

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

末谷 敬吾

専攻分野：内科学

コース：消化器・肝臓内科

指導教授：伊東 文生

主論文の題目：

Thrombomodulin in The Management of Acute Cholangitis-induced Disseminated Intravascular Coagulation

(トロンボモジュリンによる急性胆管炎に合併した播種性血管内凝固症候群の治療)

共著者：

Chiaki Okuse, Kazunari Nakahara, Yosuke Michikawa, Yohei Noguchi, Midori Suzuki, Ryo Morita, Nozomi Sato, Masaki Kato, Fumio Itoh

緒言

近年、感染症に伴う播種性血管内凝固症候群 (Disseminated intravascular coagulation: DIC) の治療において、トロンボモジュリン (Recombinant human soluble thrombomodulin: rTM) の有用性が報告されている。しかし、感染症の原疾患を単一疾患に限定した検討は十分になされていない。感染性 DIC の病態改善においては DIC の原疾患に対する治療が重要であり、感染性 DIC の治療成績を厳密に評価するには、原疾患別に検証する必要があると考える。そこで今回われわれは、原疾患を急性胆管炎に限定し、急性胆管炎に合併した DIC において、rTM を用いた DIC 治療の有用性を検証した。

方法・対象

対象は、2010年4月から2013年9月の間に、聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科で急性胆管炎に合併したDICと診断し、rTMを用いて治療を施行した連続30症例とした（rTM群）。rTMが当院で導入される以前の2005年1月から2010年1月の間に治療を施行した36例をHistorical Control（C群）とし、rTM群と比較検討した。比較項目は、患者背景、DIC離脱率、DICスコア、Systemic Inflammatory Response Syndrome（SIRS）スコア、血液検査値、転帰とした。また、単変量および多変量解析を用いて、急性胆管炎に合併したDIC症例におけるDIC非離脱に寄与する因子の検討を行った。統計解析は、二群間比較には χ^2 乗検定、Fisherの正確検定、t検定、Mann-Whitney検定、Wilcoxon検定を用い、多変量解析には多項ロジスティック回帰分析を用いた。

なお、本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 2714号）の承認を得たものである。

結果

患者背景は、年齢、性別、原疾患、胆管炎重症度、DICスコア、胆道ドレナージ施行率でrTM群とC群に差はみられなかったが、DIC治療薬はrTM群でアンチトロンビン、C群でメシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット、ダナパロイドナトリウムの使用頻度が多かった（ $P<0.05$ ）。治療開始9日後のDIC離脱率は、rTM群が83%、C群が53%とrTM群で有意に高率であった（ $P<0.01$ ）。両群とも経時的にDICスコア、SIRSスコアの低下を認めていたが、両群間の比較では、DICスコアは治療開始7日以降、SIRSスコアは3日以降でrTM群が有意に低値であった（ $P<0.05$ ）。治療開始9日後の血液検査所見では、rTM群がPlt、FDP、PT-INR、CRP、T-Bil、C群がPlt、CRP、T.Bilにおいて治療開始前と比較して有意な改善を認めた（ $P<0.05$ ）。治療開始28日後の死亡率

は rTM 群が 13%、C 群が 28%で統計学的有意差は認めないものの C 群で高率であった ($P=0.26$)。多変量解析にて、胆道ドレナージ非施行が唯一 DIC 非離脱に寄与する因子として同定された ($P<0.01$)。また、統計学的有意差は認めないものの、悪性疾患 ($P=0.06$)、rTM 非投与 ($P=0.08$) は DIC 非離脱に寄与する傾向がみられた。

考察

rTM 投与例は非投与例と比較して良好な DIC 離脱率、DIC スコアおよび SIRS スコアの改善を認め、急性胆管炎に合併した DIC に対する rTM の有用性が示された。特に SIRS スコアは早期より改善を認め、rTM の良好な抗炎症作用が示唆された。また、血液検査所見では、rTM 非投与例では Plt、CRP、T-Bil の改善を認めたが、rTM 投与例ではそれらに加え FDP、PT-INR の改善も認め、rTM の良好な抗凝固作用が示唆された。

多変量解析を用いた DIC 非離脱因子の検討では、胆道ドレナージ術非施行が唯一の因子として同定され、DIC の原疾患である急性胆管炎に対する治療が最重要であることが示された。rTM 非投与は、DIC 非離脱に寄与する傾向がみられたものの統計学的有意差は認めず、sample size 不足の可能性もあるため今後更なる症例の蓄積による再検証が必要と思われる。悪性疾患の併存も統計学的有意差は認めないものの DIC 非離脱に寄与する傾向がみられ、感染性 DIC に加え腫瘍性 DIC も関与している可能性があり、腫瘍性 DIC に対する rTM の効果については今後の検討が必要と思われる。

結論

急性胆管炎に合併した DIC の治療においては、胆道ドレナージ術による急性胆管炎治療が最重要であるが、rTM は、早期の DIC、SIRS の改善に有用である。