

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

学位番号乙第 2745 号

学位申請者 : まつ きよ やすし
松 清 靖

学位審査論文 : Host immunological effects of partial splenic embolization
in patients with liver cirrhosis

(肝硬変症例における部分的脾動脈塞栓術の宿主免疫の影響)

著 者 : Yasushi Matsukiyo, Hidenari Nagai, Teppei Matsui, Yoshinori Igarashi

公 表 誌 : Journal of Immunology Research DOI:10.1155/2018/1746391

論文内容の要旨 :

はじめに: 脾臓は重要な免疫臓器であり、肝硬変に伴う脾腫は脾機能亢進や免疫バランスの変化により肝線維化の促進、抗腫瘍免疫の阻害など不利益な状態になることが知られている。また、脾臓は腫大することにより脾静脈の血流量を増加させ、門脈圧亢進症に関与している。肝細胞癌合併の肝硬変患者における脾臓摘出は、Th1/Th2 バランスを改善し抗腫瘍免疫を上昇させると報告されている。しかし、免疫臓器である脾臓摘出は、抗腫瘍効果の改善や肝線維化の抑制、血小板の増加をもたらす反面、免疫力低下に伴う重症感染症の危険性があることも知られている。脾臓摘出以外の方法として、脾腫に対して部分的脾動脈塞栓術 (PSE) が行われることも多い。PSE は脾臓摘出よりも低侵襲であり、血小板の増加や脾静脈血流を減少させることで門脈圧亢進症や食道静脈瘤を改善させることが知られている。しかし、PSE における宿主免疫の影響はいまだ明らかとなっていない。今回、肝硬変および血小板減少症患者における脾腫に対する PSE の宿主免疫への影響について検討した。

対象および方法: 2010 年から 2015 年の間に、肝硬変および血小板減少症例に対して当院で PSE を施行した連続 23 症例を対象とした。対象の内訳は、HCV 関連肝硬変 (C-LC) 14 例、HBV 関連肝硬変 (B-LC) 1 例、非 B 非 C 肝硬変 6 例、特発性門脈圧亢進症 (IPH) 2 例。年齢の中央値は 63.2 歳、性差は男性が 15 例、女性が 8 例であった。

評価方法は、PSE 施行前および施行 4 週間後に白血球 (WBC)、血小板 (PLT)、血中の血管内皮増殖因子 (VEGF)、トロンボポエチン (TPO)、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、可溶性 TNF- α 受容体 I (sTNFr-I)、可溶性 Fas (sFas) を測定し、さらにフローサイトメトリーを用いて CD4 陽性リンパ球を Th1 (INF γ 陽性-IL-4 陰性) と Th2 (INF γ 陰性-IL-4 陽性)、制御性 T 細胞 (Treg

cells) へ分画して解析した。また、PSE は右大腿動脈からカテーテルを挿入し、金属コイルを用いて脾動脈を塞栓することで塞栓率約 60%を目標とした。

結果：白血球数（好中球、リンパ球、および単球）、血小板は PSE 前と比較して 4 週間後に有意な増加を認めた。Treg 細胞は有意な変化を認めなかったが、Th1 細胞と Th2 細胞は PSE 前後で有意な増加を認めた。また VEGF、TPO、TNF- α 、sTNFr-I、s Fas は PSE 前後で有意な増加を認めた。

考察：PSE 後の WBC は、全分画で有意な増加を認めた。これは脾臓からの放出が増えたこと、そして PSE により脾静脈血流が減少し門脈圧亢進が低下したことにより、M-CSF や GM-CSF が正常化した可能性が考えられた。

脾腫に伴う血小板減少の原因として、血小板が脾臓に貯蓄されることが知られており、PSE を行うことで貯蓄された血小板が放出されたと推測される。さらに、血小板減少性紫斑病に対して脾臓摘出をすることで TPO が上昇することが報告されており、今回の検討において、PSE 後に TPO が上昇したことから、血小板増加は TPO の増加も関与していることが示唆された。

肝硬変に伴う脾腫は、肝線維化と抗腫瘍免疫低下を促進するような免疫バランスであることが報告されている。今回の検討結果において、Th1 細胞は PSE 前後で有意な増加を認めており、肝線維化抑制と抗腫瘍免疫を改善する可能性が考えられた。しかしながら、Th2 細胞も PSE 前後で有意な増加を認めており、脾臓摘出時のような Th1/Th2 細胞バランスの改善は認められなかった。

結語：肝硬変および血小板減少を伴う脾腫に対する PSE は、血球減少の改善だけでなく宿主免疫の活性化を促進する可能性が考えられたが、さらなる検討が必要であると思われた。

1. 学位審査の要旨および担当者

| | | |
|---------------|-----|---------|
| 学位番号乙第 2745 号 | 氏名 | 松 清 靖 |
| 学位審査担当者 | 主 査 | 前 谷 容 |
| | 副 査 | 島 田 英 昭 |
| | 副 査 | 南 木 敏 宏 |
| | 副 査 | 松 岡 克 善 |
| | 副 査 | 近 藤 元 就 |

学位審査論文の審査結果の要旨 :

肝細胞癌合併肝硬変症患者における摘脾術は、Th1/Th2 バランスを改善し抗腫瘍免疫を上昇させると報告されている。脾機能亢進症に対する摘脾の代替治療として部分的脾動脈塞栓術 (PSE) があるが、その宿主免疫への影響は十分解明されていない。本研究では、2010 年から 2015 年に PSE を施行した血小板減少症を有する 23 症例の肝硬変患者 (HCV 14 例、HBV 1 例、nonBnonC 1 例、IPH 2 例; 年齢中央値 63.2 歳、男性 15 例) において PSE 施行前および施行 4 週間後の採血検体で各種検査を行い、血球数の変化や宿主免疫への影響を評価した。PSE 後に血小板数(4.3→9.0)、白血球数(好中球、リンパ球、および単球) (2,945→4,704)はそれぞれ有意な増加を認めた。Treg 細胞は有意な変化を認めなかったが、Th1 細胞と Th2 細胞は PSE 前後で有意な増加を認めた。また VEGF、TPO、TNF- α 、sTNF α -I、sFas はいずれも PSE 前後で有意な増加を認めた。一方で Child-Pugh score には変化はなかった。PSE 後にみられた白血球数、血小板数の増加は脾臓からの放出による影響が考えられた。加えて、WBC においては PSE 後の門脈圧亢進の改善により M-CSF や GM-CSF が正常化したこと、また血小板においては PSE 後の TPO 上昇がみられており、血小板増加は TPO の増加がそれぞれ関与したものと推察された。肝硬変に伴う脾腫は、肝線維化と抗腫瘍免疫低下を促進するような免疫バランスであることが報告されている。本研究結果では、Th2 細胞も PSE 前後で有意な増加を認めており、脾臓摘出時のような Th1/Th2 細胞バランスの改善は認められなかったものの、Th1 細胞は PSE 前後で有意な増加を認めており、肝線維化抑制と抗腫瘍免疫を改善する可能性が考えられた。以上から脾機能亢進を呈した肝硬変患者に対する PSE は、血球減少の改善だけでなく宿主免疫の活性化を促進する可能性があると思われた。学位審査会では、申請者のプレゼンテーションに続いて審査委員との質疑応答が行われた。審査委員からは、術後評価のタイミングを PSE4 週間後とした理由は? Th17 細胞については評価しなかったのか? TPO を測定した理由は? 対象症例で個人差は見られたか? VEGF 上昇がみられているが、HCC が増大した症例はなかったか? 術後の脾臓の梗塞率にはバラツキは見られたか? 脾腫瘍などの重大感染症合併例はなかったか? など多数の質問が寄せられたが、申請者はすべて適切に回答した。本研究は脾機能亢進を呈した肝硬変患者に対する PSE において、血球増加作用以外に宿主免疫の活性化に寄与する可能性を示した新奇性のある有意な研究であり、学位審査に相応しい研究であると結論した。