

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

末谷 敬吾

主論文の題目

および

掲載・審査委員名

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）

掲載誌 World Journal of Gastroenterology 2015; 21: 533-540

主査 三浦 偉久男

副査 大坪 毅人

副査 信岡 祐彦

[論文の要旨・価値]

播種性血管内凝固症候群（DIC）は、種々の基礎疾患により凝固線溶系が持続的に活性化された状態である。治療には、これまで抗凝固作用を持つ薬剤が中心に用いられてきたが、最近になって炎症も DIC の病態を悪化させる原因のひとつであると認識されるようになった。近年開発された遺伝子組み換えトロンボモジュリン（rTM）（リコモジュリン）は、抗凝固作用に加え抗炎症作用も併せ持つと報告され、特に感染性 DIC における有効性を期待されている。しかし、これまで rTM の DIC に対する治療成績を単一の原因疾患で検討した報告はなかった。そこで、申請者らは対象を急性胆管炎に合併した DIC に限定し、自験例で rTM の治療効果を検討した。

対象は 2010 年 4 月から 2013 年 9 月に聖マリアンナ医科、大学消化器・肝臓内科で急性胆管炎（「Tokyo Guidelines 2013」）による DIC（日本救急医学会「急性期 DIC 診断基準」）と診断され、rTM による治療を受けた連続する 30 症例（rTM 群）である。対照には rTM が導入される以前の自験 36 症例（C 群）を用いた。申請者は両群を比較することで急性胆管炎による DIC に対する rTM の有用性を検討した。

年齢・性などの患者背景には両群に差がなかった。併用薬は、rTM 群ではアンチトロンビン、C 群では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が多かった（ $P<0.05$ ）。治療開始 9 日後の DIC 離脱率は、rTM 群が C 群より高率であった（rTM：83%、C 群：53%）（ $P=0.041$ ）。DIC スコアは両群とも治療後に低下したが、治療開始 7 日以降には rTM 群が C 群より低値となった（ $P=0.018$ ）。全身性炎症反応症候群（Inflammatory Response Syndrome: SIRs）スコアは、治療開始 3 日以降に rTM 群が C 群に比べ低値となった（ $P=0.027$ ）。血液検査は、治療開始 9 日後に両群で血小板数・CRP・T.Bil が改善し、rTM 群ではさらに FDP・PT-INR も改善した（ $P<0.05$ ）。治療開始 28 日後の死亡率は、C 群が 28%であったのに対し、rTM 群は 13%と低値であった（ $P=0.260$ ）。しかし、多変量解析では、DIC 非離脱に寄与する因子は、rTM 非投与ではなく（ $P=0.08$ ）、胆管ドレナージ非施行のみであった（ $P=0.003$ ）。

以上より、rTM は、十分な抗凝固作用を持つだけでなく、優れた抗炎症作用も持っており、急性胆管炎による DIC の治療に有用であると結論した。

本論文は、始めて急性胆管炎という単一の疾患による DIC で rTM の有効性を示しただけでなく、それが抗凝固作用だけでなく抗炎症作用によることを明確にした点で臨床的に高い意義を持つ。

[審査概要]

学位審査は、主査と副査に伊東文生指導教授の出席の下で行われた。申請者は PowerPoint を使い 15 分間発表した。スライドはわかりやすく、発表は明快であった。その後 30 分間の質疑応答が行われ、申請者はいずれの質問にも明快に答えることができた。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

申請者は、多数の自験例を整理してまとめ、そこから論理的に思考を組み立てて結論を導くことができた。今回の研究で不十分な点を十分に認識し、残る問題点を今後解明したいと考えおり、さらなる研究に対する意欲が感じられた。急性胆管炎だけでなく、DIC を中心とする凝固・線溶に関する専門的知識も持っていた。文献中の代表的論文を和訳してもらい、十分な英語力を持つことを確認することができた。審査中は礼儀正しく、対応は丁寧であり、申請者は学位授与にふさわしいと判断された。