

論文の内容の要旨

論文題目 重症患者における多臓器連関

氏名 浅田 敏文

身体を構成する様々な臓器・システムの共通の目的は、生命を維持し身体の安定を保つことである。複数の臓器が障害された多臓器不全はICU内死亡の最大の原因であり、その死亡率は非常に高い。多臓器不全は臓器ごとにバイオマーカーなどを用いて評価され、全身の重症度は各臓器障害の程度やその数、スコアリングシステムを用いた点数の合計値で推定される。一方、臓器は独立して機能するのではなく互いに協調することで全身の安定を維持する。この協調的な関係性は各臓器機能と同様生命維持に不可欠なものであるが、多臓器を包括した臓器連関に関するエビデンスは少なく、身体におけるその重要性は概念の域を脱していない。臓器連関に関するエビデンスの蓄積により、各臓器に焦点をあてる従来の医療に新たな視点を加え、重症患者の治療を飛躍的に向上させることが期待される。本研究の目的は臓器連関と生命維持、身体の安定性の関係を調査することである。

対象は東京大学医学部附属病院ICUに入室した患者であり、院内死亡した患者を死亡者、生存退院した患者を生存者とした。生存者と死亡者を比較し、ネットワーク解析と主成分分析の2つの方法を用いて臓器連関の違いを評価した。本研究では、対象とした各臓器の状態をそれぞれ1つの代表的な臨床検査指標により評価し、2つの指標間でSpearmanの順位相関係数が統計学的に有意な場合に、対応する単臓器-単臓器の連関ありと解釈した。また、各臓器障害の程度の違いが解析におよぼす影響を緩和するため、全生存者から各臓器障害の程度が死亡者と同等な同数の生存者（matched生存者）を抽出した。

まず、ネットワーク解析を用いた方法では、282名のICU患者を解析対象とした。対象臓器は肺、心血管系、腎臓、肝臓、凝固系、炎症系、内分泌系、血球系、代謝系の9つとし、それぞれPaO₂/FIO₂、NTproBNP、血清クレアチニン値、総ビリルビン値、Dダイマー、CRP、血清Na値、血清Hb値、血糖値を指標として割り当てた。臓器連関を定量的に評価するために次の3項目で死亡者とmatched生存者を比較した。①単臓器-単臓器連関の数、②edge betweennessと呼ばれる指標を用いて9つの臓器を分割した場合のクラスター数、③単臓器-単臓器の連関の強さを、(Spearmanの順位相関係数)²で定量化したときの、全単臓器-単臓器連関の強さの平均値。40名の死亡者と40名のmatched生存者を比較した結果、単臓器-単臓器の数は生存者で12、死亡者で3と有意に生存者で臓器連関の数が多く（P=0.035）、9つの臓器は生存者で2つのクラスターにまとまったが、死亡者で7つのクラスターに細分化された（P=0.001）。さらに臓器連関の強さの平均値は生存者で0.119、死亡者で0.055であった（P=0.007）。単臓器-単臓器連関ありと解釈する際に、相関係数が有意かどうかの閾値を多重比較補正した場合や、242名の全生存者と死亡者を比較した場合にも同様の結果が得られ、死亡者では生存者と比較して有意に

臓器連関が破綻していた。

次に 570 名の ICU 患者を対象として、対象とする臓器、各臓器機能の指標を上記の解析とは一部変更し、主成分分析を用いた解析を行った。まず、主成分分析により臓器をクラスター分類し、各クラスター内での臓器連関の様相を比較した。次に、クラスターに含まれる複数の臓器の状態を、主成分得点を用いて統合し定量的評価をした。主成分得点はクラスターごとに Σ (各臓器の指標の値) \times (各指標の固有ベクトル) で計算した。さらに、血清 pH などのある一定の範囲に厳密にコントロールされているホメオスタシスの指標を参考に、主成分得点のばらつきをクラスターの安定性として解釈したうえで、各クラスターの安定性を生存者と死亡者と比較した。各臓器機能 (各臨床検査指標で評価) と臓器連関 (指標同士の相関で評価)、クラスターの安定性 (主成分得点のばらつきで評価) の関係が生存者と死亡者と相違があるか調査し、臓器連関が生命維持、身体の安定性と関連があるか検証した。対象臓器は肺、心血管系、腎臓、肝臓、凝固系、炎症系の 6 つとし、それぞれ PaO₂/FIO₂、血清乳酸値、血清 NGAL 値、総ビリルビン値、血小板数、CRP を指標として割り当てた。主成分得点のばらつきは Ansari-Bradley 検定により比較した。本解析では 91 名の死亡者と 91 名の matched 生存者および全生存者を比較した。全生存者と比較して死亡者では 6 つの指標の値は有意に悪かったが、matched 生存者と比較すると同等であった。主成分分析により、6 つの臓器は肺-腎臓-炎症系クラスターと心血管系-肝臓-凝固系クラスターの 2 つに統合された。心血管系-肝臓-凝固系クラスターでは、死亡者でのみ乳酸値 (心血管系の指標) が他の臓器指標と相関がなく孤立しており、生存者では 3 つの臓器は連関していた。死亡者における心血管系-肝臓-凝固系クラスターの主成分得点は、matched 生存者 (P=0.004)、全生存者 (P=0.002) のいずれと比較しても有意にばらついていた。肺-腎臓-炎症系クラスターでは、3 つの臓器は生存者、死亡者いずれにおいても連関しており、死亡者での得点のばらつきは全生存者および matched 生存者と同等であった。このことから、臓器が他臓器から孤立することと、身体の安定性 (生命維持および主成分得点のばらつきによって評価されたクラスターの安定性) は関連があることが示唆された。

本研究では、臓器連関が身体の安定性、生命維持に重要な役割を担っているという概念を定量的に検証し、臓器連関の重要性を示唆する結果が得られた。これらの結果は今後臓器連関の概念を臨床現場へ応用していくための論拠となると考える。一方、本研究結果はいずれも集団解析によって得られたものであるため、個人レベルでも同様の結果が得られるか検証が必要である。また、臨床応用のためには臓器機能の多面性、流動性、非線形性を考慮しなければならず、さらなる検証が必要である。