

氏 名	うめむら たけひろ 梅村 武寛						
学 位 の 種 類	博士（医学）						
報 告 番 号	乙第 1675 号						
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 21 日						
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）						
学 位 論 文 題 目	Fibrinogen and base excess levels as predictive markers of the need for massive blood transfusion after blunt trauma （フィブリノゲンと余剰塩基は鈍的外傷時の大量輸血予測因子 となり得る）						
論 文 審 査 委 員	<table> <tr> <td>（主 査） 福岡大学</td><td>教授 山浦 健</td></tr> <tr> <td>（副 査） 福岡大学</td><td>教授 松永 彰</td></tr> <tr> <td>福岡大学</td><td>准教授 高木 誠司</td></tr> </table>	（主 査） 福岡大学	教授 山浦 健	（副 査） 福岡大学	教授 松永 彰	福岡大学	准教授 高木 誠司
（主 査） 福岡大学	教授 山浦 健						
（副 査） 福岡大学	教授 松永 彰						
福岡大学	准教授 高木 誠司						

内 容 の 要 旨

【目的】

外傷における主な死亡原因は重篤な出血によるものであり、輸血療法はそれに対する重要な戦略の一つである。大量輸血（massive transfusion；MT）は濃厚赤血球（PRBC）を受傷後 24 時間以内に 10 単位以上投与された場合と定義されることが多い。外傷患者の 10%に輸血療法が施行され、さらにその 30%に MT が必要とされる。外傷患者に対し、迅速に MT の要否を予測することは出血死を回避し、生命予後改善に繋がる可能性がある。現在、重症多発外傷患者における MT を予測するスコアリングシステムがいくつか存在するが、これらのシステムはいくつかの因子を組み合わせるため複雑さがある。一方、一般的に測定される採血によって得られる検査項目（ヘモグロビン、PT-INR）が MT の予測因子になりえると報告されており、単一の因子で MT を予測できる可能性がある。さらに近年、新鮮凍結血漿（FFP）と PRBC を同時に輸血し、その FFP 投与割合を高くすることで死亡率を改善できることが報告されている。FFP には凝固反応の最終基質である fibrinogen（Fbg）を含んでおり、血中の Fbg 値が MT の予測因子になり得る可能性がある。さらに、base excess（BE）の測定は多くの患者で施行されており、MT の予測因子になり得ることが報告されている。故に今回我々は、Fbg 値と BE に注目し、これらが既存の MT 予測のためのスコアリングシステムに用いられている因子と同様に MT 予測因子になり得る否かを検討した。

【対象と方法】

2009 年 6 月から 2011 年 12 月までの間に福岡大学病院救命救急センターに入院となっ

た Injury Severity Score ≥ 16 の外傷患者 153 例を後ろ向きに検討した。来院後 24 時間以内に PRBC を 10 単位以上輸血された患者および 24 時間以内に出血死した患者を MT 群、それ以外を non-MT 群に分類した。MT を予測するスコアリングシステム (ABC score ; Assessment Blood Consumption score 、TASH score ; Trauma-associated Severe Hemorrhage score) に用いられている因子 (性別、バイタルサイン、FAST ; focused assessment with sonography for trauma、骨盤骨折の有無、大腿骨開放骨折の有無、ヘモグロビン値、BE) に Fbg 値を説明変数に加え、目的変数を MT の要否とし多変量ロジスティック回帰分析を行った。さらに各因子単一での MT 予測能を評価するため receiver operating characteristic 解析を行い area under the curve (AUC) を算出した。

【結果】

MT 群は 39 例、non-MT 群は 114 例であった。多変量ロジスティック回帰分析の結果は BE (odds ratio ; OR, 0.855, confidence interval ; CI, 0.745-0.971) と Fbg 値 (OR, 0.992 CI, 0.986-0.998) は、MT の独立した予測因子であった。また、BE、Fbg 値、ABC スコア、TASH スコアの AUC は、それぞれ、0.845、0.765、0.724、0.833 であった。BE、Fbg 値、ABC スコア、TASH スコアの MT に対する optimal cut-off value は、それぞれ、 -1.4 (感度 80%、特異度 67%)、211 mg/ dL (感度 78%、特異度 65%)、1 点 (感度 64%、特異度 78%)、5 点 (感度 77%、特異度 77%) であった。

【結論】

BE と Fbg 値は MT の予測因子となる可能性があることが示唆された。重症外傷患者においては来院時に point of care test として BE と Fbg 値を測定することが有用である可能性が示唆された。

審査の結果の要旨

本論文について

若年者・生産年齢者層において死因順位が高い外傷死に対して、「防ぎ得た外傷死」を回避するために、外傷初期診療において様々な治療戦略が系統的に整理され、常々見直され改訂されてきている。本論文は、申請者が日々の外傷診療に従事する中で外傷初期治療において重要な戦略である輸血療法、特に大量輸血について予測因子を後ろ向きに検索・解析したもので、臨床的な価値は大きい。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明確さは下記の通りである。

1) 斬新さ

現在までに、種々の方法・因子で大量輸血の予測因子を検討されているが、凝固線溶

系マーカーを用いた予測因子の研究は少なく、斬新である。

2) 重要性

外傷死は交通事故や転落など高エネルギー外傷によることが多いが、その際に生じる重篤な出血が主な死亡原因である。これを回避するためには、止血術と同時に、あるいは先行して輸血療法が開始されることが必要であり、その輸血療法には血液凝固能を維持するための凝固因子の補充も大切である。大量輸血時には赤血球製剤のみならず、新鮮凍結血漿も同時に投与することの重要性が明らかになっており、その大量輸血の必要性の有無を受傷後早期に予測することは極めて重要と考えられる。その因子を複数の因子でなく、単一の因子として凝固系のマーカーである Fbg が予測因子であることを明らかにしたことは、臨床上も極めて有益と考えられる。

3) 研究方法の正確性

自施設での外傷治療データベースを構築し、153 例の外傷治療データから解析を行った。現在までに使用されている大量輸血予測スコアリングシステムに用いられている因子と血液凝固データを後ろ向きに解析し、大量輸血群と非大量輸血群に分けて単変量解析により予測因子を抽出したのち、多変量解析を用いて Fbg と余剰塩基 (BE) が大量輸血の独立した予測因子であることを証明した。また、これまでの予測スコアリングシステムとの比較について ROC 解析を用いて行ない、この 2 つの単一因子がこれまでの予測スコアリングシステムと同等であることを統計学的に証明していた。

4) 表現の明確さ

大量輸血予測スコアリングシステムでは複数の因子を組み合わせる必要があり時間と手間を要したが、今回明らかにした Fbg と余剰塩基 (BE) は簡便でベッドサイドでも測定できる単一の独立した予測因子として有用であることを明確に示した。これまでの予測スコアリングシステムと比較しても同等に信頼性が高いことも示しており、Surgery today に原著論文として掲載されている。

審査委員から Fbg、BE 単独での予測能が臨床上十分な精度を持つのか、各因子を組み合わせ使用する方法があるのではないか、測定方法の工夫についてや他の凝固線溶系マーカーが予測因子となる可能性について、質疑されたが、申請者は的確に回答した。本論文の結果は、臨床上も有益であり学位授与に十分に相当する研究と判定された。

5) 主な質疑応答

「方法論について」

Q1 大量輸血群に早期出血死症例を含むか含まないかで結果が異なる可能性があるがどうか。A1 今回の検討では差異はなかった。

Q2 損傷部位の検討は行えていないがそれに関してはどう考えているか？

A2 頭部外傷の有無で凝固障害をきたしやすいという報告もあり、今後症例数が多くなればサブ解析などにより検討すべきことではある。

Q3 臨床現場で測定できることが予測因子としては重要であるが、迅速検査機器の正確性どうか。またいつから使用しているか。

A3 既存の臨床結果測定値と同等の正確性を持つと証明されている。今回の検討を行ったのちから臨床現場で使用されている

「結果・考察について」

Q4 Fbg 値低下単独で予測因子となればいいが結果はそこまで判別能が高くはないのでは？

A4 多変量解析上は独立した因子として検出された。临床上は同時にいろいろな検査結果もでてくるためこの Fbg 単独で判断することはないかもしれない

Q5 Fbg 値の低下に昌質液投与量が影響するかについてはどう考えるか？

A5 同じ考えである。ただし、今回の検討において、当地域では、当病院搬送例においては、救急隊からの直接搬送例がほとんどであり、メディカルコントロールの中でも現場からの医行為介入はほとんど行っていないことから、本論文における影響についてはなかったであろうと考えている。

Q6 Fbg 値の継時的変化はどう考えるか。

A6 今回は検討していないが、その後に経時的変化についても引き続き検討している。

Q7 今回の研究の中で Fbg 値を 211mg/dL とカットオフ値として示しているが、临床上は Fbg 値を上昇させるのに新鮮凍結血漿 (FFP) のみでは大量投与が必要になるが、今後の臨床において先生はどう考えますか？

A7 FFP のみでは上昇させるには難しいことは経験上も感じている。国内でも Fbg 濃縮製剤が重症多発外傷治療時にも使用できることを所望している。

Q8 Fbg が高値であっても D ダイマーが高ければ予後不良であるとの報告が最近されているが、Fbg 以外のマーカーについてはどう考えますか？

A8 今後、他のマーカーの可能性を検討していきたい。

Q9 抗線溶療法を受傷後早期に行なうことが多いがその影響については、どう考えるか？

A9 今回の治療経過の中では抗線溶療法はすべて行っている。これについての検討は行っていないが、興味があり今後の課題とさせていただく。

Q10 大量出血の因子として、低体温があるが今回の検討ではどの程度が含まれているのか。

A10 外傷死の3徴としての低体温は今までの報告通り重要と考えているが検討していない。今回検討した凝固異常は来院時すぐの採血であり低体温はあまりなかったものと考えている。今回の患者群では低体温に先立ち凝固障害を生じていると考えており、体温そのものは予測因子になりにくいのではないかと考える。

Q11 BEはTASHスコアに含まれているのになぜTASHの予測能が低いのか。

A11 TASHスコアには各因子に係数があり重みづけがあること、因子を多くして特異度も重視した結果と考える。

Q12 BE -1.4以下であれば大量輸血を行うということでいいのか。

A12 Fbg 211 mg/dlの結果もそうだが、臨床的にはふつうにみる測定結果値である。これは、あくまでも被験者が重症多発外傷患者であることが大前提であり、健常者の測定結果とは一致するものではないと考える。

Q13 今回独立した予測因子としてFbg、BEをあげているが、この2つの組み合わせではさらに制度があがるのか。

A13 検討していませんので今後の検討課題として考えています。

以上の審査結果により、本論文は斬新さ、臨床的な重要性と的確な質疑応答により 学位論文に値すると評価された。