

Title	Recombinant human soluble thrombomodulin improves mortality and respiratory dysfunction in patients with severe sepsis
Author(s)	小川, 新史
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34179
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	小川 新史
論文題名 Title	Recombinant human soluble thrombomodulin improves mortality and respiratory dysfunction in patients with severe sepsis (遺伝子組み換えヒトロンボモジュリン製剤は敗血症性DIC患者の予後を改善する)
論文内容の要旨	
〔 目 的(Purpose)〕 重症敗血症は全身管理や抗生物質治療の進歩にもかかわらず、依然致死率の高い重篤な病態である。しばしば急性呼吸不全や種性血管内凝固 (DIC) を伴っており、その病態には炎症と凝固の過程が相互に深く関わっており、特に敗血症性DICでは炎症・凝固の相互反応を早期から制御することが重要と考えられる。遺伝子組み換えヒトロンボモジュリン (rhTM) はプロテインC (凝固制御系) を介して凝固線溶系を制御するだけでなく、HMGB1を制御することにより抗炎症作用を発揮し、近年その臨床効果が注目されている。本研究の目的は、historical control studyにより敗血症性DIC患者に対するrhTMの臨床効果を検討することである。	
〔 方法ならびに成績(Methods/Results)〕 対象は、1) 16歳以上で、2) 人工呼吸器管理を必要とし3) 急性期DIC診断基準を満たす4) severe sepsis (ACRP/DCEMの基準) の患者とした。致死性的出血性病変を有する患者、過去1年以内に脳血管障害の既往のある患者、妊婦、授乳中の患者または重篤な肝障害を有する患者は対象から除外した。2008年11月～2011年1月にrhTM投与した41例をrhTM群、それ以前の2006年1月～2008年11月に同選択基準を満たしたrhTM非投与例45例を非投与群とした。両群ともにSurviving Sepsis Campaign Guidelineに則った敗血症診療を行い、rhTM群についてはrhTM: 380U/kg/dayを6日間投与した。28日死亡率及び7日間のSOFAスコアの推移を両群間で比較検討した。 患者背景においてrhTM群は非投与群と比較してAPACHE IIスコアが有意に高く、より重症であったにも関わらず、28日死亡率はrhTM群が非投与群に比べて有意に低かった (22% vs. 47%, $P=0.026$ by log-rank test)。また、SOFAスコアはrhTM群では非投与群に比べ、より早期から有意に低下した ($P=0.032$ by repeated ANOVA)。SOFAスコアの臓器別検討では呼吸および循環スコアで有意な低下を認めた ($P=0.035$, $P=0.012$)。さらに、呼吸に関してLung injury score (LIS) の推移を検討したところ、rhTM群投与群において、早期からLISが有意に低下した。	
〔 総 括(Conclusion)〕 rhTMは敗血症性DIC患者の呼吸障害を改善し、生命予後を改善する可能性を持つ。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 小川 新史

		(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授	嶋 津 岳 士
	副 査	大阪大学教授	藤 野 裕 士
	副 査	大阪大学教授	朝 野 和 典

論文審査の結果の要旨

敗血症性DICは今日でも致死率が高く、確立された治療法がない重症病態である。本研究は敗血症性DIC患者に対するトロンボモジュリン (TM) の臨床効果をhistorical control studyにより評価した。対象は、人工呼吸管理を要する急性期DIC診断基準4点以上の敗血症患者 (severe sepsisとseptic shock) とした。TM臨床導入前後で投与群と非投与群に分け、比較した。投与群にTMを6日間投与した以外の治療は同等であった。投与群は非投与群より重症度が高かったが、90日死亡率は投与群で非投与群に比べ有意に低かった ($p < 0.05$)。SOFAスコアは投与群で非投与群に比べ有意に低下し、SOFAスコアの臓器別検討では呼吸スコアで有意な低下を認めた。TMは敗血症性DIC患者の呼吸障害を改善し、転帰を改善する可能性を持つ。

敗血症性DICに対するトロンボモジュリンの臨床効果と有用性を明らかにした本論文は学位に値すると考える。