

氏名	奥田篤
(ふりがな)	(おくだ あつし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 号
学位審査年月日	平成31年1月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Clinical Impact of Recombinant Soluble Thrombomodulin for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Severe Acute Cholangitis (重症急性胆管炎に伴うDICに対するヒト遺伝子組 み換えトロンボモデュリンアルファ製剤の有用性の 検討)
論文審査委員	(主) 教授 高須 朗 教授 田中 慶太郎 教授 高井 真司

### 学位論文内容の要旨

#### 《背景及び目的》

急性胆管炎は重症化することで、胆管内圧が上昇し細胆管の破綻が生じ、胆汁中の細菌やエンドトキシンが血中へ移行して敗血症へ進展する。エンドトキシンが単球に作用すると組織因子や各種のサイトカインが産生され、これらが血管内皮や好中球に作用することで血管内皮傷害が生じ、血管内皮に存在するトロンボモデュリンが抑制される。引き続いて凝固系の亢進、線溶系の抑制、抗血栓性の低下などが起こり、播種性血管内血液凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : 以下 DIC) が発症する。急性胆管炎がDICに至る場合、死亡率は、2.7%から10%と報告されており、迅速な対応が求められる。

急性胆管炎の治療としては抗菌薬を含む全身管理に加え、緊急胆道ドレナージ術を行うことが重要とされている。患者背景の多様化により、DIC 合併重症急性胆管炎は、胆道ドレナージのみでは治療困難な場合が存在する。近年、ヒト遺伝子組み換えトロンボモデュリンアルファ製剤（recombinant human soluble thrombomodulin：以下 rTM）が、DIC 治療の新たな薬として本邦で上市された。rTM はトロンビンと結合し、さらにその複合体はプロテイン C を活性化させ、それぞれで第 Va 及び第 VIIIa の凝固因子を不活化することでトロンビン及びフィブリン生成を阻害する作用を持ち、これが DIC 治療へとつながる。DIC に対する rTM の有用性は多数報告されているが、重症急性胆管炎に起因する DIC に対する有用性については明らかにはなっていない。そこで本研究では、重症急性胆管炎に起因する DIC 患者における rTM の臨床的有用性を評価することを目的とした。

#### 《対象及び方法》

2008 年 5 月から 2016 年 5 月までの期間に DIC を合併した重症急性胆管炎 71 例を対象とした。全例に緊急内視鏡的胆道ドレナージを行った後に、rTM 投与群と rTM 非投与群に分けて、DIC 離脱率（主要評価項目）、28 日目での生存率（副次的評価項目）などを後方視的に比較検討した。DIC の診断は、日本救急医学会が作成した急性期 DIC 診断基準に沿ったスコアリングで行い、重症急性胆管炎の診断は、急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 を用いた。DIC の治療は、rTM 投与群と rTM 非投与群ともにガベキサート・メシル酸塩を併用した。rTM の投与期間は、1) DIC スコアが 3 点以下になるまで、2) 最大 7 日間として、DIC の診断日からその離脱日までで算定した。

#### 《結果》

rTM 群は 35 例、rTM 非投与群は 36 例で、年齢、性別、胆管炎の原疾患の良悪性疾患の割合、および心疾患・腎疾患・糖尿病などの基礎疾患の有無については、両群間に有意差は認めなかった。DIC スコアと DIC スコアの主要項目である FDP、PLT、PT-INR の各々の中央値、また、AST、ALT、総ビリルビン値などの肝胆道系酵素値、そして炎症反

応の評価として、白血球数、CRP のいずれの項目でも両群間に有意差は見られなかった。DIC 離脱率は、投与 7 日目で、rTM 投与群は 82.9%、rTM 非投与群は 55.6%と、rTM 投与群で有意に高値であった (P=0.0012)。PT-INR は投与 3 日目で改善傾向であったが、7 日目では有意差はなく、FDP 値でも両群間に有意差は見られなかった。血小板数は、投与 7 日目に rTM 投与群において有意に上昇していた (P=0.03)。28 日目での生存率は rTM 投与群は 91.4%、rTM 非投与群は 69.4%であり、Kaplan-Meier 法では rTM 群で有意に良好であった (P=0.029)。生存率を増悪させる因子として、単変量解析では、rTM 非投与、SIRS の状態に陥っていること、CRP>10mg/dL が抽出され、多変量解析では、rTM 非投与、CRP>10mg/dL が抽出された。なお、rTM 投与に伴う偶発症は異常出血を含めて認めなかった。

#### 《考察》

炎症所見、肝胆道系酵素値は両群間に有意差なく低下していたため、両群ともに内視鏡的胆道ドレナージ効果が得られていたと考えられる。28 日目の生存率が rTM 投与群で、rTM 非投与群よりも有意に上昇したのは、内視鏡的胆道ドレナージ後の DIC からの離脱に rTM が関与し、DIC スコアの主要項目である血小板数の改善が寄与していることが示唆された。rTM 投与により凝固線溶系が改善し、血小板の消耗性減少も軽減されることで血小板数が改善、増加したと推測される。日本救急医学会 DIC 特別委員会の報告では血小板減少率が 50%以上の症例の死亡率は 32.8%であり、山川らは rTM 投与 7 日目の血小板改善率が rTM 投与群で有意に高く、入院死亡率を減少させると報告している。これらと同様に、本研究でも血小板数の改善傾向に伴い、DIC スコアの改善が見られ、DIC 離脱率の上昇、そして生存率向上に繋がったと考えられる。

#### 《結論》

重症急性胆管炎に起因する敗血症誘発性の DIC に対する rTM 投与は、安全に投与可能で、早期の DIC 離脱、および生存率向上に寄与する可能性がある。

## 論文審査結果の要旨

重症急性胆管炎は、迅速な対応がなされないと、容易に播種性血管内血液凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) に至る重篤な病態である。治療には抗菌薬を含む全身管理に加え、胆道ドレナージ術を速やかに行うことが重要とされている。患者背景の多様化により、DIC 合併重症急性胆管炎は、胆道ドレナージ術のみでは治療困難な場合が存在する。近年、ヒト遺伝子組み換えトロンボモデュリンアルファ製剤 (recombinant human soluble thrombomodulin : 以下 rTM) が DIC 治療の新たな薬として本邦で上市された。DIC に対する rTM の有用性は多数報告されているが、重症急性胆管炎に起因する DIC に対する rTM の有用性は明らかになってはいない。そこで、申請者らは重症急性胆管炎に起因する DIC 患者における rTM の臨床的有用性を評価することを目的とした。2008 年 5 月から 2016 年 5 月までの期間に DIC を合併した重症急性胆管炎 71 例を対象とした。全例に緊急内視鏡的胆道ドレナージを行った後に、rTM 投与群と rTM 非投与群に分類して DIC 離脱率 (主要評価項目)、28 日目での生存率 (副次的評価項目) などを後方視的に比較検討した。rTM 群は 35 例、rTM 非投与群は 36 例であった。DIC 離脱率は、7 日目の rTM 投与群で有意に高値であり、28 日目での生存率は Kaplan-Meier 法にて rTM 群で有意に改善した。生存率を増悪させる因子として、単変量解析では、rTM 非投与、SIRS の状態に陥っていること、CRP > 10mg/dL が抽出され、多変量解析では、rTM 非投与、CRP > 10mg/dL が抽出された。なお、rTM 投与に伴う出血を含む偶発症は認めなかった。本研究は、重症急性胆管炎に起因する DIC に対して rTM が安全に投与可能で、早期の DIC 離脱率および生存率を向上させる可能性を示唆しており、今後の DIC 合併重症胆管炎治療に大きく寄与するものである。

以上より、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Gut and Liver 12(4): 471-477, 2018