

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

森田 望

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：

Efficacy of Combined Thrombomodulin and Antithrombin in Anticoagulant Therapy for Acute Cholangitis induced Disseminated Intravascular Coagulation.

(急性胆管炎に合併した播種性血管内凝固症候群に対する抗凝固療法におけるトロンボモジュリンとアンチトロンビン併用の必要性)

共著者：

Kazunari Nakahara, Ryo Morita, Keigo Suetani, Yosuke Michikawa, Junya Sato, Kensuke Tsuji, Hiroaki Ikeda, Kotaro Matsunaga, Tsunamasa Watanabe, Nobuyuki Matsumoto, Chiaki Okuse, Michihiro Suzuki, 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) に対する、recombinant human soluble thrombomodulin (rTM) を用いた抗凝固療法の有用性が報告されている。しかし、他の抗凝固療法薬との併用療法の必要性や有用性は明らかではない。そこで今回われわれは、急性胆管炎に合併した DIC に対する rTM を用いた抗凝固療法における Antithrombin (AT) 併用の必要性、有用性について検証した。

方法・対象

2010 年 4 月から 2017 年 12 月の間に、急性胆管炎に合併した DIC に対し rTM を用いて抗凝固療法を施行した 100 例のうち、DIC 診断時から rTM が投与されたものは 83 例であった。そのうち、DIC 診断から 24 時間以内の胆管ドレナージ未施行、悪性腫瘍合併、DIC 診断時の血清 AT

Ⅲ値が 70%以上の症例を除外した 56 例を検討対象とした。抗凝固療法において、AT を併用せず rTM 単独で治療を行った 16 例 (rTM 群) と AT を併用した 40 例 (rTM+AT 群) において、患者背景、DIC 離脱率、DIC スコアの推移、全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome:SIRS) スコアの推移、血液検査値の推移、有害事象、転帰について後方視的に比較検討した。

DIC の診断には DIC 急性期診断基準を用い、DIC 診断日を Day1 とした。DIC 離脱は DIC スコアが 3 点以下に改善したものと定義した。統計解析は、2 群間比較には χ^2 二乗検定、Fisher の正確検定、Welch の t 検定を用いた。

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 3929 号) の承認を得たものである。

結果

DIC 診断時の患者背景は、rTM 群と rTM+AT 群の間で、年齢、性別、胆管炎の原疾患、胆管炎重症度、DIC スコア、SIRS スコア、他の抗凝固療法薬、抗菌薬は差がなかった (Not significant:N.S)。血液検査値は、Plt、PT-INR、Fib、ATⅢ、T-bil、CRP は差がなかったが、D-dimer は rTM 群が有意に高値であった ($P=0.038$)。Day9 における DIC 離脱率は、rTM 群、rTM+AT 群でそれぞれ 100%、95.1%と差はなかった ($P=0.909$)。DIC スコアは、Day3 ($P=0.012$)、Day5 ($P<0.001$)、Day7 ($P=0.033$)、Day9 ($P=0.007$) において rTM 群が有意に低値であった。SIRS スコアは Day1 から Day9 で両群間に差はなかった (N.S)。血液検査値は、T-Bil が Day3 ($P=0.027$)、Day5 ($P=0.010$)、Day7 ($P=0.005$)、Day9 ($P=0.005$)、CRP が Day3 ($P=0.048$)、Day5 ($P=0.004$)、Day7 ($P=0.025$) で rTM 群が有意に低値であり、胆管炎を示唆するマーカーが rTM 群で有意な改善を認めていた。また、ATⅢは Day3 ($P<0.001$)、Day5 ($P<0.001$) で rTM+AT 群が有意に高値であったが、Day9 では差はなかった ($P=0.953$)。有害事象発生率は、rTM 群が 6.3%、rTM+AT 群が 10.0%で差はなかった ($p=0.941$)。在院中死亡率は、rTM 群が 0%、rTM+AT 群が 5.0%で差はなかった ($P=0.909$)。

考察

2008 年に DIC に対する新規抗凝固療法薬である rTM が登場し、近年では AT との併用療法の有用性も報告されている。DIC の治療においては、DIC の原因疾患に対する治療が重要であるが、急性胆管炎は、胆管ドレナージが著効し胆管炎とともに DIC の改善も得られることを時に

経験する。また、感染性 DIC は腫瘍性 DIC と比較すると治療成績が良好であることが報告されている。

本研究では、対象を感染性 DIC に限定するため、腫瘍性 DIC の関与の可能性がある胆管炎の原因が悪性腫瘍による胆管狭窄例は除外し、さらに胆管ドレナージ施行例に限定して rTM と AT 併用の必要性について検討を行った。その結果、DIC 離脱率は AT 併用の有無にかかわらず 95% 以上と高率で、死亡率も両群間に差はなく、AT の必要性は低いと考えられた。DIC スコアは、Day9 において rTM+AT 群よりむしろ rTM 群の方が有意に低値であり、血液検査値にて胆管炎を示唆する T-Bil と CRP が rTM 群で有意に低値であったことを鑑みると、rTM 群がより良好な胆管炎のコントロールが得られていた結果であると推測された。従って、良好な胆管ドレナージが得られれば、AT 併用の必要性はないと考えられた。

結論

良性疾患による急性胆管炎に合併した DIC の胆管ドレナージ施行例においては、rTM 単剤による抗凝固療法にて良好な DIC 改善が期待でき、必ずしも AT 併用の必要はないと考えられた。