氏　　名	長谷川　大　祐
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	甲 第 1253 号
学位授与の日付	2021年3月14日
学 位 論 文 題 名	Differential effect of lactate in predicting mortality in septic patients with or without disseminated intravascular coagulation: a multicenter, retrospective, observational study 「敗血症患者における入室時乳酸値の予後予測能はDICの有無に影響を受ける：多施設後ろ向き観察研究」 Journal of Intensive Care. 2019;7:2
指 導 教 授	西　田　　修
論 文 審 査 委 員	主査　教授　長　崎　　弘
	副査　教授　岩　田　充　永
	教授　星　川　　康

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言/目的】

最新の敗血症の診断基準(sepsis-3)において、敗血症は臓器障害のスコアであるSOFAスコアの２点以上の上昇と定義されている。これは敗血症が感染によって引き起こされる自己の過剰な免疫による臓器障害であると言う疾患概念が根付いたことによる。しかし、敗血症患者の臓器障害の病態生理学的メカニズムは完全には解明されていない。特に、日本では、敗血症における臓器障害の原因の１つに、播種性血管内凝固症候群(DIC)による凝固障害が関与していると提唱されて久しい。しかし、欧米ではDICにより敗血症の臓器障害が起こると言う概念は普及していない。一方で、乳酸値は敗血症の重症度の指標と考えられ、sepsis-3の敗血症性ショックの診断基準に採用されている。しかし、乳酸値は脱水など敗血症以外の様々な原因で上昇する可能性があり、一般的に単独の予後予測能は高くないと言われている。我々は、予後不良患者における乳酸値の上昇の根底に、敗血症性凝固障害で生じる微小血栓による組織への血流の減少とその後の臓器障害があると考えている。したがって、乳酸値上昇が凝固障害の存在下で生じた場合に、その後の臓器障害と予後不良を反映している可能性があると考え、凝固障害の有無により乳酸値の予後予測能が異なるという仮説を立てた。 そこで、本研究では、敗血症患者においてDICの有無により入室時乳酸値が持つ90日死亡の予測能が異なるという仮説を立て、臨床データで検証した。

【方法/対象】

2013年から2017年の期間に、当院ICUと公立西知多総合病院のICUに入室し、sepsis-3の診断基準で敗血症と診断された患者を対象とし多施設後ろ向き観察研究を行った。乳酸値が４mmol/L以上を高乳酸血症と定義し、急性期DICスコアを用いて４点以上をDICと診断した。入室時高乳酸血症とDICの有無の間の交互作用を調べるために90日死亡予測のロジスティック回帰分析を行った。次に、敗血症患者をDIC群と非DIC群に分けて入室時乳酸値の90日死亡の予測能のロジスティック回帰分析を行った。

【結果】

ICUに入室した敗血症患者415人において、90日死亡予測におけるDICと高乳酸血症との間に統計学的有意な交互作用を認めた(p値 = 0.04)。DICの有無による層別解析において、高乳酸血症がDIC群においては90日死亡と有意な関連がある一方で(オッズ比 = 2.31、p値 = 0.039)、高乳酸血症が非DIC群においては90日死亡と有意な関連がないと言う結果となった。

【考察】

敗血症患者においてDIC群においてのみ高乳酸血症が予後不良を反映していた。敗血症における乳酸値上昇は、低酸素血症に加えて、過度のストレスによって引き起こされるピルビン酸の代謝におけるミトコンドリア機能不全など様々な理由で起きうる。しかし、乳酸値と急性期DICスコアを組み合わせることで、臓器障害の進展が予測される、予後が不良な患者を検出できる可能性がある事が示唆される。また、予後不良の敗血症患者における乳酸値上昇の機序にDICの病態が関与している可能性が示唆される。我々の研究は、敗血症によって引き起こされる臓器機能障害の根底にある病態生理の解明に寄与する可能性がある。

【結語】

DIC患者においては、入室時高乳酸血症が統計学的有意に90日死亡を予測し、一方で非DIC群においては入室時高乳酸血症と90日死亡に統計学的有意な関連がないと言う事がわかった。このことから、敗血症患者においてDICの有無は乳酸値の予後予測能の効果修飾因子の可能性があることがわかった。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

重症の敗血症ではしばしば乳酸値の上昇を伴うが、乳酸値上昇は脱水、低酸素血症等複数の要因によるため、先行研究では乳酸値上昇の単独の予後予測能は必ずしも高くない。一方、敗血症に伴う乳酸値上昇の原因として播種性血管内凝固症候群(DIC)による微小循環不全がある。局所的な循環不全は嫌気的解糖による乳酸産生を伴うため、乳酸値は臓器障害を反映する可能性が高い。本研究では敗血症において、乳酸値の予後予測能はDICの存在に影響されるという作業仮説を立て、ICU入室時乳酸値による敗血症患者の死亡予測能と、DICの関与を臨床データで検証した。結果として、敗血症患者において90日死亡予測におけるDICと高乳酸血症との間に統計学的有意な交互作用を認めた。そして、DICの有無による層別解析において、DIC群は乳酸値の上昇と90日死亡との間に有意な関連がある一方で、非DIC群は、乳酸値の上昇と90日死亡との間に有意な関連がないという事がわかった。このことから、予後不良の敗血症患者における乳酸値上昇の機序にDICの病態が関与している可能性が示唆された。

本研究は、敗血症患者をDICの有無で層別解析し、乳酸値上昇の予後予測能を検証した初めての報告である。敗血症によって引き起こされる臓器機能障害の病態生理の解明に寄与する知見を拡げるもので、学位論文として十分な内容と評価した。