

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03764

研究課題名(和文) 侵襲時の補体活性化からみた多臓器不全の病態解明に関する研究

研究課題名(英文) Excessive complement activation in multiple organ dysfunction

研究代表者

田中 裕 (Tanaka, Hiroshi)

順天堂大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90252676

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：救急外来受診患者22,999人の検討から約1%にTMA様所見が認められた。また熱中症患者32名の血液中のC3a、C5a、Ba、およびsC5b-9を、また補体制御因子としてFactor H、sCD59をELISAにて測定し、一度および二度熱中症では補体が活性化することが明らかとなった。またsCD59は熱中症の重症度と相関し、重症度のバイオマーカーとなり得ることが示唆された。また、敗血症患者31名、COVID-19患者30名の血液を用いて同様の測定を行ったところ、補体は敗血症患者およびCOVID-19患者で活性化し、多臓器不全の原因となることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症、コロナウイルス感染症、熱中症では多臓器不全が引き起こされ予後を左右する。多臓器不全の発生のメカニズムが明らかでないため、その予防および治療は未だ確立されていない。申請者らは補体の過剰な活性化がその原因の一つであると考えた。今回、敗血症、コロナウイルス感染症、熱中症の患者の血液を用い評価した。いずれの病態においても補体が活性化していることが確認され、多臓器不全の原因の一つであることが示唆された。特に熱中症において、補体調整因子の一つである可溶性CD59が重症度の指標となるバイオマーカーであることが明らかとなり、予後予測因子となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We found that almost 1% of patients in our emergency department (ED) have thrombotic microangiopathy(TMA) possibilities. The blood samples of 32 patients with heat-related illnesses were collected, and complement activation was investigated. C3a, C5a, Ba, sC5b-9, Factor H, and sCD59 were measured. The complement system was activated in patients with heat-related illnesses. In addition, sCD59 showed a correlation with the severity of the condition. sCD59 is considered a biomarker of the severity of heat-related illnesses. Similar measurements were performed using blood samples from 31 sepsis patients and 30 COVID-19 patients. C3a, C5a, Ba, sC5b-9, and sCD59 were significantly elevated in sepsis and COVID-19 patients. Sepsis, COVID-19, and heat-related illnesses demonstrated the same tendency in complement activation, suggesting that activation of the complement system could contribute to the mechanism of multiple organ dysfunctions (MODS).

研究分野：救急医学

キーワード：敗血症 コロナウイルス感染症 熱中症 補体 多臓器不全

1. 研究開始当初の背景

重度外傷や熱傷、敗血症、熱中症等で生じる多臓器不全は、大きな侵襲や重篤な感染症が契機となることが多く、治療に難渋しその死亡率も未だ高い。申請者らは多臓器不全時に活性化された白血球から過剰の活性酸素種や蛋白分解酵素が放出され、血管内皮細胞傷害が進行し多臓器不全へと進展することを報告してきた(1,2)。今まで多臓器不全の治療は、人工呼吸器や血液浄化法、薬剤を用いた対症療法が主体であり、病態に基づいた根本的な治療法は確立されていない。一方、これらの生体侵襲時には、補体の活性化が生じる。過剰な補体の活性化により血栓性微小血管症(Thrombotic microangiopathy: TMA)が引き起こされ、臨床的には破碎赤血球や血小板減少、血栓による臓器障害が生じる。しかし、生体侵襲時の補体活性化と多臓器不全の関与については未だ明らかでない。本研究で多臓器不全進展過程での補体活性化の機序やTMAとの関連、あるいは白血球・血小板連関が明らかになれば、臓器不全に対する新たな治療戦略となることが考えられる。これは今までの侵襲時の多臓器不全の発生概念や治療法を大きく変えることになる。また侵襲時の補体活性化の研究は、侵襲反応についての考え方を根底から変える可能性がある。様々な侵襲応答を補体活性化やTMAとの関連に焦点を当て、白血球・血小板連関などの細胞機能や、補体制御機構から検討する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、侵襲時の多臓器不全の病態を補体活性化によるTMAという新たな視点から解明することである。臨床・基礎研究で侵襲時の、(1)TMAの臨床検討、(2)侵襲時の補体活性の定量評価、(3)血管内皮細胞と補体活性について検討した。

(1) TMAの臨床検討

侵襲時のTMA病態、DICとの関係について、救急外来を受診した患者を対象に、破碎赤血球の評価や血小板減少、血栓による臓器機能障害などの評価を後方視的に行った。

(2) 侵襲時の補体活性

侵襲時の補体活性の定量評価では、熱中症や重度外傷、敗血症、心肺停止蘇生後に生じる多臓器不全病態における補体活性(C3、C4、CH50、Soluble C5b-9、C3a、C5a、Ba)および補体制御因子(Soluble CD59、Factor Hなど)の定量評価を行った。また重症度の指標としてAPACHE score、臓器障害の指標としてSOFA score、播種性血管内凝固(DIC)の指標として日本救急医学会DICスコアを算出し上記補体因子との相関を評価した。

(3) 血管内皮細胞と補体活性

補体活性化による血管内皮細胞障害について、血管内皮細胞を裏打ちするグリコカリックスの構成成分であるsyndecan-1の定量評価を行った。

初年度は(1)の臨床検討と、(2)の測定法の確立を行った。次年度は(2)について様々な侵襲病態で評価を行った。最終年度では、(2)に加えコロナ感染症患者の補体測定を行った。また、(3)の測定を追加し評価した。

3. 研究の方法

(1) TMAの臨床検討

方法1: 2015年から2017年の過去3年間に順天堂大学医学部附属浦安病院の救命センターを受診した患者を対象にし、TMAの可能性のある患者(血小板減少を認める患者、および溶血性貧血が疑われる患者)を抽出した。血小板減少は血小板数 15.0×10^4 未満と定義した。溶血性貧血を疑う患者は、 $Hgb < 10.0$ g/dlの貧血を認めるか、高LDH血症、破碎赤血球、ハプトグロビン低値のいずれか1つ以上を認める症例と定義した。

方法2: 方法1の患者群のうち、1つ以上の臓器機能障害の症状を認める(TMA様所見と定義)患者について、どのような病態と診断されたかを診療録を用いて後方視的に分類した。

方法3: 方法1の患者群のうち、急性期DICスコア4点以上の患者について、どのような病態と診断されたかを診療録を用いて後方視的に分類した。

(2) 侵襲時の補体活性

2019年8月~2020年9月の間に、熱中症で順天堂大学医学部附属浦安病院に搬送された患者21例を対象にした。熱中症の定義は日本救急医学会のガイドラインに沿った。

補体活性の測定は、C3、C4、CH50、C3a、C5a、Ba、可溶性C5b-9、可溶性H因子、可溶性CD59を経日的にELISA(EIA)にて測定した。対照として健康人15例から同様の採血を行った。同時に、APACHEIIスコア(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)、SOFAスコア(Sequential Organ Failure Assessment)、ならびにDICスコアを測定し、補体活性と比較した。また、凝固系の各種指標である、血小板数、FDP(fibrin degradation products)、プロトロンビン時間(PT)等々を評価した。

本研究は、文部科学省ならびに厚生労働省発令の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年 12 月 22 日（平成 29 年 2 月 28 日一部改正））に準拠して行なった。

(3) 血管内皮細胞と補体活性

2020 年度以降、敗血症 31 例、コロナ感染症 30 例について(2)と同様の測定を行った。

補体活性化による血管内皮細胞障害については、血管内皮細胞を裏打ちするグリコカリックスの構成成分である syndecan-1 の定量評価を行った。

4. 研究成果

(1) TMA の臨床検討

救命センター受診者数 22,999 人のうち、TMA 様所見を呈した症例は全体の 255 例（1.1%）であった。来院時心肺停止、感染症、悪性腫瘍などの疾患群が含まれ、臓器不全を反映した結果と考えられた。血小板減少および溶血性貧血が疑われる患者群の中で DIC を呈した症例は 201 例であり、その疾患構成は TMA 様所見を呈した症例と類似していた。TMA 様所見と DIC との交差は 127 例に認められた。以上より、臓器障害・貧血・血小板減少を伴う場合、TMA（TMA 様）や DIC との鑑別が必要であることが明らかとなった。

(2) 侵襲時（熱中症）の補体活性

来院時、血液中の補体タンパク（C3a、C5a、Ba、C5b-9）の上昇が認められ、補体が活性化されていることが示唆された。Ba が上昇していることから補体第二経路も活性化されていることが示唆された。また補体調整タンパク（インヒビター）である soluble CD59 の上昇も認められたが、Factor H の上昇は認められなかった。補体活性化と同時にインヒビターの上昇が認められネガティブフィードバックが働いていることが明らかとなった（図 1）。重症度別にみると Stage II（中等症）と Stage III（重症）で補体活性化が起こっていることが示唆された。補体調整タンパクである sCD59 は Stage III（重症）のみで上昇しており、より重症に特異的であることが示唆された。Factor H は重症度に関わらず上昇していなかった（図 2）。Soluble CD59 は APACHE II score、SOFA score、Stage（重症度）および DIC score と相関し、熱中症の重症度を予測する予後因子となり得ることが示唆された（図 3）。Soluble CD59 は FDP との弱い相関が認められるが、他の凝固因子の活性化とは相関せず、凝固系との関連性は認められなかった（図 4）。

図 1 Serial changes of complement activation in heat-related illnesses.

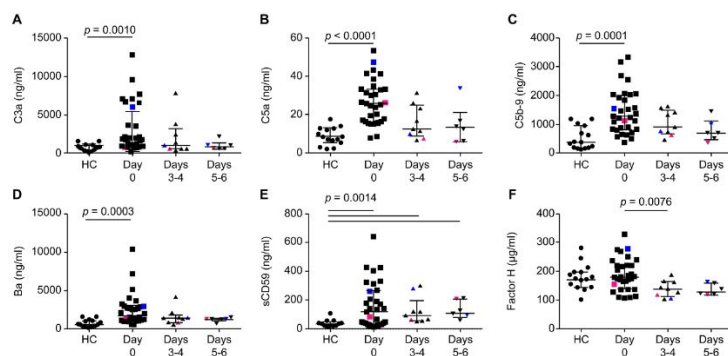


図 2 Complement system is activated in severe heat-related illnesses.

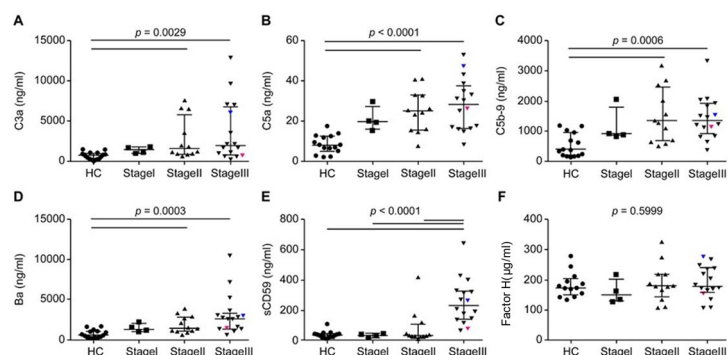


図 3 Soluble CD59 correlates with APACHE II score, SOFA score, Stage, and DIC score.

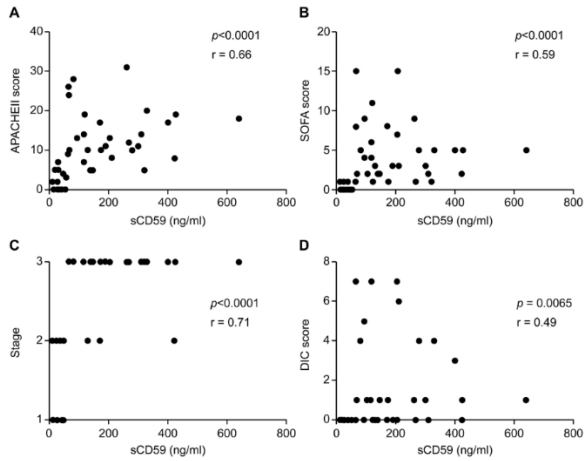
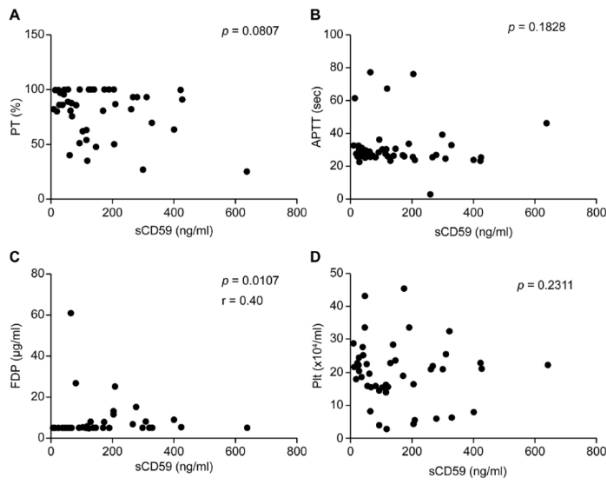


図 4 Soluble CD59 correlates with FDP level.



(3) 血管内皮細胞と補体活性（敗血症、コロナ感染症）

敗血症および COVID-19 患者の血液中の補体因子（C3a、C5a、Ba、sC5b-9）は健常人に比較し有意に上昇していた。Ba が上昇していることから補体第二経路も活性化されていることが明らかとなった（図 5）。補体調整タンパクである sCD59 は敗血症および COVID-19 にて上昇しており、補体活性化に伴い、阻害因子である補体調整タンパクの上昇が示唆された（図 6）。血管内皮を裏打ちするプロテオグリカンの一部である Syndecan-1 は敗血症などの炎症時に障害され、血液中に流入することが知られており、血管内皮障害のマーカーとして知られている。血液中 Syndecan-1 は COVID-19 において敗血症と同様、健常人に比較し有意に上昇しており COVID-19 における血管内皮障害が惹起され、臓器障害の原因の一つであることが示唆された（図 7）。

Figure 5 Complement system is activated in sepsis and COVID-19 patients.

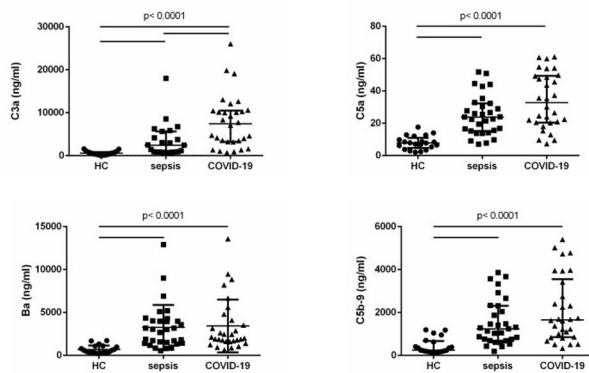


Figure 6 Complement inhibitors are activated in sepsis and COVID-19 patients.

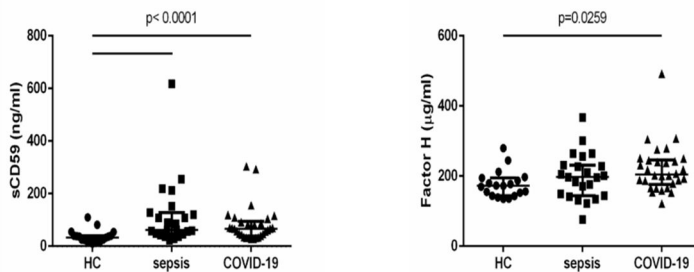
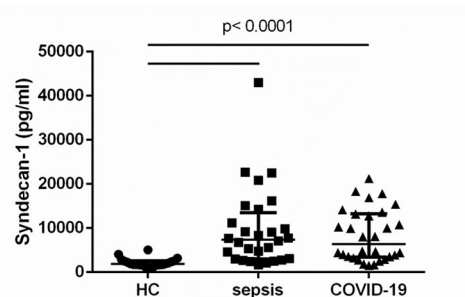


Figure 7 Syndecan-1 increased in sepsis and COVID-19 patients.



引用文献

- 1) Tanaka, H., Sugimoto, H., Yoshioka, T., et.al.: Role of granulocyte elastase in tissue injury in patients with septic shock complicated by multiple- organ failure. *Ann. Surg.*, 213:81-95, 1991.
- 2) Inoue, Y., Tanaka, H., Ogura, H., et al.: A neutrophil elastase inhibitor, sivelestat improves leukocyte deformability in patients with acute lung injury. *J Trauma.* 60:936-943, 2006.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Koichiro Sueyoshi, Hiroshi Tanaka	4. 巻 5
2. 論文標題 Clarifying the Mechanism of Complement Activation in Sepsis Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Impact	6. 最初と最後の頁 28-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21820/23987073.2021.5.28	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yuki Nakamura, Koichiro Sueyoshi, Yukari Miyoshi, Tadashi Ishihara, Yohei Hirano, Yutaka Kondo, Yoko Kuroda, Kazuhisa Iwabuchi, Ken Okamoto, Hiroshi Tanaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Complement Activation in Patients With Heat-Related Illnesses: Soluble CD59 Is a Novel Biomarker Indicating Severity of Heat-Related Illnesses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Critical Care Explorations	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kondo Y, Miyazato A, Okamoto K, Tanaka H	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of Sex Differences on Mortality in Patients With Sepsis After Trauma: A Nationwide Cohort Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.678156	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamakawa, K, Yamamoto R, Tanaka H, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Japanese rapid/living recommendations on drug management for COVID-19.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.664	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iba T, Levy JH, Aihara K, Kadota K, Tanaka H, Sato K, Nagaoka I:	4. 巻 22
2. 論文標題 Newly Developed Recombinant Antithrombin Protects the Endothelial Glycocalyx in an Endotoxin-Induced Rat Model of Sepsis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20040838, 2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kondo, Y, Ohbe, H, Aso, S, Matsui, H, Fushimi, K, Tanaka, H, Yasunaga, H	4. 巻 18
2. 論文標題 Efficacy of Prophylactic Antibiotics During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Nationwide Cohort Study. Efficacy of Prophylactic Antibiotics During Extracorporeal Membrane Oxygenation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Am Thorac Soc	6. 最初と最後の頁 1861-1867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1513/AnnalsATS.202008-9740C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Kouhei, Inoue Yoshiaki, Sumi Yuka, Kondo Yutaka, Okamoto Ken, Tanaka Hiroshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Novel biomarkers of oxidative stress as predictive indicators of neurological outcome after out-of-hospital cardiopulmonary arrest	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Emergency Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajem.2020.08.059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 WADA YUICHI, INOUE YOSHIKI, NISHIYAMA KAZUTAKA, KONDO YUTAKA, TANAKA HIROSHI	4. 巻 66
2. 論文標題 Change in Body Temperature Is Useful for Prognostic Prediction of Severe Trauma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 52 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.2019.65.JMJ19-0A19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishihara Tadashi, Kondo Yutaka, Tanaka Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Efficacy of venous access placement at a pre-hospital scene in severe paediatric trauma patients: a retrospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63564-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimazaki Junya, Hifumi Toru, Shimizu Keiki, Oda Yasutaka, Kanda Jun, Kondo Yutaka, Shiraishi Shinichiro, Takauji Shuhei, Hayashida Kei, Moriya Takashi, Yagi Masaharu, Yamaguchi Junko, Yokota Hiroyuki, Yokobori Shoji, Wakasugi Masahiro, Yaguchi Arino, Miyake Yasufumi	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of heat related illness (Heatstroke Study 2017?2018)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.516	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayakawa Mineji, Tagami Takashi, Iijima Hiroaki, Kudo Daisuke, Sekine Kazuhiko, Ogura Takayuki, Yumoto Tetsuya, Kondo Yutaka, Endo Akira, Ito Kaori, Matsumura Yosuke, Kushimoto Shigeki	4. 巻 10
2. 論文標題 Restrictive transfusion strategy for critically injured patients (RESTRIC) trial: a study protocol for a cluster-randomised, crossover non-inferiority trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e037238 ~ e037238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-037238	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirano Y, Madokoro S, Kondo Y, Okamoto K, Tanaka H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Corticosteroid treatment for early acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J of intensive care.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-020-00510-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiozaki M, Inoue K, Suwa S, Lee CC, Chiang SJ, Sato A, Shimizu M, Fukuda K, Hiki M, Kubota N, Tamura H, Fujiwara Y, Ouchi S, Miyazaki T, Hirano Y, Tanaka H, Sugita M, Nakazato Y, Sumiyoshi M, Daida H.	4. 巻 320
2. 論文標題 Implementing the European Society of Cardiology O-h/1-h algorithm in patients presenting very early after chest pain.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cardiol	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.07.037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Y, Ohbe H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka H, Yasunaga H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis during extracorporeal membrane oxygenation: a propensity score-matched analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-037534	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi Yukari, Kondo Yutaka, Hirano Yohei, Ishihara Tadashi, Sueyoshi Koichiro, Okamoto Ken, Tanaka Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Characteristics, injuries, and clinical outcomes of geriatric trauma patients in Japan: an analysis of the nationwide trauma registry database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76149-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kumakawa Yasuaki, Hirano Yohei, Sueyoshi Koichiro, Ishihara Tadashi, Kondo Yutaka, Kawasaki Takaaki, Takeuchi Yuji, Nakamura Yuki, Ishikawa Kouhei, Watanabe Yusuke, Saito Wataru, Matsuda Shigeru, Nakazawa Takeshi, Sasaki Shinichi, Okamoto Ken, Tanaka Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Late i.v. steroid treatment for severe COVID 19 induced acute respiratory distress syndrome: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.569	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murata Kensuke, Inoue Yoshiaki, Kaiho Mayuko, Nakazawa Takeshi, Sasaki Shin ichi, Miyake Kazunori, Matsuda Shigeru, Tanaka Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Genomic analysis of antibiotic resistance for Acinetobacter baumannii in a critical care center	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.445	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kondo Yutaka, Ledderose Carola, Slubowski Christian J., Fakhari Mahtab, Sumi Yuka, Sueyoshi Koichiro, Bezler Ann Katrin, Aytan Dilan, Arbab Mona, Junger Wolfgang G.	4. 巻 106
2. 論文標題 Escherichia coli use LPS as decoy to impair neutrophil chemotaxis and defeat antimicrobial host defense	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Leukocyte Biology	6. 最初と最後の頁 1211 ~ 1219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JLB.4HI0319-109R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Maki Chika, Inoue Yoshiaki, Ishihara Tadashi, Hirano Yohei, Kondo Yutaka, Sueyoshi Koichiro, Okamoto Ken, Tanaka Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Evaluation of appropriate indications for the use of sivelestat sodium in acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hirano Yohei, Miyoshi Yukari, Kondo Yutaka, Okamoto Ken, Tanaka Hiroshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-019-2543-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyoshi Yukari, Hirano Yohei, Kondo Yutaka, Note Hiromasa, Takagi Masao, Takizawa Satoshi, Okamoto Ken, Tanaka Hiroshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Diagnostic feature of imaging for hernia through the foramen of Winslow	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 423 ~ 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.437	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計6件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yuki Nakamura, Koichiro Sueyoshi, Yukari Miyoshi, Tadashi Ishihara, Yohei Hirano, Yutaka Kondo, Yoko Kuroda, Kazuhisa Iwabuchi, Ken Okamoto, Hiroshi Tanaka
2. 発表標題 COMPLEMENT ACTIVATION IN PATIENTS WITH HEAT-RELATED ILLNESSES: SOLUBLE CD59 IS A NOVEL BIOMARKER INDICATING SEVERITY OF HEAT-RELATED ILLNESSE
3. 学会等名 45th Annual Conference on Shock (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤豊
2. 発表標題 敗血症に対する抗菌薬治療のエビデンス解説
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤豊
2. 発表標題 適切な集中治療を意識した熱中症病態の把握
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池上さや、近藤豊、中村有紀、牧千佳、松田繁、岡本健、田中裕
2. 発表標題 軽微な受傷機転により右横隔膜損傷、大量血胸を来した一例
3. 学会等名 第48回日本救急医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中裕
2. 発表標題 会長講演、不断前進・救命救急
3. 学会等名 第47回日本救急医学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村有紀
2. 発表標題 救急領域におけるTMA
3. 学会等名 第47回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 近藤 豊	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 197
3. 書名 フラッシュアップ敗血症	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩淵 和久 (Iwabuchi Kazuhisa) (10184897)	順天堂大学・医療看護学部・教授 (32620)	
研究分担者	中村 有紀 (Nakamura Yuki) (30621891)	順天堂大学・医学部・助手 (32620)	
研究分担者	岡本 健 (Okamoto Ken) (40347076)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	
研究分担者	平野 洋平 (Hirano Yohei) (70621895)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	
研究分担者	石原 唯史 (Ishihara Tadashi) (70648295)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	
研究分担者	近藤 豊 (Kondo Yutaka) (90642091)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (32620)	
研究分担者	末吉 孝一郎 (Sueyoshi Koichiro) (90648297)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------