

甲 第 号

石原 卓 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

	委員長	教授	西尾 健治
論文審査担当者	委員	教授	松本 雅則
	委員(指導教員)	教授	嶋 緑倫

主論文

Disordered hemostasis associated with severely depressed fibrinolysis demonstrated using a simultaneous thrombin and plasmin generation assay during L-asparaginase induction therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia.

小児急性リンパ性白血病のL-アスパラギナーゼを含む寛解導入療法ではトロンビン・プラスミン生成試験において著明な線溶抑制を主体とする凝固障害を示す。

Takashi Ishihara, Keiji Nogami, Satoshi Ochi, Toshiaki Ishida, Yoshiyuki Kosaka,
Akihisa Sawada, Masami Inoue, Shinya Osone, Toshihiko Imamura, Hajime Hosoi,
Midori Shima

Pediatric Blood and Cancer 2019 Sep 25:e28016. [Epub ahead of print]

論文審査の要旨

小児急性リンパ性白血病（小児 ALL）の合併症の一つである血栓症はその成因が明らかではない。特に抗腫瘍薬である L-アスパラギナーゼ投与中の凝固障害に対する支持療法（アンチトロンビン製剤補充、新鮮凍結血漿輸血（FFP）、ヘパリン類をはじめとする抗凝固療法など）に関しては、確立されたものがあるとは言えない状況である。本研究では、小児 ALL72 例で包括的な凝固能と線溶能を同時に評価できる新規のトロンビン・プラスミン生成試験を用いて、寛解導入療法時における凝固／線溶動態を包括的に把握し、その推移を評価した。その結果、寛解導入療法後半にかけて凝固能は亢進し、一方で L-アスパラギナーゼ治療相において線溶能は有意に抑制され、寛解導入療法後半では相対的な凝固優位状態から血栓症を惹起しやすいのではないかとこの結果が得られた。さらに年齢に関して、血栓症のリスク因子とされる 10 歳以上の年長児では、1-9 歳に比し L-アスパラギナーゼ治療相において優位に線溶能が低いことが明らかとなった。議論の多い支持療法に関しては、アンチトロンビン製剤補充の有無や FFP 輸血の有無で凝固線溶のアンバランスは是正されなかった。一方でダナパロイドによる抗凝固療法を用いた少数例（n=8）では有意に凝固能の亢進が抑制され（ $P=0.048$ ）血栓症予防の効果が期待されるが、今後さらに多数例での検討が必要である。

本研究は小児科領域のみならず大人の白血病治療においても示唆を与える有意義な研究と考える。公聴会での質疑応答も的確であり、博士（医学）の学位に値する研究であると評価する。

参 考 論 文

1. Hemostatic function on hyper-fibrinolytic disseminated intravascular coagulation
Ishihara T, Nogami K, Onishi T, Ogiwara K, Ochi S, Yamazaki M, Shima M.
Pediatr. Int. 2019 Sep;61(9):872-881.
2. Fibrinolytic abnormality associated with progression of pediatric solid tumor.
Ishihara T, Nogami K, Takeshita Y, Ochi S, Shima M.
Pediatr. Int. 2018 Jun;60(6):540-546.
3. Potentially life-threatening coagulopathy associated with simultaneous reduction in coagulation and fibrinolytic function in pediatric acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation.
Ishihara T, Nogami K, Matsumoto T, Nomura A, Takeshita Y, Ochi S, Shima M.
Int. J. Hematol. 2017 Jul;106(1):126-134.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに発達・生育医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和元年 11 月 12 日

学位審査委員長

総合臨床病態学

教授 西尾 健治

学位審査委員

血液・血流機能再建医学

教授 松本 雅則

学位審査委員(指導教員)

発達・成育医学

教授 嶋 緑倫