

氏 名	木 村 暁 史
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 7 5 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成27年2月13日
論 文 題 目	重症敗血症時の免疫不全状態の病態解析とその対策に関する研究 ー免疫担当細胞に対する PMX-DHP の効果に着目してー
審査担当専門委員	(主査) 東 京 大 学 教 授 岩 本 愛 吉 東 北 大 学 教 授 賀 来 満 夫 大学評価・学位授与機構 教 授 中 原 一 彦

審 査 の 結 果 の 要 旨

重症敗血症患者の救命率改善には、敗血症の急性期以降における免疫機能不全 (immunoparalysis) の病態解明とその対策が重要である。申請者は、敗血症患者の免疫機能不全の評価を行い、エンドトキシン吸着療法 (polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion therapy: PMX-DHP) に着目し、臨床的及び基礎的見地から検討を加えた。また、大腸菌の静注によるラット敗血症モデルにより、PMX-DHP の効果を実験的に検討した。

本研究によって、重症敗血症患者では CD4+T 細胞における Treg 比率が増加し、NK 細胞の IFN- γ 産生能の低下、IL-6 及び IL-10 の血中濃度上昇等を認め、immunoparalysis 状態にあることが示唆された。敗血症ショックの状態にある患者では、末梢血単核球の IFN- γ 産生能が健常人と比較して有意に低下していた。また PMX-DHP は臨床的に循環動態や Catecholamine Index を改善し、末梢血 Treg 細胞、血中 IL-6 及び IL-10 の濃度を低下させ、IFN- γ 産生能を改善したことから、immunoparalysis を改善する効果を有することが示唆された。大腸菌の静注によるラット敗血症モデルでは、小動物用ポリミキシン B 固定化ミニカラム膜には多数の血球が付着し、一部の細胞は強固に付着していた。PMX-DHP は、血中及び肝臓中の大腸菌生菌数を有意に減少させ、大腸菌クリアランスを改善したのみならず、肝組織中の IFN- γ 濃度の増加や肝単核球及び肝組織のアポトーシスを抑制する作用を示し、PMX-DHP が肝臓の免疫機能を改善する機能を有することが示唆された。すなわち本研究の成果は、重症敗血症の後期における免疫不全状態の病態解明と治療の向上に寄与することが期待される。よって、本論文の学術的価値は高く博士 (医学) として合格と判断した。