氏　　名	大内　政嗣
学 位 の 種 類	博　士　（医　学）
学 位 記 番 号	博　士　乙　第　４２１　号
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位授与年月日	平成２７年　９月　９日
学 位 論 文 題 目	Association of the Plasma Platelet-Derived Microparticles to Platelet Count Ratio with Hospital Mortality and Disseminated Intravascular Coagulopathy in Critically Ill Patients. （重症症例における血漿中血小板由来マイクロパーティクル濃度の血小板数に対する比率と在院死亡率および播種性血管内凝固との関連）
審　査　委　員	主査　教授　　岡村　富夫
	副査　教授　　河内　明宏
	副査　教授　　伊藤　俊之

別紙様式３

論 文 内 容 要 旨

※整理番号	425	氏名（ふりがな）	大内 政嗣（おおうち まさつぐ）
学位論文題目	Association of the plasma platelet-derived microparticles to platelet count ratio with hospital mortality and disseminated intravascular coagulopathy in critically ill patient （重症症例における血漿中血小板由来マイクロパーティクル濃度の血小板数に対する比率と在院死亡率および播種性血管内凝固との関連）		

目的

重症症例において凝固と炎症のクロストークが臓器不全の進行に重要な役割を果たしていると考えられているが、その機序はまだ明確ではない。血小板由来マイクロパーティクルは活性化血小板より放出される強いプロコアグラント活性を有する微小な膜小胞体であり、血小板活性化のマーカーと考えられている。凝固と炎症のクロストークに血小板由来マイクロパーティクルが重要な役割を果たしていると考えられているが、その役割は未だ明らかにはされていない。この前向き観察研究の目的は血小板由来マイクロパーティクルと重症症例における在院死亡および播種性血管内凝固（DIC）との関連性を検討することである。

方法

2012年5月から2013年1月の間に滋賀医科大学附属病院集中治療室に入室した119症例に対して、週に3回の採血を行って得られた計372検体を対象とした。血漿中の血小板由来マイクロパーティクル濃度は酵素結合免疫吸着法（ELISA法）を使用して測定した。集中治療室入室期間中の血漿中血小板由来マイクロパーティクル濃度の最大値（max PDMP値）、血漿中血小板由来マイクロパーティクル濃度の血小板数に対する比率の入室期間中最大値（max PDMP/Plts比）および入室中の血小板数の最低値を記録した。日本救急医学会急性期DICスコアやSequential Organ Failure Assesment Score（SOFA）スコアを含む重症症例の評価に用いる各スコアを計算した。主要評価項目は在院予後、副次的評価項目は入室中のDICの有無とした。また、在院死亡と関連しうる予後予測因子を解析するために単変量解析を行い、さらに在院死亡と関連する可能性のある因子に対して多変量解析を行った。

結果

119症例のうち在院生存は98例、在院死亡は21例であった。在院死亡者のmax PDMP/Plts比は17.59であり、在院生存者の2.54に比べて有意に上昇していた（$p<0.001$）。入室中の血小板数の最低値とmax PDMP値との間には有意な負の相関を認めた（$r=-0.332$、$p<0.001$）。また、入室中にDICを呈した症例のmax PDMP/Plts比は9.27であり、DICを呈さなかった症例の2.35に比べて有意に増加していた（$p<0.001$）。さらに、DIC症例のmax PDMP値は81.48であり、非DIC症例の34.88に比べて有意に上昇していた（$p=0.001$）。

（備考）１．論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、２千字程度でタイプ等で印字すること。

２．※印の欄には記入しないこと。

多変量解析の結果、max PDMP/Plts 比が在院死亡を予測する独立した予後予測因子であった。

考察

今回、重症症例における PDMP/Plts 比と在院死亡は有意に関連していることを示し、血小板の活性化と予後との関連性が示唆された。重症症例において血小板数減少症例は予後が悪いという事実は多数報告されている。しかし、本研究では、血小板減少群で有意に PDMP 値は上昇しており、PDMP 値と入室中の血小板数最低値との間には負の相関が認められた。従って max PDMP/Plts 比の上昇は、単なる血小板減少の結果だけでなく、PDMP 値が上昇していることも影響していると考えられる。一方、これまでの報告において、健常人では PDMP 値と血小板数とは正の相関をとることが示されている。本研究では、この相関が逆の結果となったが、この結果は炎症に起因している可能性がある。炎症性腸疾患症例を対象とした研究において、PDMP 値を我々と同様の ELISA 法を用いて測定した報告があるが、血小板数と PDMP 値との間には相関を認めず、炎症の強い例では PDMP/Plts 比が上昇していた。また他の測定方法であるフローサイトメトリーを使用した報告では、炎症性疾患症例において血小板数と PDMP 値との間に正の相関を示すことが報告されおり、フローサイトメトリー法では炎症性疾患において PDMP/Plts 比は上昇しないことが示唆された。ELISA 法は PDMP 表面の糖蛋白の抗原量を計測しているのに対し、フローサイトメトリー法はマイクロパーティクルの粒子数を計測している。その測定意義の違いを考慮すると、炎症を伴う病態においてはパーティクルあたりの糖蛋白抗原量が増加している可能性やフローサイトメトリーでは測定できない大きさのパーティクルが増加している可能性が考えられる。そのため本研究結果で認められた予後不良症例、DIC 症例における ELISA 法による PDMP/Plts 比の上昇は、これらの症例における単位血小板あたりの血小板由来の糖蛋白抗原量の増加を示しており、血小板活性化のより良いマーカーとなりうる可能性とともに、PDMP が凝固と炎症のクロストークを担う物質である可能性が考えられた。

結論

本研究では、集中治療室入室中の PDMP/Plts 比の最大値は在院生存群に比べて在院死亡群で有意に高値を示した。また、重症症例において、PDMP/Plts 比は予後および凝固異常と関連していた。重症症例における PDMP 値の測定は血小板活性化の程度を間接的に評価することができ、さらに凝固異常のモニタリングと重症度の評価に有用であると考えられた。

別紙様式８（課程・論文博士共用）

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	４２５	氏　名	大内　政嗣
論文審査委員			

（学位論文審査の結果の要旨）（明朝体１１ポイント、６００字以内で作成のこと。）

重症患者では凝固と炎症のクロストークが臓器不全の進行に重要な役割を果たすと考えられている。申請者は血小板活性化のマーカーとされている血小板由来マイクロパーティクル（PDMP）に焦点を絞り、集中治療室に入室した患者を対象にして、PDMP 値および血小板数と在院死亡および播種性血管内凝固（DIC）との関連を検討した。

その結果、最大 PDMP 値と血小板数との比（PDMP/Plts）が 1)在院生存者に比べて在院死亡者で上昇、2)DIC 非発症者に比べて発症者で上昇していたことを見出した。この比の上昇には、単なる血小板減少の結果では無く、PDMP 値の上昇が原因であることを DIC 症例と非 DIC 症例を比較検討することにより見出した。また、従来フローサイトメトリーで測定されていた PDMP の成績とは異なり、ELISA 法で測定すると、最大 PDMP 値と最小血小板数の間に有意な負の相関を見出した。さらに、多変量解析の結果、PDMP/Plts 比が在院死亡を予測する独立した予後予測因子であることを見出した。

以上のことから、本論文は重症症例における DIC 発症の可能性や予後予測につながる新しい知見を与えたものであり、学位論文の関連分野及び専攻学術の試問を受け合格したので、博士（医学）の学位論文に値するものと認められた。

（総字数　５５３字）

（平成 27 年９月 ２日）