

氏名	飯塚 悠祐
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 793 号
学位授与年月日	令和 2 年 8 月 13 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	免疫グロブリン製剤投与が敗血症患者の予後に与える影響に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 間 藤 卓 (委員) 教授 畠 山 修 司 准教授 小 山 寛 介

論文内容の要旨

1 研究目的

敗血症は、未だに死亡率の高い疾患であり、治療は感染源のコントロール、適切な抗菌薬治療、支持療法が中心であるが、様々な補助療法が検討されてきた。免疫グロブリン製剤の経静脈投与（以下 IVIgG と略）も補助療法の一つである。本邦においては 1 日 5 g 計 3 日間を基本とし、広く敗血症患者に投与されてきたが、敗血症患者の死亡率等、重要な転帰に与える影響について、質の高い研究はなされていない。今回、IVIgG が敗血症患者の死亡に与える影響を検証するため、敗血症患者の大規模コホート研究のデータベースを用いて解析を行った。

2 研究方法

本研究は、「敗血症性 DIC（播種性血管内凝固症候群）に対する治療効果に関する多施設共同後ろ向き観察研究（Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation study）（UMIN 試験 ID:UMIN000012543）」（以下 JSEPTIC DIC 研究と略す。）のデータベースを使用した。JSEPTIC DIC 研究は、本邦の 40 施設、計 42 の集中治療室（以下 ICU と略す。）が参加した、敗血症の大規模コホート研究である。JSEPTIC DIC 研究では、各施設において 2011 年 1 月から 2013 年 12 月までの 3 年間における敗血症で ICU に入室した患者のデータを調査した。収集に際しては、16 歳未満の患者および、集中治療室入室後に敗血症を発症した患者は除いた。解析には、傾向スコアマッチングを用いて、IVIgG が、主要評価項目である ICU 死亡率、院内死亡率に与える影響を推定した。

3 研究成果

本データベースに登録されている 3195 人のうち、ICU 入室 1 日目のデータが欠損していない 3118 人のデータを用いて解析を行った。IVIgG は 960 人（全体の 30.8%）に投与され、より重症な患者（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコア 24.2 ± 8.8 vs 22.6 ± 8.7 , P 値 < 0.001 ）において IVIgG の投与が多かった。ICU 死亡率は IVIgG 群で有意に高値（22.8% vs 17.4%, P 値 < 0.001 ）であり、また院内死亡率は IVIgG 群でより高値であ

ったが、統計学的には有意でなかった (34.4% vs 31.0%, P 値=0.066)。傾向スコアマッチングを行い、653 のペアを得て、両群を比較したところ、ICU 死亡率 (21.0% vs 18.1%, P 値=0.185)、院内死亡率 (32.9% vs 28.6%, P 値=0.093) と IVIgG 群でいずれも高値であったが、統計学的に有意差を認めなかった。また傾向スコア算出に使用しなかった他の補助療法の影響を考慮するため、一般化推定方程式 (generalized estimating equations) による回帰分析を用いてさらに背景を調整した。この調整モデルにおいても、IVIgG は ICU 死亡率の減少 (オッズ比 0.883, 95% 信頼区間 0.655-1.192, P 値=0.417)、及び院内死亡率の減少 (オッズ比 0.957, 95% 信頼区間 0.724-1.265, P 値=0.758) に関連していなかった。

4 考察

本研究は、IVIgG が敗血症及び敗血症性ショック患者の重要な転帰に与える影響について、詳細な臨床データを用いて検証した本邦初の大規模コホート研究である。傾向スコアマッチングを用いた解析の結果、IVIgG は ICU 死亡率及び院内死亡率の低下に関連していなかった。

本研究において、敗血症患者の死亡率減少における IVIgG の有用性を示すことができなかったが、その理由については、以下のような原因が考えられる。

第一に、IVIgG は、理論上、敗血症の治療に有用であると考えられるが、死亡率の改善効果までは有していない可能性がある。IVIgG は貪食細胞による貪食作用の増強 (オプソニン効果) 等、理論上は敗血症の治療に有用であると考えられるが、今までに本邦ならびに海外で実施されたランダム化試験のメタ解析において、質の高い研究を統合すると、死亡率改善に寄与しないとされており、敗血症治療における IVIgG の使用を強く推奨するエビデンスは得られていない。第二に、本研究における IVIgG の投与量が不十分である可能性がある。本研究における IVIgG の投与量は計 15g であり、患者の体重の中央値は約 55kg 前後であることから、約 0.3g/kg が投与されているにすぎないが、これば海外のランダム化試験の中では最低量である。IVIgG に関しては投与量が 1 g/kg を超えた方が死亡率減少により寄与する可能性が示唆されており、本研究において IVIgG による敗血症の死亡率改善の効果を得るには、投与量が少なすぎた可能性がある。

また本研究の解析には、IVIgG の正確な投与タイミング、投与量、投与期間が不明であること、後ろ向き観察研究の性質上調整できていない因子が存在する可能性等、limitation があり、解析結果に影響を与えている可能性は否定できない。

5 結論

本邦における敗血症患者における多施設共同大規模コホート研究において、IVIgG の投与 (約 0.3g/kg) は ICU 死亡率、院内死亡率の低下と関連がなかった。本研究や、他の研究結果を考慮すると、本邦における低用量 IVIgG の投与を推奨するための根拠は得られなかった。

論文審査の結果の要旨

敗血症に対する免疫グロブリン製剤の投与(IVIgG)は、広く行われてきたにも関わらず、その是非については、免疫グロブリン製剤が市販されて以来の長年の懸案であったと言っても過言では無い。本論文は、その投与の是非について、結論とまでは言えないが、その議論に一区切りをつけるものとして価値が高い。

そのもっとも大きな要因は、筆者自ら調査のテンプレート造りに参加し、詳細な臨床データを含めた敗血症患者の大規模コホート研究のデータベースを用いて解析を行っていることである。本データベースに登録されている患者数は 3195 人を数え、これは本邦初であるばかりでなく、世界的にみても十分な価値を持つものであるとともに、現在においてももっとも大規模な調査の一つであり信頼性も高い。このデータベースを元に、適切な統計処理を行い筆者は結果を得ている。

結論として本研究において、敗血症患者の死亡率(ICU 死亡率、院内死亡率とも)の減少における IVIgG の有用性を示すことができなかったが、これは本研究の価値を減じるものではなく、むしろ免疫グロブリン製剤の効果の限界を示すものとして評価されると考えられる。

本論文では、有効性を示すことができなかった理由についても丁寧に議論されているので、IVIgG の是非について興味のある本邦の研究者においても、すでに publish されている論文だけでなくこの学位論文が大いに参考になると思われる。よって今後、同様の治療を行おうとする医師にとって標準的な治療指針となりうるすぐれた内容を備えているばかりでなく、今後、類似の処置内容を比較検討する際の基準点となりうる資質を備えている。

以上のことから、一度の改訂を経た本論文は、学位論文として相応しい質・量、内容・水準を備えていると、審査員全一致で判断されるにいった。

試問の結果の要旨

発表者によって、論文の概要と、それに基づいた詳細なプレゼンテーションが行われた。プレゼンテーション内容は、平易で明確、内容的にも必要十分なものであった。

審査員からは、プレゼンテーションの巧拙、不明点などに関するものはなく、スムーズに論文の内容に対する質疑ができた。

質疑は、本研究に於けるリミテーションに集中した。

要点としては、発表者が、コホート調査の質問内容自体を作成している立場であるため、率直な議論がなされ、質問内容がレトロスペクティブに考えると考慮の余地があるという点で、発表者

と審査員の意見が一致した。

それを含めて論文内容に関する踏み込んだ質疑がなされ、発表者はそれに対して適切なコメントを寄せていた。

それを踏まえて、考察に於けるリミテーションについての詳細な記述の必要性などが指摘なされ、改訂に於いてそれが適切に反映された。

以上、試問においては、自らの調査立案から参加した立場と、詳細な検討を踏まえた集成として論文を執筆しており、十分な知識と経験が端々に伺われ、質問に対する態度も真摯かつ謙虚なものであった。 よって審査員全員一致で合格と判定された。