

論文内容の要旨

Association of type II secretory phospholipase A₂ and surfactant protein D with the pulmonary oxygenation potential in patients with septic shock during polymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion

(敗血症性ショック患者に対する polymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion 施行時の type II 分泌型 phospholipase A₂ と surfactant protein D の肺酸素化能との関わりについての検討)

(石部頼子, 柴田繁啓, 高橋学, 鈴木泰, 井上義博, 遠藤重厚)

(Journal of Clinical Apheresis 平成 28 年 9 月掲載)

I. 研究目的

全身炎症性症候群 (SIRS) は, 重症感染症や手術, 外傷, 熱傷, 重症肺炎などの侵襲によって引き起こされ, SIRS に伴う ALI/ARDS などの呼吸不全の病態は肺血管透過性の亢進に伴う肺水腫であり, 急激な低酸素血症を引き起こす. type II 分泌型 PLA₂ (sPLA₂-II) は炎症局所に高濃度に検出され, 炎症反応や組織障害による急性期反応物質と考えられている. また, 肺サーファクタントは II 型肺細胞から作られており, 肺サーファクタントが障害されることが肺損傷の原因になるという報告がある.

SIRS に対する治療のひとつとしての Polymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion (PMX-DHP) は, エンドトキシンを吸着することによりエンドトキシン血症の治療に有効であることが報告されている. 我々は PMX-DHP を施行することで酸素化能 (P/F 比) が改善される症例をしばしば経験している. 本研究はショックを伴ったエンドトキシン血症の患者に対して PMX-DHP 施行時の肺酸素化能と sPLA₂-II 値および肺サーファクタントのアポ蛋白である surfactant protein D (SP-D) との関係について検討した.

II. 研究対象ならび方法

対象は 2005 年から 2009 年までの 5 年間にエンドトキシン値が 1.1pg/mL 以上を呈し, 収縮期血圧が 90mmHg 未満の敗血症性ショック症例に PMX-DHP を施行した 25 例である. 本研究においては, 本人あるいは家族の同意および岩手医科大学倫理委員会の承認を得た. PMX-DHP の施行時間は病態に応じて 2~6 時間とした. PMX-DHP は 1 症例に対して最大 2 回までとし, 1 回目の PMX-DHP 施行翌日に収縮期血圧が再度下降気味の症例に対し 2 回目を追加施行した (15 例/25 例). 重症度の指標として APACHE II score, SOFA score を用いた. エンドトキシン値の測定には Toxinometer®ET-500 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan) を用い, エンドトキシン特異的な比濁時間法による高感度法で測定した. sPLA₂-II は immunoradiometric assay (IRMA, Shionogi Research Institute, Osaka, Japan) で測定した. SP-D および TNF- α は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, Teijin Institute of Bio-medicine, Tokyo, Japan および TFB, Tokyo, Japan) にて測定した. 測定値は平

均±標準偏差で表した。有意差は対応のないt検定を、相関関係はPearsonの式を用いて統計処理を行い、いずれも $p < 0.05$ で有意差ありとした。

III. 研究結果

1. PMX-DHP 施行により 25 例全例においてショックからの離脱が可能であった。
2. PMX-DHP 施行前, 1 回目施行後, 2 回目施行後で, P/F 比は 210, 237, 262 といずれも有意に上昇した。
3. PMX-DHP 施行前, 1 回目施行後, 2 回目施行後で, エンドトキシン値は 12.0, 1.6, 0.3pg/mL といずれも有意に低下し, sPLA₂-II 値は 340, 260, 189ng/mL, SP-D 値は 483, 363, 252ng/mL, TNF- α 値は 184, 112, 70pg/mL といずれも有意に低下した。
4. PMX-DHP 施行前の TNF- α 値と sPLA₂-II 値間, sPLA₂-II 値と SP-D 値間にはそれぞれ有意な正の相関関係が認められた。逆に PMX-DHP 施行前の sPLA₂-II 値と P/F 比間, SP-D 値と P/F 比間にはそれぞれ有意な負の相関関係が認められた。

IV. 結 語

ALI/ARDS 合併敗血症性ショックに対し, PMX-DHP を施行することにより, 血中の sPLA₂-II および SP-D が低下することが示され, 肺損傷および肺酸素化能が改善する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 諏訪部 章 (臨床検査医学講座)

副査 教授 真瀬 智彦 (救急・災害・総合医学講座災害医学分野)

副査 教授 井上 義博 (救急・災害・総合医学講座救急医学分野)

敗血症性ショックは現在でも死亡率の高い病態である。acute lung injury (ALI) や acute respiratory distress syndrome (ARDS) といった呼吸不全は、敗血症性ショックにおける予後不良の大きな因子である。Type II 分泌型 phospholipaseA₂ (sPLA₂-II) は種々の炎症で高値を示し、肺サーファクタントを傷害する。筆者は、polymyxin-B immobilized fiber-direct hamoperfusion (PMX-DHP) を施行した 25 例の ALI/ARDS 合併敗血症性ショックの sPLA₂-II と肺サーファクタントアポ蛋白のひとつである surfactant protein D (SP-D)、TNF- α と肺酸素化能の指標である PaO₂/FiO₂ ratio (P/F 比) を継時的に測定した。その結果、PMX-DHP 施行によって sPLA₂-II、SP-D、TNF- α は有意に減少し、P/F 比は有意に増加した。さらに TNF- α と sPLA₂-II、sPLA₂-II と SP-D はともに有意な正の相関を示し、P/F 比と sPLA₂-II、P/F 比と SP-D はともに有意な負の相関を認めた。これにより PMX-DHP が sPLA₂-II と SP-D を低下させ、肺酸素化能の改善に寄与した可能性が示唆され、有益な知見を得た。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

敗血症性ショックや ALI/ARDS の病態、敗血症に関する種々の液性因子の測定法やその結果の解釈等について試問し、的確な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また英語の試験にも合格した。

参考論文

- 1) Evaluation of presepsin with the point-of-care test in a case of severe sepsis (石部頼子 他 7 名と共著) 岩手医学雑誌, 64 巻, 1 号 (2012) : p57-61.
- 2) Septic disseminated intravascular coagulation (DIC) assessed on the basis of serial high mobility group box 1 values: A case report (石部頼子 他 6 名と共著) 岩手医学雑誌, 64 巻, 2 号 (2012) : p137-143.
- 3) PMX-DHP 施行時の α -トコフェロール値および好中球エラスターゼと肺酸素化能の検討 (石部頼子 他 13 名と共著) エンドトキシン救命治療研究会誌, 16 巻, 1 号 (2012) : p164-169.
- 4) プレセプシン値は敗血症性 DIC の重症度をよく反映する (石部頼子 他 13 名と共著) 日本救命医療学会雑誌, 28 巻, 1 号 (2014) : p59-64.