

Title	Clinical evaluation of recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation
Author(s)	山川, 一馬
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34224
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	山川 一馬
論文題名 Title	Clinical evaluation of recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. (重症敗血症を基盤とする播種性血管内凝固症候群に対する 遺伝子組み換えヒトロンボモジュリン製剤の有効性に関する臨床的検討)
論文内容の要旨	
<p>【目的】重症敗血症を基盤とする播種性血管内凝固症候群 (DIC) において、その治療に関するエビデンスは混沌としており、世界的にコンセンサスを得た治療薬はない。トロンボモジュリン製剤 (rhTM) は、トロンビンと結合してプロテインCを活性化し凝固因子Va・VIIIaを不活化することで抗凝固作用を発揮する。また、rhTMは抗凝固作用の他に活性化プロテインCを介した抗炎症作用や、そのN末端であるレクチン様ドメインが独自の抗炎症作用を有することが基礎研究レベルで報告されている。しかしながら、臨床的エビデンスは十分に蓄積されておらず、本邦第三相試験で凝固線溶異常の改善が示されたが、転帰改善に対する効果は明らかでない。本研究の目的は、敗血症性DIC患者におけるrhTMの有効性を検証することである。</p> <p>【研究①】 rhTMの臨床効果を検証することを目的とし単施設ヒストリカルコホート比較研究を行った。対象は、全身管理として挿管下に人工呼吸管理を要し、急性期DIC診断基準により診断した敗血症性DIC患者65例 (投与群20例、非投与群45例) とした。研究期間は、2006年1月から2009年10月とし、2008年10月にrhTMを使用開始した前後での二群間比較を行った。主要評価項目は28日死亡率とし、副次的評価項目としてSOFAスコアで評価する臓器障害度、およびCRP・血小板数・FDPの血液学的評価を行った。その結果、28日死亡率は有意差はないもののrhTM投与群では非投与群と比較して改善する傾向を示した (投与群25% vs. 非投与群47%、$P=0.09$)。患者背景としての疾病重症度に二群間に差を認めたため、Cox比例ハザード分析により背景因子を調整した生存解析を行った。その結果、28日死亡に関連する因子としてrhTM投与が独立因子として抽出され (ハザード比 0.30 [95%信頼区間, 0.11-0.87]、$P=0.027$)、rhTM投与が転帰改善に寄与する可能性を示した。また、rhTM投与群では非投与群と比較してSOFAスコアが有意に改善しており ($P=0.028$)、rhTM投与によって重症敗血症に伴う臓器障害が軽減されることが明らかとなった。血液学的評価では、FDPはrhTM投与によって有意に低下したが、血小板数の変化には影響しなかった。また、CRPの推移について二群間で差は見られなかった。出血性合併症の発生頻度は、両群間に差を認めなかった。</p> <p>【研究②】 研究①の結果を踏まえ、より詳細に転帰改善効果を検証することを目的とし三施設共同後方視的コホート研究を行った。研究①と同様の参入基準を満たす重症敗血症患者162例 (投与群68例、非投与群94例) を対象とした。研究期間は、2006年1月から2011年6月とした。後方視的研究のため、二群間の背景因子の調整を傾向スコアを用いて行うことで二群を比較検討した。主要評価項目は在院死亡率とし、副次的評価項目として凝固線溶異常の評価として急性期DICスコアおよび国際血栓止血学会DICスコアの評価、ICU滞在日数・人工呼吸管理日数・カテコラミン投与日数をICU治療期間の評価として行い、副作用の評価として出血性合併症の発生率を比較した。患者背景としてrhTM投与群は非投与群に比較し疾患重症度が高かった。傾向スコア解析の結果、主要評価項目である在院死亡率はrhTM投与群において非投与群に比べ有意に低かった (投与群40% vs. 非投与群57%、ハザード比 0.45 [95%信頼区間, 0.26-0.77]、$P=0.013$)。DICスコアの推移として、急性期DICスコアおよび国際血栓止血学会DICスコアはともにrhTM投与群で非投与群と比較して早期から低下し、rhTMによるDICの改善が示された。また、ICU滞在日数・人工呼吸管理日数・カテコラミン投与日数はいずれもrhTM投与により有意に短縮された。消化管出血・気道出血・頭蓋内出血・総輸血量について評価した出血性合併症の発生頻度は、いずれも両群間に差を認めなかった。</p> <p>【総括】 人工呼吸管理を要する敗血症性DIC患者において、rhTMによる抗凝固療法は凝固線溶異常および臓器障害を改善することにより転帰改善に寄与することが明らかとなった。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山川 一馬

	(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

重症敗血症を基盤とする播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対する世界的にコンセンサスを得た治療薬はない。遺伝子組み換えヒトトロンボモジュリン製剤 (rhTM) は、DIC患者における凝固線溶異常を改善することが示されているが、転帰の改善効果に関する評価は定まっていない。

本審査論文では、単施設ヒストリカルコホート比較研究および多施設共同後方視的コホート研究の二つの臨床研究によってrhTMの臨床効果を検証している。両研究ともに、対象は人工呼吸管理を要し急性期DIC診断基準を満たした重症敗血症患者である。研究①では、臓器障害指標であるSOFAスコアがrhTM投与群において非投与群に比べ有意に低下したことから、rhTMは重症敗血症に伴う臓器障害を軽減させることが示された。研究②では、傾向スコアを用いて背景因子の調整を行った結果、rhTM投与によって生存率、DICスコアが改善し集中治療期間が短縮することが明らかとなった。

rhTMの敗血症性DICに対する臨床的有用性を詳細に検証した本研究は、学位の授与に値すると考えられる。