

氏 名	方 山 真 朱
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 563 号
学位授与年月日	平成 31 年 3 月 20 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	敗血症性急性腎傷害における血管内皮機能の関連性：soluble thrombomodulin の役割
論文審査委員	(委員長) 教授 讃 井 将 満 (委 員) 教授 大 森 司 教授 森 下 義 幸

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

敗血症は感染により臓器障害を生じる病態を呈する。その中でも急性腎傷害(Acute kidney injury: AKI)は敗血症の早期に出現し、死亡率が 30-50%にまで至る臓器障害である。そのため、AKI をより早期に予知ならびに同定し治療することが、敗血症診療では重要である。敗血症による AKI を早期に把握するためには、その病態を理解する必要があるが、近年、血管内皮機能の障害が AKI に関連すると提唱されている。

血管内皮機能は敗血症において凝固活性系や免疫応答に重要な役割を担っている。血管内皮傷害が生じると、多臓器不全や播種性血管内凝固症候群と関連し、死亡率が高くなると報告されている。そのため、血管内皮傷害を早期に検出できれば、敗血症による臓器障害を予知し、重篤化する前に治療できる可能性がある。しかし敗血症による AKI において、どの血管内皮傷害のバイオマーカーが予測因子として有用か、未だ報告が少ない。

今回、当院で測定した 4 種類の血管内皮傷害のバイオマーカーと 9 種類の凝固能検査が敗血症による AKI に与える影響を検証し、それぞれのバイオマーカーが炎症反応や凝固障害、臓器障害の発生よりも強い関連性を有するか研究を行なった。

### 2 研究方法

2011 年 6 月から 2016 年 12 月まで、当院集中治療部に敗血症のため入室した 20 歳以上の患者を後ろ向きに観察した。そのうち、血管内皮傷害のバイオマーカーであるトロンボモジュリン(soluble thrombomodulin; sTM)、E-セレクトイン、Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)、プロテイン C のいずれかが測定された患者を対象とした。慢性腎不全で透析が導入されている患者、ICU 入室時に血液検査が行われていない患者、体重が測定されていない患者、時間尿量が記載されていない患者を除外した。ワーファリンが内服されている患者は PT を除外した。AKI の定義として、KDIGO(Kidney Disease Improving global outcome)分類を用いた。多変量分析として 2 つのモデルを用いて解析した。(モデル 1: 血管内皮傷害のバイオマーカー + 凝固能検査 + 炎症パラメーター [白血球 + CRP]、モデル 2: 血管内皮傷害のバイオマーカー + 凝固能検査 + 炎症パラメーター [白血球 + CRP] + 各臓器障害のパラメーター + 年齢 + 高血圧の有無) それぞれ

のモデルにおいてステップワイズ法を用いて独立した因子を検証した。AUROC(area under the receiver operating characteristic curve)を用いて、凝固能検査ならびに血管内皮傷害のバイオマーカーの AKI に対する予測精度を検証した。なお、本研究は当院の倫理委員会で承認済みである。(A11-83)

### 3 研究成果

対象者は 514 人で、AKI 群が 351 人、非 AKI 群が 163 人であった。AKI 群では APACHE II が高く、慢性腎障害が有意に多かった。28 日死亡率ならびに 90 日死亡率は AKI 群で有意に高かった。(15.6% vs. 3.1%,  $P < 0.0001$ 、24.5% vs. 8.4%,  $P < 0.0001$ )

全ての血管内皮傷害のバイオマーカーは AKI 群で有意に異常値を示した。(プロテイン C 45.9% vs 58.7%,  $P < 0.0001$ ; sTM 23.6 U/mL vs 15.6 U/mL,  $P < 0.0001$ ; E-セレクトイン 65.5 ng/mL vs. 46.2 ng/mL,  $P = 0.00497$ ; PAI-1 180.4 ng/mL vs. 75.3 ng/mL,  $P < 0.0001$ ) 凝固能異常は 6 つの項目(血小板、FDP、PT、 $\alpha 2$ -PI、ATIII、プラスミノゲン)で有意差を認めた。AUROC は sTM で最も高く 0.758 であった。多変量解析では、いずれのモデルにおいても sTM のみが独立した因子であった。そのオッズ比は 1.10 ( $P = 0.001$ )、1.07 ( $P = 0.004$ )であった。

### 4 考察

本研究では凝固因子と血管内皮機能がお互いに関連するため、多変量解析のモデルを作成することで独立した因子を検証した。結果、敗血症における AKI では、血管内皮傷害や凝固能異常が有意に生じていたが、多変量解析では sTM のみが独立した予測因子であった。このことから sTM は凝固障害や炎症反応ならびに臓器障害に関わらず、AKI を予測する独立した因子であることが証明された。敗血症による AKI では血管内皮傷害が凝固能異常や炎症反応、臓器障害よりも早期に発現する可能性が示唆された。

sTM は血管内皮細胞の表面に発現し、トロンビンレセプターとしての機能を有する。血管内皮細胞が傷害されることで、血中に sTM が放出される。sTM の血中濃度は DIC や多臓器不全、死亡率と関連すると報告されている。今までに 3 つの研究で AKI との関連性が研究されている。重症患者では sTM とプロテイン C が AKI の予測因子であり、急性心筋梗塞では sTM と Angiopoietin-2 が予測因子であった。また、sTM が AKI 後の腎機能改善を示唆する所見とされている。しかし、いずれの研究も敗血症を対象とした研究ではない。

前述した先行研究では、重症患者における sTM とプロテイン C が AKI を予知する因子であったと報告しているが、本研究ではプロテイン C は多変量解析で検出されなかった。プロテイン C は凝固障害と密接に関連しているため、凝固障害を併発する敗血症の場合、その活性値が低下することが予想されるが、先行研究では凝固障害を加味して解析をしていないため、研究対象群における凝固障害との関連性が不明である。

sTM や E-セレクトイン、intracellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 が敗血症による AKI で上昇したとする研究もあるが、これらも凝固障害を加味して解析が行われていない。本研究では、E-セレクトインは単変量解析では有意に上昇していたが、多変量解析では独立した因子ではなかった。

sTM の代謝経路が腎排泄のため、腎障害を呈している患者では高値になる、と報告されている。

一方、敗血症による多臓器不全ではクレアチニンクリアランスと sTM に関連性がないとの報告もある。本研究の約 45% でベースラインの腎機能が不明であるものの、本研究では慢性腎障害の有無を問わず、AKI の場合 sTM が有意に上昇していた。本研究では sTM の排泄量を観察してはいないものの、sTM が AKI の評価として有用であると示唆された。

本研究の問題点として、単一施設の前向き研究であること、血管内皮傷害のバイオマーカーとして 4 項目のみ計測していること、いくつかのバイオマーカーが欠損していたこと、AKI を予知できる他のバイオマーカー (NGAL や KIM-1 など) と比較をしていないこと、対象患者の AKI 発症時期が不明であること、が挙げられる。しかし、本研究では敗血症における AKI で sTM をはじめとする血管内皮傷害のバイオマーカーを詳細な凝固能機能と共に解析した点で初めての研究である。

## 5 結論

敗血症による AKI では sTM が独立した予測因子であり、炎症反応、凝固活性、臓器障害よりも強い関連性があることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、集中治療室に入室した敗血症患者を対象に、入室時に測定したのべ 13 個の血管内皮傷害あるいは凝固関連のバイオマーカーと、入室 48 時間以内の急性腎傷害との関連を後ろ向きに検証した論文である。結果として、多変量解析で急性腎傷害と関連を認めたのは、血管内皮傷害バイオマーカーである可溶性トロンボモジュリン (sTM) のみで、13 個のうち sTM の受信者操作特性曲線下面積が最大であった。この結果から、sTM が敗血症性急性腎傷害を早期に予測するバイオマーカーである可能性が示唆された。本研究では、血管内皮傷害のバイオマーカーを凝固関連バイオマーカーと共に解析した点で意義が深い。本研究は、学位論文を著すにあたり十分な研究の内的・外的妥当性を備え、将来の研究への連続性を示唆する優れたものである。

## 最終試験の結果の要旨

最終審査会では、論文の内容について明快にプレゼンテーションがなされ、審査委員からの研究のリミテーションに関する指摘、考えうる対応に関して、適切に回答していた。また、本研究に続く将来の研究の方向性を示すばかりでなく、すでに着手し予備データも提示していた。

審査委員からの修正の要求は、いずれも軽微な記載内容の修正であり、適切に回答していた。

以上の観点から、本論文は学位論文として相応しく、申請者は学位に値する学識が備わっていると審査委員全員が判断し、最終試験に合格とした。