

Title	GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15 CORRELATES WITH MORTALITY AND SEVERITY IN SEVERE BURNS
Author(s)	大西, 伸也
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/96313">https://hdl.handle.net/11094/96313</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	大西 伸也
論文題名 Title	GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15 CORRELATES WITH MORTALITY AND SEVERITY IN SEVERE BURNS (成長分化因子15 (GDF-15) は、重症熱傷の死亡率と重症度に相関する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 重症熱傷は全身性炎症反応症候群 (SIRS) を引き起こすことが多く、これらは多臓器に影響を及ぼし集中治療が必要である。医療の進歩にも関わらず、重症熱傷による死亡率は依然として多く、重症熱傷の病態生理のさらなる解明が死亡率を改善するためには必要である。成長分化因子15 (GDF-15) はTGF- $\beta$ スーパーファミリーに属し、全身の組織に広く分布している。GDF-15は炎症や酸化ストレスに反応して発現し、臓器損傷を防ぐ保護的役割を果たすとされています。動物実験において、肝臓からのトリグリセリドの放出を促進し心機能や体温の維持に関与していることや、組織の恒常性を調整し抗炎症効果をもたらすという報告がなされている。様々な疾患でGDF-15に関する報告がなされており、多臓器障害と関係しているとされています。SIRSを引き起こす症例において、GDF-15値が予後と関連していると報告されていますが、これまでに熱傷におけるGDF-15に関する報告はされていない。 この研究の目的は、重症熱傷患者の急性期におけるGDF-15の血中濃度を測定し、死亡率および臓器障害などの重症度との関連性を明らかにすることである。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 単施設後ろ向き観察研究で、対象患者は16歳以上かつ全身の20%以上の熱傷を負った患者である。期間は2014年10月から2019年12月とし、来院時心肺停止症例や、受傷から24時間以上経過してから転院搬送されてきた患者は除外とした。健常ボランティアに関しては公募とした。電子カルテから患者の年齢、性別、熱傷に関する情報、血液検査結果を収集し、受傷から24時間以内、4日目、7日目の血清に関してはGDF-15を市販のELISAキットを用いて測定した。統計解析に関しては、健常ボランティアと患者との比較、28日生存をアウトカムとした予後予測因子としての有効性を評価した。以前より加齢とともにGDF-15が上昇する報告があり、感度分析として年齢を考慮したサブ解析を行った。 本研究では83人の熱傷患者と18人の健常ボランティアが登録された。患者の年齢の中央値61歳、熱傷範囲35%であり、15人が受傷から28日以内に死亡した。患者と健常ボランティア間で年齢、性別、BMIに有意差は無かった。28日生存群と死亡群の間では、死亡群で年齢、SOFAスコアやAPACHE II スコアが有意に高値であったが、性別や熱傷範囲、熱傷指数に有意差は無かった。熱傷患者では、GDF-15を測定した3つの時点(受傷24時間以内、4日目、7日目)においてすべて健常ボランティア群よりもGDF-15が有意に高値であった。28日死亡群では3つの時点すべてにおいて生存群よりもGDF-15が有意に高値であった。多臓器障害の程度を表すSOFAスコアとGDF-15は、3つの時点においてすべて正の相関関係を認め、時間とともに相関の程度は強くなった。28日生存をアウトカムとして、受傷24時間以内のデータを用いたROC解析では、GDF-15のAUCは0.798であり、熱傷範囲、熱傷指数、SOFAスコアよりも高値であった。ROCからGDF-15のカットオフ値を定め2群に分け、 Kaplan-Meier 曲線を描くと低値の群では95%以上の生存率を示したのに対して高値の群では約50%の生存率であった。熱傷患者を複数の年齢閾値を定め再解析を行ったところ、すべての年齢閾値の条件で28日死亡群で有意にGDF-15が高値であった。	
〔総括(Conclusion)〕 重症熱傷においてGDF-15は多臓器の状態を反映する指標になり得、年齢や熱傷範囲といった従来の因子に加えてGDF-15が予後予測や治療方針の決定のための判断材料として活用できる可能性がある。結論として、重症熱傷の急性期における血中GDF-15は死亡率、および臓器障害の程度を主とした重症度と関連していることが示された。	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 大西 伸也

	(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	竹原 敏也

## 論文審査の結果の要旨

GDF-15は体内で炎症や組織へのストレスに反応して増加することが知られている。重症熱傷は全身性炎症反応症候群を引き起こし、しばしば多臓器不全に陥るほど炎症や組織へのストレスが大きいことが知られているが、熱傷とGDF-15に関する報告はなされていなかった。この研究の目的は、重症熱傷患者においてGDF-15の値が死亡率や臓器障害の程度とどのような関連があるかを明らかにすることである。

単施設で行われた研究で、16歳以上で全身の20%以上に熱傷を負った患者を対象に、血液中のGDF-15値を受傷後24時間以内、4日目、7日目に測定した。本研究では83人の患者と18人の健常ボランティアが登録された。重症熱傷患者ではGDF-15値が健康な人よりも高く、特に受傷から28日目の時点で死亡していた患者群でより高い値であった。死亡予測能としては、GDF-15は既存のスコア(Burn IndexやSOFAスコアなど)と比較して優れていることが示された。また、GDF-15値はSOFAスコアで示される臓器障害の程度と正の相関関係があることが示された。これらの結果は、加齢によるGDF-15値への影響を加味しても同様の結果であった。

この研究は、重症熱傷患者の予後や治療計画において、GDF-15が重要な指標となり得ることを示している。つまり、GDF-15の値が高いほど、患者の状態が重く、より集中的な治療や注意が必要であることを意味する。

この研究および論文内容は、これまでに報告されていない新たな知見であり、重症熱傷の治療と予後予測に関する理解を深めるものである。そのため、博士(医学)の学位授与に値するものであると考えられる。