



Title	CLINICAL IMPORTANCE OF A CYTOKINE NETWORK IN MAJOR BURNS
Author(s)	松浦, 裕司
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/77535
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	松浦 裕司
論文題名 Title	CLINICAL IMPORTANCE OF A CYTOKINE NETWORK IN MAJOR BURNS (重度の熱傷患者におけるサイトカインネットワークの臨床的重要性)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 重篤な熱傷の侵襲下において、サイトカインは相互に作用しながら、その病態形成に関与していることが想定されるが、サイトカインの経時的な変化や相互の関連性および臨床病態との関係については十分に検討されていない。本研究の目的は重度の熱傷患者におけるサイトカインの相互関係および経時的変化と熱傷の病態との関連を明らかにすること、またサイトカイン測定 of 臨床的意義について検討することである。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 方法：前向き観察研究で研究期間は2014年4月から2016年12月、対象は16歳以上、熱傷面積20%以上とした。来院時、2日目、3-5日目、約1週間、2週間、1カ月の合計6ポイントで血液検査を行い、cytometric bead array kitを用いて炎症性サイトカインとしてIFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12/IL-23p40, IL-17A, TNF-α, MCP-1、抗炎症性サイトカインとしてIL-4, IL-10を測定した。主要評価項目として28日後の生存、重症度として来院時の熱傷面積、PBI (prognostic burn index)、検体採取時のSOFA (sequential organ failure assessment) scoreを算出した。サイトカインの相互関係は階層別クラスター解析およびcytoscapeを用いたネットワーク解析、コントロール群と熱傷患者群のサイトカイン値はDunnet test、SOFAスコアとサイトカインとの関係はSpearman順位相関分析をそれぞれ用いて解析を行った。サイトカイン値と予後との関連は時間依存性cox比例ハザード解析及びROC曲線、AUCを算出して評価を行った。データは、JMP Pro 12.0、R version 3.3.4を用いて解析を行った。 結果：対象となった熱傷患者は38人で、来院時の年齢、熱傷面積、SOFAスコア及び受傷から来院までの時間はそれぞれ中央値（四分位範囲）で56 (36-78) 歳、35 (30-59) %, 3 (0-5), 10.5 (3.5-17) 時間であった。男女比 (M/F) は26/12、受傷後28日以内の死亡は6人 (15.8%) であった。上記患者において、測定したサイトカインについて階層別クラスター解析を行ったところ、IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1によるクラスターの形成が来院時から1カ月にかけて見られた。各サイトカインの経時的変化はIL-6とIL-8は3-5日目をピークに上昇しその後低下していった。IL-10の上昇は来院時がピークでその後徐々に低下した。クラスターを形成したサイトカインの値と検体採取日のSOFAスコアとは、1週間と2週間の時点でのIL-10を除きすべての時点で有意な相関を示した ($r = 0.36 \sim 0.66$)。また来院時のIL-6, IL-8, IL-10, MCP-1の値は経過中の最大SOFAスコアと有意な相関関係を認めた (IL-6: $r = 0.50$ $p = 0.002$, IL-8: $r = 0.41$ $p = 0.012$, IL-10: $r = 0.40$ $p = 0.014$, MCP-1: $r = 0.35$ $p = 0.034$)。時間依存性コックス比例ハザードモデルでの検討では、来院時または2日目におけるサイトカインの上昇（最大値）が予後と関連しており、ハザード比 (95%信頼区間) はIL-6: 1.94 (1.31-2.87), IL-8: 2.23 (1.36-3.66), IL-10: 1.93 (1.43-2.62), MCP-1: 1.579 (0.98-2.55) であった。次に予後予測能についての評価のためROC曲線を検討したところ、既存の予後指数であるPBIにおいて、AUC=0.938、来院時IL-6はAUC=0.914であった。PBIにIL-6およびIL-10を組み合わせたROC曲線のAUC=0.989と上昇が認められた。 〔総 括(Conclusion)〕 重度の熱傷患者において1カ月にわたり経時的にサイトカイン値を測定した。IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1が相互に関連性を持ちながら推移し、重症度及び予後に関与していることを示した。来院時のサイトカイン値の測定は多臓器障害の発生を予測する一つ的手段となり、また、既存の予後予測指数 (PBI) と組み合わせることで高精度に生命予後を予測できる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松浦 裕司			
論文審査担当者	(職)	氏	名
	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	久 保 盾 貴
論文審査の結果の要旨 本研究は、広範囲熱傷患者における観察研究で、様々な血清のサイトカイン値を経時的に測定し、重症度や予後との関連など臨床的有用性を評価する目的で行われた。熱傷に伴う過剰な炎症反応はサイトカイン(IL-6, IL-8, IL-10、MCP-1)が相互に関連を持ちながら病態を形成することが示唆され、その相互関係は急性期だけでなく慢性期にかけても続いていた。経過中のサイトカイン(IL-6, IL-8, IL-10、MCP-1)値は、測定時のSOFAスコア(多臓器障害を評価する重症度スコア)と有意な相関関係があり、また来院時のサイトカイン(IL-6, IL-8, IL-10、MCP-1)値は、経過中のSOFAスコアの最大値と関連を認めた。予後については、来院時のサイトカインを既存の熱傷予後指数と組み合わせることで高精度に予測できることが示された。本研究は熱傷の病態におけるサイトカインの関わりを明らかにし、また来院時に主要なサイトカインを測定することで経過中の多臓器障害の発生や予後を予測することができる可能性を示したもので、学位の授与に値すると考えられる。			