

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	堀 部 昌 靖
論文審査担当者	主 査	内科学	金 井 隆 典	
衛生学公衆衛生学	岡 村 智 教	病理学	坂 元 亨 宇	
救急医学	佐々木 淳 一			
学力確認担当者：			審査委員長：岡村 智教	
			試問日：平成29年 7月26日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Has No Efficacy in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis A Retrospective Multicenter Cohort Study (蛋白分解酵素阻害薬の膵局所動注療法は重症膵炎の治療において効果を認めなかった後ろ向き多施設コホート研究)				
<p>本研究では重症急性膵炎に対する膵局所動注療法の有効性を多施設後ろ向き観察研究で検証したところ、動注療法は死亡率、続発性膵感染率、侵襲的処置率のいずれのアウトカムにおいても有意な改善を認めなかった。しかし、予め計画されていた膵壊死範囲毎のサブグループ解析では壊死範囲が50%以上の群において動注療法は低い侵襲的処置率と有意に関連を認めたことを報告した。</p> <p>審査では動注療法は完全に壊死した状態でも効果があるかどうかを問われた。壊死性膵炎は膵虚血状態から進展した病態であり、壊死が完成した段階では動注療法は有効でないと考えられる。膵壊死は発症から72時間以降に完成されるとされており、動注療法の適応となるのは膵虚血状態である発症から72時間以内の症例に限られると回答された。原因疾患別に動注療法の有効性に差があるか問われた。膵炎の主な原因としてアルコール性、胆石性、特発性が挙げられる。原因別に動注療法の有効性を検討したが、原因によって効果の差は認めなかったと回答された。動注療法群と非動注療法群の比較がなされているが、対象が大きく異なり、比較対象として不適切ではないかと問われた。動注療法群と非動注療法群の背景の比較では重症度や壊死範囲など動注療法群の方が有意に重症であった。今回多変量解析によって重症度や壊死範囲などの交絡因子を補正することで比較可能な対象として近づけるように努力した。しかし今後前向き研究等で対象を厳密に同じにして比較する必要があると回答された。壊死範囲以外でのサブグループ解析の候補として病理所見などを含めて他にあるかどうかを問われた。急性膵炎後の病理解剖では膵炎自体による変化と、死亡後の二次的変化の鑑別が困難であり、病理レベルでの検討は非常に難しいと急性膵炎の病理の専門家よりコメントを頂いている。現時点ではCTによる壊死の所見以外での有効なサブグループはないと思われると回答された。観察研究のメタアナリシスの結果と今回の後ろ向き多施設観察研究の結果が異なることについて質問された。原因は出版バイアスと考えられる。今回の後ろ向き研究結果では動注療法が有効でない症例も多く組み入れたことで有意差が付かなかったと考えられるが、オッズ比は1未満であり、方向性としては一致していると回答した。今後の研究方向性について質問された。現在東北大学が中心となり、重度な造影不良を認める重症急性膵炎に対して医師主導治験（第二相試験）を行っており、慶應義塾大学も参加している。今回有効性を認めたサブグループに近い症例を対象としており、この治験の結果次第で、動注療法の第三相試験に着手するかどうかの方向性が定まると回答した。</p> <p>以上本研究は検討すべき課題を残しているものの、動注療法が有効な可能性があるサブグループを指摘でき、今後前向き研究の対象を明確にした点において非常に有意義な研究であると評価された。</p>				