

論 文 要 旨

Circulating syndecan-1 as a predictor of persistent thrombocytopenia and lethal outcome: a population study of patients with suspected sepsis requiring intensive care

遷延する血小板減少および致死性転帰の予測因子としての循環シンデカン-1
：集中治療を必要とする敗血症が疑われる患者を対象とした研究

畠中 公作

【序論及び目的】

敗血症は、感染に対する調節不能な宿主反応によって引き起こされる生命を脅かす臓器障害として定義されている。最近の研究においては、血管内皮障害が敗血症における多臓器不全の主要な要因である可能性が示唆されている。敗血症では、血管内皮表面からのシンデカン-1などのプロテオグリカンの脱落、血管壁への白血球接着の増強、血管透過性の亢進、および血管内凝固が惹起される。この研究の目的は、循環シンデカン-1が血管内皮障害における臓器不全をもたらすバイオマーカーとしての潜在的な有用性を明らかにすることである。

【材料及び方法】

鹿児島大学病院のICUに入室した敗血症の疑いのある100人の患者を研究対象とした。血清シンデカン-1値は、酵素結合免疫吸着測定法を使用して測定した。28日生存者と非生存者の血清シンデカン-1値の違いは、Mann-Whitney *U* testによって分析した。Receiver-operating characteristics curve解析による波形下面積を使用して、28日死亡率に対する血清シンデカン-1値の予測能を定量化し比較した。血清シンデカン-1値と凝固マーカーの相関は、Spearman's rank correlation testで分析を行った。

【結 果】

- ① 非生存者の血清シンデカン-1値は、生存者の血清シンデカン-1値よりも1日目および3日目とも有意に高かった ($P < 0.01$)。
- ② 血清シンデカン-1値は凝固不全と腎不全と有意に相関していた ($\rho = 0.24, P < 0.05$)。
- ③ 血清シンデカン-1値は播種性血管内凝固スコアと弱い相関がみられた ($\rho = 0.33, P < 0.01$)。
- ④ 血清シンデカン-1 ≥ 21.4 ng/mLの患者は、血清シンデカン-1 < 21.4 ng/mLの患者と比較して血小板減少からの回復が遅延していた。

【結論及び考察】

本研究では、ICU入室初日の循環シンデカン-1が、敗血症を疑う患者の遷延する血小板減少と致命的転帰を予測できる可能性があることを示した。

Claushuisによると、血小板減少の遷延は敗血症においてよくみられる合併症であり、血管内皮障害、臓器不全、および転帰不良と関連している。また敗血症患者の血小板数は、ICU入室後4-5日の間は低いままであり、その後、重症度の低い症例では時間とともに増加するが、重症度の高い症例では、ICUにおいて治療を行なったとしても血小板数の減少は遷延すると報告している。本研究において、非生存者の血清シンデカン-1値は、生存者の血清シンデカン-1値よりも1日目および3日目ともに有意に高く、また、血清シンデカン-1値の高い患者群は、低い患者群と比較して血小板減少からの回復が遅延した。これらのことから、血清シンデカン-1値の上昇は、血小板減少の遷延を示しており、ICU入室時の血清シンデカン-1値から患者の重症度が識別できる可能性が示唆された。

我々の研究において、敗血症を疑う患者の血清シンデカン-1値は、凝固不全や腎不全と関連しているという結果が得られた。これは、凝固不全において、敗血症患者の血清シンデカン-1値は、血小板減少、凝固障害および凝固能低下と関連することを示した Piottiらの報告と一致した。敗血症により、血管内皮障害が惹起されたことで血小板減少が起これ、血清シンデカン-1値は、凝固不全と関連したことが示唆される。また、腎不全においては、血清シンデカン-1値の上昇が重度の外傷や敗血症の患者の急性腎障害の発生率の上昇と関連していることを示した Hattonらの研究と一致した。さらに、最近の Hahnの研究では、腎機能低下だけで循環シンデカン-1が数倍に変化することが示された。これらの結果から、腎血流量または糸球体濾過率の急激な低下は、腎における循環シンデカン-1のクリアランスを著しく低下させ、血清シンデカン-1値の著しい上昇をもたらす。そのため、血管内皮障害の指標として血清シンデカン-1値を評価する際には、この点を考慮する必要がある。

上述のような結論を得たが、本研究には次のような制限がある。第一に単一施設の研究で患者数が限られていたため、多変量解析を行うことができなかった。したがって、交絡因子の影響は不明である。第二に、ICUから退室した患者をフォローアップしなかったため、1日目には81人の生存者と19人の非生存者が研究対象となり、7日目には32人の生存者と12人の非生存者が研究対象となった。これは被験者の構成を歪める可能性がある。第三に、敗血症の診断は、この研究対象の全患者において確認されたわけではない。すべての患者の1日目のSOFAスコアは2点以上だったものの、ICU入室前のSOFAスコアが不明だった患者もいた。そのため、研究対象の選択基準は集中治療を必要とする感染が疑われる患者に特定した。

敗血症患者の血清シンデカン-1値を測定することの潜在的な有用性を解明するために、さらなる研究が必要である。

【結語】

循環シンデカン-1は、敗血症が疑われる患者の遷延する血小板減少、致命的転帰、播種性血管内凝固スコア、臓器不全と関連していたことから、血管内皮障害における臓器不全をもたらすバイオマーカーとなり得る可能性がある。