

## 【45】

氏 名	はやし けんたろう 林 健太郎
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第841号
学位授与の日付	令和5年2月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	<b>Additive effectiveness of acrylonitrile-co-methallyl sulfonate surface-treated membranes in treatment of pneumonia: A propensity score-matched retrospective cohort study</b> <b>（肺炎の治療におけるアクリロニトリル-コメタリルスルホン酸塩表面処理膜の相加的有効性：傾向スコアマッチ後ろ向きコホート研究）</b>
論文審査委員	（主査）教授 小 橋 元 （副査）教授 頼 建 光 教授 松 島 久 雄

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

敗血症は様々な臓器障害を引き起こし、死亡率の高い疾患であり、中でも肺炎は最も一般的な敗血症の原因の一つである。敗血症に関連する臓器障害において、炎症性サイトカインの過剰産生あるいは、サイトカインをはじめとする炎症性メディエーターの過剰産生であり、敗血症に対して炎症性メディエーターの除去・制御を目的とした血液浄化療法が行われることがある。2014年に保険適応となったアクリロニトリル-コメタリルスルホン酸塩表面処理（acrylonitrile-co-methallyl sulfonate surface-treated : AN69ST）膜はサイトカイン除去能を有するため、敗血症に適応のある唯一の持続血液濾過透析（Continuous renal replacement therapy : CRRT）膜であるが、予後改善効果を示した報告はほとんどない。

#### 【目 的】

肺炎による敗血症に対する臨床予後改善効果をAN69ST膜と他のCRRT膜を比較・検討する。

#### 【対象と方法】

本研究は東京大学治験審査委員会により承認された。研究デザインは、厚生労働科学研究DPCデータ調査研究班データベースを使用した後ろ向き観察研究である。対象は2014年9月から2017年3月までの市中肺炎を契機として入院した患者のうち、入院後2日以内にCRRTを施行した患者とした。2日以内にAN69ST膜によるCRRTを受けた群を、AN69ST群とし、その他の標準的な膜でCRRTを受けた群をnon-AN69ST群とした。主要評価項目は入院死亡率とし、副次評価項目を30日生

存率、入院滞在期間、入院中の総費用とした。変数には基本患者情報として年齢(連続変数)、性別、Body mass index (カテゴリー化)、既往歴 (DM、HT、Dlp、HD、ステロイド使用、担癌患者など Charlson Comorbidities)、カテコラミン使用の有無 (ドパミン、ドブタミン、ノルアドレナリン、アドレナリン、バソプレシン)、医療情報として、入院年度、入院経路 (救急搬送か救急外来受診か)、病院のタイプ (大学病院か否か)、病床数、術後の病床 (ICUかHCUか一般床か)、入院後の介入内容として、輸血 (濃厚赤血球、新鮮凍結血漿、血小板)、人工呼吸器の有無、薬剤の使用 (抗DIC薬、免疫グロブリン、ステロイド)、HD、PMX-DHPの使用、入院時の臓器障害 (腎機能障害、心血管系、神経系、血液系、肝臓系) を組み入れた。AN69ST膜によるCRRTまたは他の標準的な膜によるCRRTを受ける確率を推定するために、多変量ロジスティック回帰分析を用いて各患者について傾向スコアを算出した。AN69ST膜使用群と非AN69ST膜使用群を最も近い傾向スコアによる1対1マッチングを行った。

入院死亡率はFisher's exact testを行い、入院滞在期間や入院総費用に関してはMann-Whitney-U testを行い、AN69ST群とnon-AN69ST群でKaplan-Meier survival curveをプロットし、生存曲線をlog-rank testを用いて比較した。

また、サブグループ解析として入院生存率に対して、上記全てのカテゴリ変数に対してBreslow-Day testを行い、連続変数には一般化線形モデルを用いて検討した。 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 【結 果】

本研究に組み込まれた患者は全数では2393名となった。AN69ST群は631名、non-AN69ST群は1762名となった。全患者での入院死亡率は38.9% (930/2393) となった。1対1傾向スコアマッチングを行い、片群545名となった。AN69ST群とnon-AN69ST群で比較すると、有意にAN69ST群では入院生存率を改善する結果となった (35.8% vs. 41.8%,  $p=0.046$ )。Kaplan-Meier survival curveをプロットし、生存期間分析を行うと、有意にAN69ST群では生存率が改善した (log-rank test,  $p=0.02$ )。入院滞在期間は、(32日 vs. 27日,  $p=0.03$ ) とAN69ST群で延長し、入院総費用は23,510.8GBP vs. 21,116.7GBP,  $p=0.02$ ) とAN69ST群費用が増えた。サブグループ解析においては明らかな有意差を認める変数はなかった。

## 【考 察】

肺炎による敗血症に対しては、他のCRRT膜と比べて、AN69ST膜を使用したCRRTでは予後改善効果が示唆される結果となった。一方で、我々の先行研究 (副論文) において、消化管穿孔後の急性汎発性腹膜炎に対しては、AN69ST膜は他のCRRT膜と比べて、入院死亡率や生存期間に明らかな有意差はなかった。

その理由としては、一つ目に考えられるのは、それらの敗血症を来す病原微生物の違いが考えられる。急性汎発性腹膜炎の原因微生物は、エンドトキシンを産生するグラム陰性桿菌が多いとされているが、肺炎においてはエンドトキシンを惹起することがないとされている非細菌性ないしはグラム陽性球菌であることが多い。AN69ST膜は、サイトカイン除去能がある事は明らかであるが、エンドトキシンに関しては不明であり、原因微生物の違いが、AN69ST膜の効果の違いに現れたのではないかと考えられる。その他に、汎発性腹膜炎では手術を行うが肺炎では行わない、ソースコントロールの有無や、重症度が違うなど病態の違いが考えられる。

本研究の制約はいくつかあるが、一つ目はDPCデータベース研究であり、血液検査データや、培養結果、バイタルサイン、APACHE II スコアなどの重症度を含まない。2つ目は、AN69ST膜では腎機能障害も敗血症にも適応があるが、その他の膜では腎機能障害の身が適応であり、患者層が異なる可能性がある。その他の制約にはその他のCRRT膜がPS膜やPMMA膜などの区別がつかないということや交絡因子が調整できていないことがある。

## 【結 論】

本研究では後ろ向きコホート研究において、肺炎による敗血症に対して、AN69ST膜がその他のCRRT膜と比べて入院死亡率や生存期間を改善し、臨床予後改善効果が示唆される結果となった。しかし、炎症性メディエータの除去・制御を目的とした血液浄化療法の現在の多くの課題も明らかになった。今後としては、更なる研究により、より詳細なAN69ST膜の臨床予後に与える効果が明らかになることが望まれる。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

敗血症の重症化を制御するために、炎症性メディエータの除去・制御を目的とした血液浄化療法が行われることがある。Acrylonitrile-co-methallyl sulfonate surface-treated (AN69ST) 膜はサイトカイン除去能を有するため、敗血症に適応のある国内唯一の持続血液濾過透析 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 膜であるが、その臨床効果を検討した報告はほとんどない。

申請論文では、肺炎を契機として入院した患者に対し、2日以内にCRRTを施行した患者を、AN69ST群とその他のnon-AN69ST群に2群に分類し、入院死亡率、入院滞在期間、入院中の総費用を比較することにより、肺炎による敗血症に対し標準的なCRRT膜と比べてAN69ST膜によるCRRTが臨床予後を改善する効果があるかどうかを検討している。

肺炎を契機に入院し、かつ2日以内にCRRTを施行した患者2490名に対し、Propensity score matching法による背景因子の調整を行った各545症例を対象に検討した結果、AN69ST群ではnon-AN69ST群に比べ、入院滞在期間は延長 (32日 vs. 27日,  $p = 0.03$ )、入院中の総費用 (4471301.9JPY vs. 4076454.9JPY,  $p = 0.02$ ) は増加したものの、有意に入院生存率 (41.8% vs. 35.8%,  $p = 0.046$ )、生存分析 (log-rank test,  $p = 0.02$ ) が改善したことを明らかにした。サブグループ解析で層別解析を行ったが、明らかな有意差を認める変数はなかった。

また、申請者は副論文において、消化管穿孔に伴う汎発性腹膜炎に対してAN69ST膜と他のCRRT膜との臨床効果の比較を行い、有意な改善は認めなかったとしているが、病原微生物の違いや外科的介入の有無など、様々な臨床的な考察がされている。今後、更なる臨床研究を要する。肺炎による敗血症に対しては、AN69ST膜は標準的なCRRT膜と比べて臨床予後を改善することが示唆されると本研究結果から結論付けている。

### 【研究方法の妥当性】

本研究は東京大学治験審査委員会により承認された、厚生労働科学研究DPCデータ調査班データ

ベースを使用した後ろ向き観察研究である。そのデータベースの中から肺炎を契機に入院した患者で2日以内に何らかのCRRTを施行した患者を適切に抽出した。AN69ST膜によるCRRTまたは他の標準的な膜によるCRRTを受ける確率を推定するために、傾向スコアの算出を行った後、Propensity score matching（最近傍マッチング、1対1マッチング、caliper 0.2）を行った。

入院死亡率はFisher's exact testを行い、入院滞在期間や入院総費用に関してはMann-Whitney-U testを行い、AN69ST群とnon-AN69ST群でlog-rank testを用いて生存分析を行った。また、サブグループ解析として入院生存率に対して、上記全てのカテゴリ変数に対してBreslow-Day testを行い、連続変数には一般化線形モデルを用いて検討した。 $p < 0.05$ を有意差ありとし、適切な統計解析法を行っている。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

申請論文は、世界的に敗血症に対する血液浄化療法の研究が盛んに行われている中、日本国内で唯一敗血症に適応のあるAN69ST膜の臨床的効果に関する検討である。これまでAN69ST膜に関するエビデンスは十分に示されておらず、肺炎による敗血症に対象患者を絞った研究は世界的にも初めてである。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、適切な患者選択と、Propensity score matching法を用いて対象患者の背景因子の調整がなされている。また、適切な方法で分析および統計解析が行われている。そこから出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、先行研究や関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では、肺炎による敗血症患者に対するAN69ST膜によるCRRTの有効性を検討し、結果としてAN69ST膜により、入院死亡率の改善を示唆する世界で初めての論文である。これは、AN69ST膜の臨床使用における適応や患者選択の判断に有用な可能性を示している。今後の肺炎、敗血症、ひいては血液浄化療法の進歩に大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請論文では、救急医学、集中治療医学について多くの研鑽を積み、また統計学に関する理論も学び、適切に研究デザインの作成、データの解析を行い、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は、独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

#### **(主論文公表誌)**

Artificial Organs

(00 : 1-9, 2022)