

氏名・(本籍)	佐藤 佳澄 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1065 号
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Continuous plasma exchange with dialysis for thrombotic microangiopathy in intensive care unit: Retrospective observational study (集中治療室における血栓性微小血管障害症に対する Continuous plasma exchange with dialysis 療法：後向き観察研究)
論文審査委員	(主査) 高橋 直人 教授 (副査) 寺田 幸弘 教授 新山 幸俊 教授

学位論文内容要旨

論文題目

Continuous plasma exchange with dialysis for thrombotic microangiopathy in intensive care unit: Retrospective observational study
(集中治療室における血栓性微小血管障害症に対するContinuous plasma exchange with dialysis 療法：後向き観察研究)

申請者氏名 佐藤 佳澄

研究目的

Continuous plasma exchange with dialysis (cPED) は、新しい血液浄化療法の方法である。cPED では、選択的血漿交換膜の中空糸外側に透析液を流すことで、血漿交換と血液透析を同時に施行することが可能である。cPED に使用されている選択的血漿交換膜の孔サイズは通常血漿交換膜と比較し小さいことが特徴であり、必須物質を効果的に保持することが可能である。また、従来の血漿交換では大量の新線凍結血漿 (FFP) を注入するためクエン酸反応のコントロールが困難であった。cPED では血漿交換のペースが緩徐な上に、同時に血液透析を行うため、原理的に血清クエン酸濃度を効果的に制御することが可能である。したがって、cPED は従来の血漿交換と比較して安全性が優れている可能性がある。さらに、cPED は選択的血漿交換と血液透析を組み合わせたものであり、多臓器不全の患者に強力な支持療法を提供することができ重症患者に適している。

血栓性微小血管障害症 (TMA) は、溶血性貧血、血小板減少症、血栓性臓器障害を特徴とする疾患群である。血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) が代表例であるが、全身疾患や薬剤の合併症としても発症する。TTP に対する血漿交換の有効性は確立され、抗H 因子抗体陽性補体関連TMA およびチクロピジン関連TMA に対する血漿交換も推奨されている。しかし他のTMAについては、利用可能な文献の大半はケースシリーズなどで、無作為化対照試験は不足し結論が出ていないのが実情である。TMA の治療法がすべて確立されているわけではない上に、TMA の確定診断を下すまでには数日以上時間がかかる。よって実際にTMA を認知した場合には、診断と並行して血漿交換などの治療を開始することが多い。本研究では、TMAが疑われ集中治療室で治療を受けた患者のcPED適応の臨床経過を詳述し、データの変化を分析してcPED の影響を検討した。

研究方法

本研究は後向き観察研究である。参加者は主治医により重度のTMA と診断され、ICU での治療が必要となった症例である。

cPED は1 回につき48 時間行い、選択的膜血漿分離装置としてEvacure Plus EC-2A を使用した。

補充液としてFFP 2400 mL/日を用いた。

治療効果の代用指標として、TMA および腎障害を評価する代表的な臨床検査データである血小板数、血清乳酸脱水素酵素 (LDH) 値、血清クレアチニン値を選択した。有害事象の代替指標として、血清総蛋白、血清アルブミン、血清フィブリノゲン、血清カルシウムの各値を選択した。

cPED の前後の各検査所見に差があるかどうかを評価した。

研究成績

cPED を受けた患者のデータベースから、3 名のTMA 患者を特定した。比較的若い患者群で、APACHEII スコアが9~21 と比較的高く、2000~38000/ μ L と重度の血小板減少が見られた。すべての患者に発熱があり、末梢血の塗抹標本には破碎赤血球が認められた。一部の患者では溶血や腎機能障害を認めた。全員が特記すべき有害事象を起こすことなく、ICU を生存退室した。

3 人の患者の13 回のcPED セッションを解析したところ、血小板数数はcPED 投与前後で比較して有意に増加した。LDH およびクレアチニンは減少傾向を示したが、その差は有意ではなかった。有害事象の評価において、血清総蛋白、アルブミン、フィブリノゲン、カルシウムのいずれも、有意な減少を示さなかった。

結論

TMA 患者における定量的評価では、cPED の治療効果や、必須生体物質の漏出が起こりにくい可能性やクエン酸反応が起こりづらい可能性が示唆された。質の高い研究が必要であるため、cPED の治療効果と有害事象を評価するための前向き試験が必要である。

学位（博士-甲）論文審査結果の要旨

主 査：高橋 直人

申請者：佐藤 佳澄

論文題名：Continuous plasma exchange with dialysis for thrombotic microangiopathy in intensive care unit: Retrospective observational study

（集中治療室における血栓性微小血管障害症に対する Continuous plasma exchange with dialysis 療法：後向き観察研究）

要旨

著者は Continuous plasma exchange with dialysis (cPED) を血栓性微小血管障害症 (TMA) の疑いのため集中治療室で治療を受けた 3 名の患者に適応した。cPED は選択的血漿交換と血液透析を同時に施行する技術的工夫である。原理的には多臓器不全への持続的なサポート、血漿交換の有害事象の緩和などが期待されている。本研究は 3 名の患者の臨床経過を詳述し、データの変化を分析して cPED の影響を検討した後向き観察研究である。血小板減少 (2000~38000/ μ L) を伴う重症患者群であったが、全員が特記すべき有害事象を起こすことなく ICU を生存退室した。13 回の cPED セッションを解析したところ、治療効果を示すパラメータである血小板数は cPED 投与前後で比較して有意に増加した。有害事象を示すパラメータである血清総蛋白、アルブミン、フィブリノゲン、カルシウムのいずれも、有意な減少を示さず、cPED の安全性を支持する所見であった。よって定量的評価では、cPED の治療効果の可能性や、必須生体物質の漏出が起こりにくい可能性、クエン酸反応が起こりづらい可能性が示唆された。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

本研究は TMA に cPED を適応した初めての報告である。従来の cPED に関する研究は肝不全に関するものが主体であったが、TMA に応用したことは新規性がある。TMA (特に血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、抗 H 因子抗体陽性補体関連 TMA およびチクロピジン関連 TMA) に対して血漿交換を施行することは一般的である

が、多臓器不全を伴った TMA の解決策として血漿交換と同時に持続的な多臓器サポートが可能な cPED を導入することは新しい試みである。

2) 重要性

TMA の特定の病型に対する血漿交換療法は推奨度が高く、救命に不可欠な標準的治療である。cPED は、従来の血漿交換療法に加え、腎機能障害のサポートが可能であるほか、フィブリノゲンやアルブミンの喪失の緩和、クエン酸反応や不均衡症候群といった有害事象の減少につながることを示唆されている。よって、治療効果と有害事象緩和の観点から、TMA に対する cPED の有用性と安全性が示された本研究は臨床上極めて重要性が高いと評価できる。

3) 研究方法の正確性

本研究は単施設による後向き観察研究であるが、正確な臨床情報に基づく詳細な検討が行われている研究である。その内容、結果は適切にわかりやすく示されている。以上から本研究の実験方法は正確で適切であると言える。更なる質の高い今後の前向き試験施行のためのデータとなり得る正確性が評価できる。

4) 表現の明瞭さ

cPED のメカニズムと開発までの背景、TMA の病態と TMA に対する血漿交換療法の有用性と問題点、集中治療室で治療された TMA 疑い患者を対象として cPED を適応する研究目的、治療効果と有害事象を検討するため手法、検査データ解析結果、cPED の有用性を示す根拠となるデータ (治療効果パラメータの有意な改善を示唆、有害事象パラメータの有意な変化なし) が観察されたことについて統計的に解析し明瞭に記載している。

以上より本論文は学位を授与するに十分値する研究と判断された。