The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Age Is Associated With the Efficacy of Anticoagulant Therapies Against Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation |
| Author(s) | 髙端, 恭輔 |
| Citation | 大阪大学, 2023, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/92869 |
| 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。 |

*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<br>Name | 髙端 恭輔 |
|---|---|
| 論文題名<br>Title | Age Is Associated With the Efficacy of Anticoagulant Therapies Against Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation<br>（敗血症性DICに対する抗凝固療法の治療効果に年齢が及ぼす影響） |

論文内容の要旨

〔目的(Purpose)〕

敗血症では凝固線溶障害が病態の進行に影響することが知られており、病態を改善させるために抗凝固療法が行われている。近年の大規模観察研究から、抗凝固療法は全ての敗血症症例に対して有効な治療ではなく、多臓器障害やDICを発症した症例など、一部の症例に限って生命転帰の改善と関連する可能性が示された。しかし、これまでに敗血症性DIC患者のみを対象としたRCTでは、抗凝固療法による有意な生命転帰の改善を示されなかったことから、敗血症における抗凝固療法が有用な症例をさらに詳細に絞り込む必要がある。敗血症の病態は患者の年齢、性別など様々な因子に応じて多様であり、それが治療に対する反応に影響を与えていると考えられている。これまで抗凝固療法の有効性を患者因子の観点で評価した臨床研究は少ないが、動物実験では敗血症性DICにおける凝固障害は年齢に伴って大きく変化することが報告され、年齢は敗血症性DICに対する抗凝固療法の治療効果に重大な影響を与える因子の一つである可能性が示唆された。以上の背景から我々は年齢による凝固線溶系の変化が、敗血症に対する抗凝固療法の治療効果に影響を与えていると仮説をたて、本邦で行われた多施設後ろ向き観察研究（J-Septic DIC研究）の症例registryを用いて、その検証を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

本邦の集中治療室42施設から2011-2013年にJ-Septic DIC研究の症例registryに登録された敗血症症例（Sepsis-3基準）の中で、急性期DIC診断基準を満たす敗血症性DIC患者を対象とした。アンチトロンビン製剤、ヒト遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤、プロテアーゼ阻害薬、ヘパリンのいずれかの抗凝固薬が投与された症例を抗凝固療法群とした。主要評価項目は在院生存、副次評価項目は重篤な出血性合併症（輸血または外科的止血術を要する出血、または頭蓋内出血と定義した）とした。年齢と生存率の関連は一般化混合効果モデルを用いた非線形回帰分析によって評価した。また感度分析として階層化比較を行うため、対象を若年層（59歳以下）、高齢層（60－79歳）、超高齢層（80歳以上）の3群に分類して、各群で抗凝固療法が生存率に与える影響をCOX比例ハザード解析によって評価した。両群の重症度、背景因子の差に起因する交絡は傾向スコアを用いて調整した。重篤な出血性合併症の発生率は同上の非線形回帰分析によって評価した。

〔結果(Result)〕

対象1432症例中、抗凝固療法群が867症例、対照群が565症例であった。患者背景では、SOFAスコア、急性期DICスコアなどの重症度スコアは有意に高かった。また人工呼吸器管理や血管収縮薬の使用率も抗凝固療法群で有意に高かった。在院死亡率はそれぞれ34.5%、35.9%で両群間の有意差は認めなかった。両群の年齢と傾向スコアによる調整死亡率の関連を非線形回帰分析で行ったところ、高齢層では両群間で予測死亡率が同等であったのに対し、若年層では予測死亡率の差が大きくなる傾向が示された（両群間の効果修飾のp値：0.013）。同様に階層化比較による感度分析の結果でも、高齢層と若年層では抗凝固療法群は対照群と比較して在院生存率の有意な改善を認めた（p値：0.005, 0.007）。重篤な出血性合併症発生率の両群間での差に年齢による変化は認めなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

敗血症性DIC患者において年齢に関連した抗凝固療法の治療効果の違いを評価するための観察研究を行い、敗血症性DICに対する抗凝固療法の有効性は80歳以上の年齢層では示されず、79歳以下の年齢層で認めた。一方、抗凝固療法による重篤な出血性合併症は年齢による違いは示されなかった。今後、敗血症診療で抗凝固療法の効果を評価するうえで、年齢を考慮した前向き介入研究デザインを検討する必要がある。

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　高端　恭輔

| | | （職） | 氏　名 | |
|---|---|---|---|---|
| 論文審査担当者 | 主　査 | 大阪大学教授 | 織田　順 | |
| | 副　査 | 大阪大学教授 | 藤野裕士 | |
| | 副　査 | 大阪大学教授 | 坂田泰史 | |

## 論文審査の結果の要旨

近年の研究から敗血症性DICに対する抗凝固療法は病態に応じて治療効果が異なることが示されているため、適切な治療対象の条件を解明することは重要な課題である。年齢は凝固線溶系の活性に大きく影響することが知られており、抗凝固療法の治療効果に影響しうる因子の一つである。本研究では我が国の多施設後ろ向き観察研究の登録データを使用し、年齢が敗血症性DICにおよぼす影響を評価した。高齢者では抗凝固療法を行った症例と行っていない症例で死亡リスクが同等であったのに対し、若年層では抗凝固療法を行った症例の死亡リスクが低くなる傾向が示された。この結果は年齢に応じて抗凝固療法の有効性に差異があるという本研究の仮説を裏付け、また抗凝固療法の有効性が若年者でより効果が高い可能性を示すものである。本研究は将来的に敗血症性DICに対する抗凝固療法の効果を評価するための前向き比較試験を計画する上での重要な科学的基盤となりうるものであり、学位の授与に値すると考えられる。