

博士論文要旨

血管内皮障害に着目したシンデカン-1 による 救急領域の重症化予測に関する研究

鈴木 景子

救急領域において、疾患の重症度や臓器障害等の進展を迅速かつ正確に評価することは、早期に適切な治療法の選択へとつながり、救命率向上に寄与できる。一方、血管内皮細胞の管腔表面に存在するグリコカリックス (GCX) は、血管透過性の調整等の血管内恒常性維持に寄与しているが、感染などの炎症反応により容易に障害される。血管内皮 GCX が障害されると、GCX の構成成分であるシンデカン-1 (SDC1) などが循環血液中に脱落し、血管透過性が亢進する。その結果、体液成分が血管外に漏出するため、循環障害を引き起こし、臓器障害に至る。したがって、血管内皮障害時に血液中に脱落する GCX 構成成分を測定することは、臓器機能障害のバイオマーカーとして使用できる可能性がある。本研究では血管内皮障害に着目して、救急領域における重症化予測マーカーとしての SDC1 の有用性を検討した。

1. 重症患者における臓器障害に対するバイオマーカーとしての SDC1 の有用性の検討

SDC1 によって早期に臓器障害を検出することを目的として、集中治療室に入室した重症患者を対象に、各臓器障害に関わる検査値に対する血清 SDC1 濃度の影響を検討した。その結果、血清 SDC1 値は翌日の AST、ALT、T-Bil、CRE、BUN、FDP、AT III 値および輸液量と有意な関連を認め、このうち、AST、ALT、CRE、BUN 値および輸液量は、血清 SDC1 濃度によって経時的変化（傾き）が有意に異なった。さらに、血清 SDC1 濃度は死亡率と

の有意な関連が認められた。以上より、血清 SDC1 濃度は重症患者における肝臓、腎臓、凝固系障害の早期検出および死亡予測のためのバイオマーカーとして有用であることが示唆された。

2. 重症外傷患者に対する重症度マーカーとしての SDC1 の有用性の検討

外傷患者の重症度マーカーとしての SDC1 の有用性を明らかにすることを目的として、重症外傷患者を対象に、血清 SDC1 濃度と現在汎用されている多発外傷に対する重症度スコア (ISS) との関連を検討した。その結果、血清 SDC1 濃度は ISS と有意に関連しており、特に「胸部」、「腹部または骨盤内臓器」および「四肢または骨盤」の損傷との関連が認められた。さらに、血清 SDC1 濃度は外傷患者に対する予測生存率との有意な関連を認めた。以上より、血清 SDC1 濃度は重症外傷患者において、特に体感部位の外傷に対する重症度評価のためのバイオマーカーとして有用であることが示唆された。

3. 重症 COVID-19 症例における病態変化と血清 SDC1 濃度との関連に関する検討

新型コロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) の病態の機序として血管内皮障害が関わることから、救急搬送された人工呼吸器管理を要する重症 COVID-19 症例における経時的な病態変化と血清 SDC1 濃度との関連を検討した。その結果、血清 SDC1 濃度は本症例の病態変化に応じて変動し、血清 SDC1 濃度が COVID-19 の重症化予測に有用である可能性が考えられた。

以上より、本研究では血管内皮 GCX の構成成分である SDC1 が救急領域における臓器障害や外傷、COVID-19 の重症化予測マーカーとして有用である可能性が示された。本研究成果が重症患者の病態予測の向上および予後改善の一助につながることを期待される。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	鈴木 景子 (愛知県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第410号
学位授与年月日	令和5年3月10日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	血管内皮障害に着目したシンデカン-1による救急領域の重症化予測に関する研究
論文審査委員	(主査) 林 秀樹
	(副査) 井口 和弘
	(副査) 田中 宏幸

本論文は、血管内皮障害が臓器障害に先んじて引き起こされることに着目し、血管内皮表面に存在するグリコカリックスが障害された際に血中に放出されるシンデカン-1の救急領域における重症化予測マーカーとしての有用性を検討したものである。

集中治療室に入室した重症患者を対象に検討した結果、血清シンデカン-1濃度は、翌日の肝臓、腎臓、凝固障害に関わる各検査値および死亡率と有意に関連することを明らかにした。さらに、救急搬送された重症外傷患者を対象に検討した結果、血清シンデカン-1濃度は、多発外傷に対する重症度スコアである **injury severity score** および予測生存率と有意に関連し、損傷部位別の解析において「胸部」、「腹部または骨盤内臓器」、「四肢または骨盤」の各スコアと関連することを明らかにした。また、ケーススタディを通じて、救急搬送された人工呼吸器管理を要する重症の新型コロナウイルス感染症患者の血清シンデカン-1濃度は、動脈血酸素分圧／吸入酸素濃度比やD-ダイマーの値に応じて変動する可能性を見出している。

以上より、本論文は救急領域において疾患の重症度や臓器障害の進展を迅速に予測するためのバイオマーカーを開発する上で重要なエビデンスになると考える。よって、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。