

平成 22 年 5 月 1 日現在

研究種目： 基盤研究(C)  
 研究期間： 2007 ～ 2009  
 課題番号： 19592089  
 研究課題名（和文） 敗血症のリスク因子の解明と早期診断法の確立に関する研究  
 研究課題名（英文） Evaluation of risk factors and early diagnosis of sepsis.

## 研究代表者

真弓 俊彦 (Toshihiko Mayumi)  
 名古屋大学・医学部附属病院・講師  
 研究者番号： 90281071

## 研究成果の概要（和文）：

敗血症は現在もなお死亡率が高く、その制御は重要な課題であり、この研究では、敗血症での罹患や予後の予測因子の解明を行った。敗血症→敗血症性ショック患者の遺伝子多型とその予後を解析する多施設共同研究を開始した。一方、敗血症性 DIC 患者では antithrombin (AT) 製剤投与後の AT 活性値や活性値の上昇率は生存例で有意に高かった。このことから AT 活性や AT 投与前後の変動によって予後予測が可能であることが示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

Since even now, sepsis is still high mortality, control of sepsis is an important strategy. In this study, we elucidated the prognostic predictor of sepsis, severe sepsis, and septic shock. We started multicenter study to analyze the genetic polymorphism of the patients of septic patients in the ICU and their relations to the prognosis.

Also, we antithrombin (AT) activity after AT administration and the rate of increase of the AT activity value after the AT administration were significantly higher in survived septic DIC patients than those fatal patients. Therefore, it was suggested that the prognostic value by AT activity and its change before and after AT administration.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：敗血症、リスク因子、遺伝子多型、診断、エンドトキシン、antithrombin 活性、disseminated intravascular coagulation (DIC)

## 1. 研究開始当初の背景

敗血症は現在もなお重症患者での死因

の主たる因子であり、敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックになるに従いより重篤となり、死亡率も増加することが報告されている。そのため、敗血症の予防、早期診断、早期治療による敗血症の制御は重要な課題である。しかしながら、現在でも敗血症発症や重症化、生死などの予後に関するリスク因子は十分には解明されていない。

一方、最近、重症患者や敗血症患者において、血中antithrombin (AT)活性値が予後を予測する指標となりうるという報告も散見されるようになってきた。

## 2. 研究の目的

敗血症患者の敗血症発症や予後に関するリスク因子や遺伝子情報が有用に活用されれば、敗血症発症の予防や早期診断、早期治療、集学的な治療によって敗血症の予後の改善が期待される。また、これらによって限られた資源の有効活用が期待できる。

そこで、今回は遺伝子情報やその他の臨床的指標によって敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックでの発症や重症化、生死などの予後予測が可能か否かを検討することを目標とした。

## 3. 研究の方法

(1) 遺伝子多型性と敗血症の関連に対する検討、日本人と海外との比較検討

書面にて同意を得たICU患者で、TNF $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-10、Toll like receptor (TLR)-2、TLR-4など多数のメディエーターの遺伝子多型を解析し、それらと敗血症、敗血症性ショックや予後との関連をpreliminaryに解析する。具体的には、これらの種々の遺伝子多型と、敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックの罹患率、また、これらに罹患した際の予後との関連を検討する。これらの解析結果、ならびにアメリカにおける同様な研究結果を踏まえ、今後解析を行う候補となる遺伝子多型を選択する。

(2) その他のリスク因子の解明

ICUでの敗血症患者で生存例と死亡例を比較し、リスク因子を解明する。特に、敗血症性 disseminated intravascular coagulation (DIC)患者においてantithrombin (AT)活性やその変動に注目し解析を行う。また、recombinant thrombomodulin(rTM)の投与の有無による効果についても検討を行う。

## 4. 研究成果

(1) 遺伝子多型解析

従来よりも迅速に、また、多数の遺伝子多型を一度に検出できる遺伝子多型解析システムを開発した。この方法を用いて全国8施設

のICUでの敗血症患者における遺伝子多型の関与についての多施設臨床研究を各施設の倫理委員会での承認を得た後、開始した。これに類する研究のアメリカでの成績は論文として発表されたが、今回の研究では現在も症例を集積中で、遺伝子多型の迅速測定法の意義と各種遺伝子多型と敗血症での予後との関連などについての結果の解析は進行中ではあるが、症例数が300例程でまだ十分な結論を示すことはできていない。今後症例数をさらに増やし、意義のある報告を行いたい。

(2) その他のリスク因子の解析

敗血症性DIC症例ではAT製剤投与前のAT活性値は、他の報告と異なり、28日生存群と28日死亡群の間でも、また、生存退院群と入院死亡群の間でも有意差はなかった。しかしながら、AT製剤投与後のAT活性値は、28日生存群と28日死亡群の間でも、また、生存退院群と入院死亡群の間でも、いずれも生存群で死亡群に比し有意に高く、投与前後でのAT活性値の上昇率も有意に大きかった。

また、最近市販されたrecombinant thrombomodulin (rTM)の投与の有無によるAT活性値の変化についても検討を行った。rTM投与前には投与群のAT活性値は非投与群に比し、有意に低いものの、rTM投与後は非投与群よりもAT活性値は上昇しており、AT活性値の上昇率も大きかった。また、rTM投与群は投与時のAPACHEII scoreが非投与群より大きく、より重症であるにも関わらず、非投与群では24%の死亡率に比し、rTM投与群には死亡例はなかった。

これらより、AT活性値、特にAT製剤投与後やrTM投与後のAT活性値や投与前後でのAT活性値の変動による予後予測が可能であることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11件)

- 1) Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Maruyama I, Yoshioka A; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res*, 査読有, 125: 6-11, 2010.
- 2) 射場敏明, 真弓俊彦, 小倉真治, 石倉宏恭, 小谷穰治, 松田直之, 横田 裕行. 重症セプシス治療に関する本邦の現状と国際的

ガイドラインとの比較. 日本救急医学会雑誌, 査読有, 20:913-922, 2010.

- 3) Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, Ishikura H, Iba T, Ueyama M, Eguchi Y, Otomo Y, Okamoto K, Kushimoto S, Endo S, Shimazaki S, Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. Disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed based on the Japanese Association for Acute Medicine criteria is a dependent continuum to overt DIC in patients with sepsis. Thrombosis Research 査読有, 123, 715-8, 2009.
- 3) 真弓俊彦, 鈴木秀一, 都築通孝, 小野寺睦雄, 有嶋拓郎, 高橋英夫. 敗血症診療の現在 —SSCG2008 とその後— SSCG2008 とその後の展開について 5. DIC 治療. Progress in Medicine, 査読無, 129: 1505-1510, 2009
- 4) 射場敏明, 真弓俊彦. 重症セプシス治療に関するエビデンスの不確実性. 日本集中治療学会誌, 査読有, 16: 255-262, 2009
- 5) 真弓俊彦, 敗血症での診療手順と必要な手技は? レジデントノート, 査読無, 11:1122-1129, 2009
- 6) 真弓俊彦. ATIII 値の重要性とエキスパートコンセンサスにおける AT 製剤の位置づけ. Coagulation & Inflammation, 査読無, 3 : 13-18, 2009
- 7) 日本血栓止血学会学術専門委員会 DIC 検討部会, 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 朝倉英策, 岡島研二, 丸藤 哲, 射場敏明, 内場光浩, 内山俊正, 江口 豊, 岡本好司, 小倉真治, 川杉和夫, 久志本成樹, 小池 薫, 古賀 震, 関 義信, 窓岩清治, 真弓俊彦: 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. 日本血栓止血学会誌, 査読有, 20 : 77-113, 2009
- 8) Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T (他 11 名, 4 番目). Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: Results of a multicenter, prospective survey. Crit Car Med, 査読有, 36:145-150, 2008.
- 9) Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T (他 11 名, 5 番目). Clinical course and outcome of disseminated intravascular

coagulation diagnosed by Japanese Association for Acute Medicine criteria. Thromb Haemost, 査読有, 100:1099-1105, 2008.

- 10) Ogura H, Gando S, Iba T, Ohtomo Y, Mayumi T, (他 11 名, 8 番目). SIRS-associated coagulopathy and organ dysfunction in critically ill patients with thrombocytopenia. Shock, 査読有, 28 :411-417, 2007
- 11) Iba T, Gando S, Murata A, Kushimoto S, Mayumi T (他 11 名, 10 番目). Predicting the severity of systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-associated coagulopathy with hemostatic molecular markers and vascular endothelial injury markers. Preview. J Trauma, 査読有, 63 :1093-1098, 2007

[学会発表] (計 6 件)

- 1) 小野寺睦雄, 鈴木秀一, 都築通孝, 金 碧年, 井上卓也, 真弓俊彦, 貝沼関志, 高橋英夫. 敗血症におけるトロンボモジュリンの投与前後のアンチトロンビン活性値の変化. 第37回 日本集中治療医学会学術集会. 2010. 3. 5、広島
- 2) 藤島清太郎, 丸藤 哲, 鈴木幸一郎, 齋藤大蔵, 真弓俊彦, 田熊清継, 荒木恒敏, 池田弘人, 小倉裕司, 久志本成樹, 小谷穰治, 鈴木 泰, 武山直志, 鶴田良介, 山下典雄, 相川直樹, 山口芳裕. 日本救急医学会 Sepsis Registry ( JAAM-SR ) : 米国 Surviving Sepsis Campaign (SSC) データベース (DB) への参加と日本独自のデータ収集. 第37回 日本集中治療医学会学術集会. 2010. 3. 5、広島
- 3) 真弓俊彦. 遺伝子多型と外科感染症. 第22回日本外科感染症学会学術集会 教育講演. 2009. 12. 10、宇部
- 4) 真弓俊彦, 鈴木秀一, 都築通孝, 小野寺睦雄, 有嶋拓郎, 高橋英夫. 敗血症性凝固異常における ATIII 活性, ATII 製剤投与の意義. 第36回日本集中治療医学会学術集会 2009. 2. 26、大阪
- 5) 真弓俊彦, 鈴木秀一, 都築通孝, 小野寺睦雄, 有嶋拓郎, 高橋英夫. 敗血症における ATIII 活性, ATIII 製剤投与の意義. 第21回日本外科感染症学会学術集会 2008. 11. 7、札幌
- 6) 小倉裕司, 小関一英, 大友康裕, 齋藤大蔵, 岡本好司, 真弓俊彦, 射場敏明, 江

口豊, 池田寿昭, 石倉宏泰, 上山昌史,  
久志本成樹, 遠藤重厚, 島崎修次, 丸藤  
哲, 日本救急医学会DIC特別委員会.  
SIRS-associated coagulopathy(SAC) 病  
態と転帰予測因子. 第30回日本血栓止血  
学会学術集会 2007. 11. 16 三重県志摩

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

真弓 俊彦 (Toshihiko Mayumi)  
名古屋大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 90281071

### (2) 研究分担者

有嶋 拓郎 (Takuro Arishima)  
富山大学・医学部・准教授  
研究者番号: 20335045