの回答があった。最後に副査の藤堂教授より今回の研究の総括と追加のコメントがあった。1) 当初はトロンボポエチンと術後肝再生との関連性に着目したが、実際は肝再生の指標にはなり得なかったこと、2) ドナーの安全性からドナーの術後に生じる病態を解明することが重要であることが強調された。またトロンボポエチン製剤開発の将来性についての討論が行われた。

本論文は生体肝移植ドナーの術後に生じる血小板減少という現象をグラフトタイプで分けて検討し、またそれが回復する過程での血中トロンボポエチン濃度の推移を世界で始めて明らかにした報告である。今後生体肝移植ドナーの術後管理を安全に行う際に重要な知見と考えられる。審査員一同はこれらの成果を高く評価して申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。