

氏 名 田中 智基

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士乙第 450 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 Impact of timing of polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion on outcome in patients with septic shock: a single-center observational study

(敗血症性ショック患者に対するエンドトキシン吸着療法の開始時期の影響：単施設観察研究)

審査委員 主査 教授 北川 裕利

副査 教授 田中 俊宏

副査 教授 寺田 智祐

論文内容要旨

※整理番号	454	氏名	(まふりがな) 田中智基 たなか ともき
学位論文題目	<p>“Impact of timing of polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion on outcome in patients with septic shock: a single-center observational study” (敗血症性ショック患者に対するエンドトキシン吸着療法の開始時期の影響：単施設観察研究)</p>		
<p>【背景】 敗血症、敗血症性ショックは未だ死亡率の高い疾患であり、世界中で様々な治療法の研究、開発が行われている。そのひとつとしてエンドトキシン吸着療法 (polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion: PMX-DHP) がある。エンドトキシンはグラム陰性桿菌の外膜に存在するリポポリサッカライドであるが、敗血症では細菌から排出されるリポポリサッカライドにより白血球、血管内皮、補体など様々な経路を介して臓器障害が起こる。つまりエンドトキシンを PMX-DHP で吸着除去することで敗血症を制御できるのではないかという治療法である。この治療法は 1980 年代に本学で開発され、世界中でその効果に関する大規模試験が行われたが、未だ一定の見解が得られていない。これらの試験は対象患者の感染部位や PMX-DHP の施行条件などに差があり、これらが PMX-DHP の効果に影響していると考えられている。様々な試行条件の検討が行われているが、開始時期と感染部位で分類し PMX-DHP の効果を検討した調査は未だ報告されていない。本研究は PMX-DHP の開始時期、感染部位での生存予後への影響を検証し、より効果的な PMX-DHP の試行条件を検討することを目的としている。</p> <p>【目的】 敗血症性ショックに対して PMX-DHP を試行した症例を開始時期と感染部位（腹腔内、腹腔外）に分類、比較を行い生存予後との関係を検討する。</p> <p>【方法】 2010 年 5 月より 2015 年 3 月までに滋賀医科大学医学部附属病院集中治療室入室患者のうち敗血症性ショックにて PMX-DHP を施行した症例を対象として後ろ向きに調査した。心臓血管外科症例、心肺停止蘇生後症例、PMX-DHP 開始時に昇圧剤が使用されていない症例、蘇生輸液が投与されていない症例は除外した。昇圧剤投与開始から PMX-DHP 開始までの時間（以降 PMX 開始時間）にて 4 群に分類し死亡率との関係を調査した。また感染部位として腹腔内感染症 (intra-abdominal infection:</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。

IAI)と腹腔外感染症(extra-abdominal infection :EAI)の2群に分類し、それぞれを再度PMX開始時間で2群に分類し死亡率との関係を調査した。

【結果】

研究期間中62例が敗血症性ショックに対してPMX-DHPが施行された。除外症例を除いた49例をPMX開始時間で4群に分類した(1群:6時間以内;12例、2群:6-9時間;13例、3群:9-29時間;12例、4群:29時間以降;12例)。時間は4分位に基づいて分類した。各群の90日死亡率は1群:8.3%、2群:46.1%、3群:58.3%、4群:75.0%となり、有意に早期開始の1群の死亡率が低かった($p = 0.021$)。また年齢、APACHE II score、緊急手術またはドレナージ術の有無を共変数として多変量解析を行った結果、PMX開始時間は90日死亡率への独立因子となった。(odds ratio: 1.060; 95% CI: 1.004 - 1.117; $p = 0.028$)。続いて全49例のうちIAIが29例、EAIが20例が含まれており、いずれもPMX開始時間中央値の9時間でEarly群とLate群に分類した。IAI群では90日死亡率はEarly群:13.3%、Late群:64.2%とEarly群で有意に死亡率が低かった($p = 0.003$)。EAIでは90日死亡率はEarly群:50.0%、Late群:70.0%と差を認めなかった($p = 0.564$)。全例と同様の多変量解析をIAI、EAIそれぞれ行なったが、IAIにおいてのみPMX開始時間は90日死亡率への独立因子となった(odds ratio: 1.058; 95% CI: 1.000 - 1.119; $p = 0.049$)。

【考察】

PMX-DHPは敗血症ショックを発症してから早期に施行することで予後を改善する可能性が示唆された。敗血症はエンドトキシンや他の細菌物質により好中球、単球、血管内皮細胞などが活性化され炎症のカスケードが進行し臓器障害を引き起こす。エンドトキシンはこのカスケードの根本原因のひとつであり、そのエンドトキシン除去は早期が望ましいと予想される。本研究では腹腔内感染症にはその効果が著明であったが、腹腔外感染症では予後に影響はなかった。理由のひとつとして、感染源から全身への波及経路や感染から敗血症までの時間経過があると考ええる。今回の検討でPMX-DHPは早期開始が効果的であり、感染部位に注意し適正に使用することで敗血症性ショックの予後を改善する治療法である可能性が示唆された。

【結論】

敗血症性ショックに対するPMX-DHPの効果を開始時期と感染部位(腹腔内外)で比較検討すると、腹腔内感染症に伴う敗血症性ショックに対してPMX-DHP早期開始が90日予後を改善する可能性が示唆された。PMX-DHP開始を早期にしたうえで大規模試験をすることでPMX-DHPの効果进行を明らかにできる可能性があると考ええる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	454	氏名	田中 智基
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>本研究では敗血症性ショックに対するエンドトキシン吸着療法の開始時期の基準が無いことに着目し、本学附属病院集中治療室入室した PMX-DHP を施行した 62 例を対象とし、敗血症性ショック発症から PMX-DHP の開始までの時間と感染部位（腹腔内感染症・腹腔外感染症）による生存予後を検討した観察研究である。その結果、以下の結果を得た。</p> <p>1) 敗血症ショック発症から 6 時間以内に PMX-DHP を開始した群が 6 時間より後に開始した群より 90 日死亡率が低かった。本死亡率に関する多変量解析では PMX-DHP 開始時間、APACHE II score が独立因子であった。</p> <p>2) 腹腔内および腹腔外感染症による敗血症性ショック発症から PMX-DHP 開始までの時間が 9 時間以内 (Early 群) とそれ以後 (Late 群) に分類して 90 日死亡率を比較検討した。腹腔内感染症では Early 群で 90 日死亡率が有意に低かったが腹腔外感染症では両者に差は認められなかった。本死亡率に関する多変量解析では腹腔内感染症では PMX-DHP 開始までの時間が、腹腔外感染では APACHE II score が相関した。</p> <p>本論文は敗血症性ショックに対するエンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) の使用方法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 599 字)</p> <p style="text-align: right;">(令和 2 年 1 月 29 日)</p>			