【別紙２】

審査の結果の要旨

氏名　前田琢磨

本研究はヘパリン起因性血小板減少症（Heparin induced thrombocytopenia; HIT）の診断に対して、感度・特異度ともに高いとされる改良血小板マイクロパーティクル試験(Modified platelet microparticle assay; Modified PMA)を本邦で初めて確立し、それを用いて「高率に血栓塞栓症を発症する HIT 患者群の抽出」を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1.　経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)中の血栓について、HIT の関与および患者の臨床的背景の特徴は明らかではなかったが、「PCI もしくは冠動脈造影を施行し、ヘパリン投与後 24 時間以内に冠動脈血栓を起こし、PMA 陽性で HIT と診断された 5 名」を解析した結果、全員が過去 1 か月以内にヘパリンに暴露されていることが示された。従って、PCI や冠動脈造影を行う場合、過去 1 か月以内にヘパリンに暴露されている場合は、HIT に関連する冠動脈血栓症は重篤な合併症として考慮すべき疾患と考えられた。

2.　HIT 全国登録調査に登録された 401 名について PMA における血小板活性化の強さと血栓塞栓症の発症割合を比較検討した結果、強陽性群において血栓塞栓症の発症率が最も高く、PMA 強陽性の場合には、通常以上の治療介入の必要性が示唆された。また、臨床的に HIT が疑われた日に血栓塞栓症を発症していなかった 70 症例を対象とし、HIT が疑われた日に抗凝固療法を開始した群 35 名と HIT が疑われた日は抗凝固療法を行わなかった 35 名について強陽性群および弱陽性群でそれ以降の血栓塞栓症の累積発症率を比較した結果、HIT が疑われた日に直ちに抗凝固を始めた群では強陽性群と弱陽性群で、それ以降の血栓塞栓症の発症率に差は認められなかったが、HIT が疑われた日に抗凝固療法を行わなかった群において有意に強陽性群において累積血栓症発症率が高いことが示された。よって、PMA は、治療予後も予測できる可能性が示唆された。

以上、本論文は初めて in vitro における HIT 抗体の血小板活性化能の強さが、ヘパリン以外の代替抗凝固薬(アルガトロバン)療法に対する HIT の転帰と有意に相関することを示したものであると同時に、PCI や冠動脈造影を行う患者において過去 1 か月以内にヘパリンに暴露されている場合は、HIT に関連する冠動脈血栓症は重篤な合併症として考慮すべ

き疾患であることを示したものである。ヘパリン起因性血小板減少患者の中でも特に血栓塞栓症を起こしやすい患者を同定することで、患者予後改善に重要な貢献をしていると考えられ、学位の授与に値すると考えられる。