

主論文の要旨

**Increased von Willebrand Factor to ADAMTS13
Ratio as a Predictor of Thrombotic Complications
Following a Major Hepatectomy**

von Willebrand Factor / ADAMTS13 の上昇は、
大量肝切除後の血栓性合併症を予測する

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：榑野 正人 教授)

小林 真一郎

【緒言】

大量肝切除術では、周術期に凝固線溶系障害、血栓性合併症を経験することがある。しかし、凝固線溶関連因子が大量肝切除時にどのように変動し、それが周術期合併症にどのように関与するかの詳細な報告はない。

肝星状細胞で主に産生される A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member13 (ADAMTS13) は von Willebrand factor (VWF) の切断酵素であり ADAMTS13 が VWF を切断することで血管内に病的血栓ができないように調節している。ADAMTS13 と VWF のバランスが崩れる、すなわち VWF/ADAMTS13 が上昇することにより血小板血栓形成から微小循環障害をおこすことが推測される。本研究では、大量肝切除に伴い ADAMTS13、VWF をはじめとする凝固線溶関連因子の変動を検討した。

【対象および方法】

2010年6月から2011年3月までに名古屋大学病院で施行された葉切除以上の肝切除群 (HX) 50例と手術時間や出血量が肝切除と似ている膵頭十二指腸切除群 (PD) 23例をコントロール群にして、開腹前、標本摘出時、手術終了時、術後1,2,4,7,14日目の8ポイントで凝固線溶関連因子 (ADAMTS13、VWF、platelets、PT、APTT、Factor VII、fibrinogen、TAT、PIC) を採血した。

【結果】

表1に患者背景を示す。HXは50例、PDは23例であり、性別、年齢、病名、基礎疾患、術前胆管炎の有無、術前閉塞性黄疸の有無、術前減黄方法で有意差は認めなかった。

表2にHXの術式を示す。肝膵十二指腸切除例は11例、門脈、肝動脈、下大静脈の血管合併切除は38%の19例に施行した。

表3に手術時間、出血量、輸血製剤、術後合併症、入院期間に関して両群間で有意差は認めなかった。

図1のA、B、Cに示すように術後のHXでのPT、Factor VII、fibrinogenはPDに比較して低値を示した。

図1のDに示すようにAPTTの動きは両群間でほぼ同じ動きであった。

図1のEに示すようにPlateletsの動きは術後7日目以降でPDがHXに比べ有意に高値であった。

図1のF,Gに示すようにTAT、PICの動きは全経過を通じHXはPDより高値であった。

図2のAに示すようにVWFの動きは両群で同じような傾向であったが全経過を通じHXはPDより有意差をもって高値であった。HXでは4日目には正常値の3倍以上の300%をこえて、7日目にはピークに達した。

図2のBに示すようにADAMTS13の動きは、HXで術前は68%だが手術に伴い急

激にさがり手術終了直後は41%となり、さらに低下を続け術後14日目でも35%であった。一方、対照的にPDでは手術終了直後で最も低く52%だが以後は徐々に回復していき14日目には73%とほぼ術前レベルに達した。

図2のCに示すようにVWF/ADAMTS13に着目すると、PDで術後14日間、比較の変動がなくほぼ正常値を示した。一方、HXでは非常に高値で7日目にはピーク値の12.5を示した。これは正常値の10倍以上の高値になる。

図3は、肝切除の39人と肝臓十二指腸切除の11人を比較した図でありAはVWF、BはADAMTS13、CはVWF/ADAMTS13を示した。両群間でまったく同じ動きであり、肝切除に膵頭十二指腸切除を付加してもVWF、ADAMTS13、VWF/ADAMTS13に変動がないことが分かる。

血栓性合併症をHXで3例認めたがPDでは認めなかった。図4に肝切除後に血栓性合併症を発症した3例のVWF/ADAMTS13と血栓性合併症をおこさなかった症例47例の平均VWF/ADAMTS13を示す。

Case Aは、右3区域尾状葉切除、門脈合併切除再建、左肝動脈合併切除再建した症例で、術後6日目に門脈血栓発症し、肝不全に至った。門脈血栓発症2日前のVWF/ADAMTS13は14.9と高値であった。

Case Bは右3区域尾状葉切除、下大静脈部分切除し外腸骨静脈にて再建した症例で、術後6日目に下大静脈血栓発症し腎静脈まで血栓が伸び腎不全に至った。下大静脈血栓発症2日前のVWF/ADAMTS13は13.1と高値だった。

Case Cは、右葉切除後の症例で、術後3日目に脳梗塞を発症し半身麻痺になった。脳梗塞発症1日前のVWF/ADAMTS13は13.3と高値であった。

3症例ともVWF/ADAMTS13は、最高値で20をこえていた。抗凝固療法を行い幸い3症例とも回復して退院した。

図5に示すように、術後7日目のVWF/ADAMTS13とICGR15、手術時間、術中出血量、残肝体積との関係を分析した。VWF/ADAMTS13とICGR15、手術時間、術中出血量の間には統計的に有意な関係は認めなかった。しかし、残肝体積との間には図5Dのように非常に強い相関が認められた。

【考察】

大量肝切除後にはVWFとADAMTS13は特徴的な変動を示すことを明らかにした。術後7日目、14日目にVWFは上昇しADAMTS13は低下することが示された。臨床的に重篤な血栓性合併症を示した3例ではVWF/ADAMTS13は、特に高くなっていた。さらにVWF/ADAMTS13は残肝体積に強く関連することが示された。

内皮細胞障害は大手術の結果の1つであり、VWFが上昇することは内皮細胞傷害の指標として広く受けられている。本研究では、HXのVWFの値は、PDに比較して著明に高値を示しており、肝切除は膵頭十二指腸切除より強い内皮細胞障害をひきおこすのかもしれない。

ADAMTS13の変動はHXとPDで強く違っている。PDでは術後1日目から回復し

14日目には術前レベルまで回復する。対照的に、HXでは術後2週間低下し続ける。VWF/ADAMTS13では、図2Cで示したように、さらにHXとPDの違いがより明確になった。

心筋梗塞や脳梗塞や thrombotic microangiopathies での VWF/ADAMTS13 が高いことがこれまでの研究で示されているように、大量肝切除後に VWF/ADAMTS13 が高いことは血栓性合併症をひきおこす可能性がありそうである。

図5DはHXのVWF/ADAMTS13が残肝体積に強く関連することを示している。このようにADAMTS13のレベルは残肝体積が減少するにつれ著明に減っている。ICGR15、手術時間、術中出血量はVWF/ADAMTS13と関係は認められなかった。この残肝体積とVWF/ADAMTS13の間に、明確な相関があるのを報告するのは我々の知る限り初めての報告である。

我々の研究では3例が臨床的に重篤な血栓性合併症に至り、抗凝固療法を要した。これらの合併症は全てHXにおこりPDには発症しなかった。血栓性合併症を起こした患者の慣習的に測定されていたPT、Factor VII、fibrinogen、APTT、platelets、TAT、PICは血栓性合併症を認めなかった患者と変化はなかった。

VWF/ADAMTS13は健常人では0.51から2.43と報告されている。しかし図4に示すように血栓性合併症を発症した3人では非常に高くVWF/ADAMTS13の最大値は20をこえており、血栓性合併症をおこさなかった患者にはこのような高値は認められなかった。症例数は少ないが我々のデータはVWF/ADAMTS13の上昇と大量肝切除後の血栓性合併症発生との潜在的な関連を示唆した。

予防的な抗凝固療法をするべきVWF/ADAMTS13を決めるためには、より大規模な検討が求められる。我々の研究では、抗凝固療法はVWF/ADAMTS13が上昇する患者には行われるべきであり、標準的治療としてはワーファリンやヘパリンが使用される。しかし、これらの薬剤には、肉眼的な出血のリスクがあるので、ADAMTS13を補充しVWF/ADAMTS13を正常化させることで出血性合併症を増加させることなく大量肝切除後の血栓性合併症を減らすことが可能かもしれない。

【結語】

我々の研究は、HXとPDにおける凝固線溶系の動きを明確にした。さらにVWF/ADAMTS13の異常な高値は潜在的な血栓性合併症のリスクを示すかもしれない。VWF/ADAMTS13を正常化するための適切な治療プロトコールを作成し、重篤な血栓性合併症発生を防ぐにはさらなるプロスペクティブな研究が必要である。