

乙 第 号

錦織 直人 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	錦織 直人
論文審査担当者	委員長		教授	國安 弘基
	委員		教授	吉治 仁志
	委員		教授	中島 祥介
	(指導教員)			

### 主論文

von Willebrand Factor-Rich Platelet Thrombi in the Liver Cause Sinusoidal Obstruction Syndrome following Oxaliplatin-Based Chemotherapy.

Oxaliplatinによる肝類洞障害は肝臓内に von Willebrand 因子が血小板血栓を形成することにより発症する

Naoto Nishigori, Masanori Matsumoto, Fumikazu Koyama, Masaki Hayakawa, Kinta Hatakeyayama, Saiho Ko, Yoshihiro Fujimura, Yoshiyuki Nakajima.

PLoS One

10 卷 11 号 e0143136

2015 年 11 月 Online 発行

## 論文審査の要旨

オキサリプラチンは大腸癌や膵癌の化学療法に対し標準治療薬の一つとして広く用いられている。オキサリプラチンの副作用として注目されている肝類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) は、肉眼的に blue liver と呼ばれる肝の暗青色変化と類洞の拡張・うっ血、脾腫、肝機能異常を特徴としている。SOS は重篤例では化学療法の中止や予後不良につながる事が知られているにもかかわらず、これまでその病態は明らかではなかった。本研究では、オキサリプラチン投与大腸癌症例について、SOS 発症の有無と凝固異常を検討した。

脾腫を画像診断上のマーカーとして SOS の有無を検討すると、オキサリプラチン投与例 23 例中 9 例に SOS が見られ、その内 3 例には化学療法関連肝障害が認められた。しかし、抗 VEGF 抗体薬であるベバシズマブを併用した症例では 1 例も SOS の発症は認められなかった。SOS 発症例では、オキサリプラチン投与後の血中 von Willebrand Factor (VWF) および血小板の低下、unusual-large VWF multimer の形成、ならびに、拡張した類洞内の血小板・VWF からなる微小血栓が見られたが、非 SOS 症例やベバシズマブ投与例では認められなかった。これらのことから、オキサリプラチンによる類洞内皮細胞障害による VWF 活性化が類洞内血小板血栓を生じ、類洞灌流圧の増大とうっ血を惹起すると考えられた。

これらの所見は、SOS の発症機序に初めて凝固異常が関与することを明らかにしたもので、今後、診断マーカーおよび予防・治療の標的としても有用と考えられるとともに、ベバシズマブの凝固異常抑制作用を示したことは、分子標的薬による化学療法副作用の軽減という新たな概念の提起をもたらす、きわめて重要な研究である。

## 参 考 論 文

1. Visualization of lymph/blood flow in laparoscopic colorectal cancer surgery by ICG fluorescence imaging (Lap-IGFI).

Nishigori N, Koyama F, Nakagawa T, Nakamura S, Ueda T, Inoue T,

Kawasaki K, Obara S, Nakamoto T, Fujii H, Nakajima Y.

Ann Surg Oncol. 2015 (online)

2. Intraluminal lavage to remove exfoliated tumor cells after colorectal endoscopic submucosal dissection..

Inoue T, Fujii H, Koyama F, Nakamura S, Ueda T, Nishigori N, Kawasaki K,

Obara S, Nakamoto T, Uchimoto K, Morita K, Nishikawa T, Ohbayashi C,

Nakajima Y.

Surg Endosc. 2015 Oct 20. Epub ahead of print

3. 肝転移を含む大腸癌同時性多臓器転移の予後因子と治療方針の検討.

錦織直人, 小山文一, 中川 正, 中村信治, 植田 剛, 井上 隆, 川崎敬次

郎, 尾原伸作, 中本貴透, 野見武男, 山戸一郎, 北東大督, 安田里司,

藤井 久男, 中島 祥介.

癌の臨床. 2013;59(6):629-635.

4. 痔核手術後大量出血を契機に診断された特発性門脈閉塞症の1例.

錦織直人, 小山文一, 中村信治, 植田 剛, 井上 隆, 川崎敬次郎, 中本

貴透, 錦織ルミ子, 藤井 久男, 中島 祥介.

日本消化器病学会雑誌. 2015;112(7):81-89.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに消化器外科腫瘍学の  
進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 28 年 3 月 8 日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教 授 國安 弘基

学位審査委員

消化器病態・内分泌機能制

御医学

教 授 吉治 仁志

学位審査委員（指導教員）

消化器機能制御・移植医学

教 授 中島 祥介