

氏 名 蛭名 正智

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士乙第 448 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項

学 位 授 与 年 月 日 令和 2 年 3 月 1 0 日

学 位 論 文 題 目 Effects of serum albumin levels on antithrombin
supplementation outcomes among patients with sepsis-
associated coagulopathy: a retrospective study

審 査 委 員 (敗血症に伴う凝固障害において、血清アルブミン値がアン
チトロンビン製剤補充の効果に与える影響：後方視的研究)
主査 教授 三浦 克之

副査 教授 尾関 祐二

副査 教授 芦原 貴司

論 文 内 容 要 旨

※整理番号	452	(ふりがな) 氏 名	えびな まさとも 蛸名 正智
学位論文題目	Effects of serum albumin levels on antithrombin supplementation outcomes among patients with sepsis-associated coagulopathy: a retrospective study		
<p>【研究の目的】 敗血症に伴う凝固障害の治療薬としてアンチトロンビン製剤が使用されることがあるがその効果については一定の見解はない。これまでの研究では最長で 90 日死亡率までを評価したものがあがるが、それ以上の長期的な死亡率について評価した研究はない。また、過去の研究において血清アルブミン値と、血清アンチトロンビン値が相関することを示唆した研究がある。しかし血清アルブミン値と、アンチトロンビン投与の効果との相関を調べた研究は無い。本研究の目的は敗血症に伴う凝固障害に対するアンチトロンビン投与の効果について、長期予後および血清アルブミン値の影響について調べることである。</p> <p>【方法】 2014 年 1 月から 2016 年 12 月まで、滋賀医科大学医学部附属病院と神戸市立医療センター中央市民病院の 2 施設の ICU に入室した 18 歳以上の症例において、感染症のため ICU 入室となり、入室後 7 日以内に血小板が 10 万/μL 以下となった症例のうち、SOFA スコア 2 点以上増加している症例 (Sepsis-3 基準) を対象とした。除外基準は、血液悪性腫瘍、入院前に抗凝固薬の投与、入室 24 時間以内の死亡、ECMO 使用、肝硬変 (Child-C) とした。 診療録より後方視的にアンチトロンビン投与の有無、各種血液検査所見、28 日生存、1 年生存、生存日数、などを取得した。退院後の生存確認については電話で家族等に確認を行った。 統計学的検定については連続変数は Mann-Whitney U test、カテゴリー変数には Fisher 正確検定またはカイ 2 乗検定、生存分析には Kaplan-Meier 曲線を使用し log-rank test を行った。また血清アルブミン値 <2.5 g/dL と \geq2.5 g/dL でサブグループ解析を行った。Cox 比例ハザードモデルを用いて生存率とアンチトロンビン投与の関係について分析を行った。</p> <p>【結果】 除外基準に該当しない 214 例中 51 例がアンチトロンビン投与を受け、163 例が非投与</p>			

(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を用いて印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

別紙様式3の2（課程博士・論文博士共用）

（続紙）

であった。アンチトロンビン非投与群では投与群と比べ SOFA スコア、アルブミン値が低く、PTINR 延長がみられたが、その他の項目では有意な差は認めなかった。単変量解析の結果、アンチトロンビン投与群は非投与群と比べ、28 日死亡率は有意に低かったが、1 年死亡率では差がなかった。生存日数を 1 年後まで追跡できた割合はアンチトロンビン群が 94%、非投与群で 87%であった。Cox 比例ハザードモデルでは、アンチトロンビン投与が 28 日生存と有意に相関があったが (HR0.374, P=0.025)、1 年生存とは相関がなかった (HR0.915, P=0.752)。血清アルブミン値によるサブグループ解析においては、血清アルブミン 2.5 未満の群では、アンチトロンビン投与が 28 日生存と有意な相関があり、1 年生存とは相関が無かった。血清アルブミン 2.5g/dL 以上の群では、アンチトロンビン投与は 28 日生存、1 年生存ともに有意な相関が無かった。

【考察】

アンチトロンビン投与は 28 日生存率には相関するが、1 年生存率との相関は示さなかった。過去の研究でも短期予後は改善するというデータがあり、それらとの矛盾もない結果であった。アンチトロンビンは凝固異常など急性期の病態を改善する可能性があるが、長期の予後を改善するためにはそれだけでは不十分かもしれない。

また今回の研究で、低アルブミン血症ではアンチトロンビンの効果が出やすい可能性が示唆された。過去の研究でアンチトロンビンは、血管透過性亢進状態を改善する可能性が報告されているが、低アルブミン血症症例では血管透過性亢進がより顕著である可能性が高く、アンチトロンビンの効果が出やすい可能性がある。

本研究の強みはアンチトロンビンの長期予後を調べた、またアルブミン値との関連を調べた初の研究であることである。本研究の限界は、後方視的研究であり因果関係を論じることができないこと、施設間の治療内容の差が結果に影響を与えている可能性があること、1 年後まで追跡できていない症例があること、である。

【結論】

凝固障害を伴う敗血症症例において、アンチトロンビンは短期予後を改善する可能性があるが、長期予後は改善しない。その効果は低アルブミン血症症例で特に大きい可能性がある。ただし本研究にはいくつかの限界があり、結論づけるためにはさらなる研究が必要である。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	452	氏 名	蛸名 正智
論文審査委員			
<p>(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</p> <p>本論文は、敗血症に伴う凝固障害に対するアンチトロンビン投与の効果について、長期予後および血清アルブミンの影響について検討したものである。滋賀医科大学医学部附属病院および神戸市立医療センター中央市民病院における敗血症症例のうち、アンチトロンビンを投与した 51 例と投与しなかった 163 例を 1 年間追跡して生命予後を調査し、投与の有無、血清アルブミン値、およびその他の要因と生命予後との関連について統計解析を行ったところ、以下の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) アンチトロンビン投与群と非投与群の比較では、SOFA スコア、血清アルブミン値、PT-INR において有意差を認めた。 2) 単変量解析では、投与群は非投与群に比べ、28 日死亡率は有意に低かったが、1 年死亡率には有意差がなかった。 3) Cox 比例ハザードモデルで多変量解析をしたところ、アンチトロンビン投与による有意なリスク低下が 28 日生存では認められたが、1 年生存では認められなかった。 4) 血清アルブミン 2.5 g/dL 未満の群では、28 日生存におけるリスク低下を認めたが、血清アルブミン 2.5 g/dL 以上の群では関連を認めなかった。 <p>本論文は、凝固障害を伴う敗血症に対するアンチトロンビン投与の意義について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 600 字)</p> <p style="text-align: right;">(令和 2 年 1 月 27 日)</p>			