氏　　名	なかもり　えりさ 中森　絵里砂
学位の種類	博士（医学）
報告番号	乙第 1957 号
学位授与の日付	令和 4 年 10 月 6 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	Postoperative noninvasive hemoglobin monitoring is useful to prevent unnoticed postoperative anemia and inappropriate blood transfusion in patients undergoing total hip or knee arthroplasty: a randomized controlled trial （股関節または膝関節全置換術後の非侵襲的ヘモグロビンモニタリングは、術後貧血と不適切な輸血を防ぐ：無作為化比較試験）
論文審査委員	（主　査）福岡大学　教授　石倉　宏恭 （副　査）福岡大学　教授　髙松　泰 福岡大学　講師　大野　芳典

内　容　の　要　旨

【目的】

股関節全置換術（THA）や膝関節全置換術（TKA）は、術後に著しい出血を伴うことがある。THA や TKA を受ける患者は一般的に高齢者であるが、整形外科手術を受ける高齢患者において、術後の貧血が入院期間の延長に関係することが示されている。更に、高齢患者は心血管系疾患などの併存疾患を有していることが多く、貧血の許容範囲は狭い。従って、これら患者の術後管理において貧血の早期発見と是正が重要となる。貧血の診断のためには、ヘモグロビン値（Hb）の評価が必要だが、頻回な採血は出血量の増加と患者の負担につながり、必要最低限とすべきである。貧血の是正には、輸血が用いられるが、輸血は手術患者における感染症、心臓の有害事象、死亡率、罹患率と関係していると報告されており、過度の是正を避け、必要最低限の輸血に留めるべきである。パルス Co-Oximeter を用いたパルスヘモグロビン（SpHb）測定は、連続的かつ非侵襲的な Hb 測定方法である。この方法は、採血による Hb 実測値と相関することが報告されており、また、輸血必要性の予測と、赤血球輸血率の低下に有用であると報告されている。しかし、その臨床的有用性には議論の余地があり、特に外科手術後の SpHb 測定の有用性については明かでない。そこで我々は、SpHb 測定が THA および TKA 患者における術後貧血と

不適切な同種血輸血の発生率を減少させるという仮説を検討した。

【対象と方法】

本研究は、福岡大学病院の倫理審査委員会の承認を得て実施した。2015 年 12 月 20 日から 2017 年 1 月 31 日の間に福岡大学病院で THA または TKA を受けた 20 歳以上の患者を対象として、無作為化比較試験を計画した。術前の Hb 値が 13 g/dL 以上の患者、術前に輸血を受けた患者、透析を受けている患者を除外し、書面によるインフォームドコンセントを得た。対象患者は、SpHb 値を輸血の指標として輸血を施行する群（SpHb 群)、外科医の経験に基づき輸血を施行する群（対照群）の２群に無作為に割り付けた。

対照群を含む全例で SpHb 測定を実施した。SpHb センサーは手術室入室時から術後 1 日目（POD1）の朝まで、血圧計を装着していない上肢の第 2 または 3 指に装着し、シールドで覆いモニターに接続した。測定開始時、静脈より採血し検査室で Hb 値を実測し、SpHb の校正を行った。SpHb 群では、モニターに表示される SpHb を指標に、SpHb ＞ 8 g/dL を維持するように輸血を行った。対照群では、SpHb モニターの画面を主治医に見えないようにし、臨床症状、出血量、実測 Hb 値などを輸血の指標とし、術後 1 日目（POD1）における Hb 値の目標値を> 8 g/dL として外科医の判断で輸血を行った。末梢血流の低下は SpHb の精度に影響するため、灌流指数＜１の患者は解析から除外した。

主要評価項目は、POD1 までの期間に術後 SpHb 値が目標 SpHb 値（< 8 g/dL）を下回った時間とその度合の積（AUC:area-under SpHb 8 g/dL[g/dL-min]）と POD1 における実測 Hb < 8 g/dL の発生率とした。副次的評価項目として、輸血量と不適切輸血（SpHb ＞ 12 g/dL での輸血を不必要輸血、SpHb < 8 g/dL での輸血を輸血遅延と定義）の発生率を評価した。

【結果】

150 人の患者を対象とした（THA75 名、TKA75 名)。5 名の患者を除外（術前の Hb ＞ 13 g/dL（n = 1)、術前輸血（n = 1)、血液透析（n = 1)、灌流指数＜1（n = 2)）し、145 名（対照群：72 名（THA: n = 36, TKA: n = 36)、SpHb 群：73 名（THA: n = 36, TKA: n = 37)）の患者を対象に最終的な解析を行った。両群の患者背景には有意差はなかった。

主要評価項目に関する検討では、SpHb < 8 g/dL の AUC は、対照群 37.6 ± 44.1 g/dL-min（5 例)、SpHb 群 0 g/dL-min（P = 0.0281）であった。POD1 における平均 Hb 値は、対照群 10.7 ± 1.3 g/dL、SpHb 群 10.8 ± 1.2 g/dL で、POD1 の実測 Hb < 8 g/dL の患者は、対照群で 1 名、SpHb 群で 0 名であった。最小 Hb 値は、対照群 6.2 g/dL、SpHb 群 7.4 g/dL であった。POD2 の Hb 値が 8 g/dL 未満であった患者は、対照群で 1 名、SpHb 群で 3 名であった。POD1 の朝までに 41 名（対照群 19 名、SpHb 群 22 名）が同種血輸血を受けた。術後同種血輸血を受けた患者の割合（n = 19 [26 %] , vs n = 22 [30 %], P = 0.71）または輸血量（同種血輸血 354 ± 127 mL vs 382 ± 138 mL, P = 0.50）に差はなかった。同種血輸血を受けた患者のうち、SpHb 群では不適切な同種血輸

血はなかったが、対照群では7名が不適切な同種血輸血を受けていた（不必要輸血：5名、遅延輸血：2名、P=0.0022）。SpHb 測定終了時、両群の同種血輸血量には有意差を認めなかった（392 ± 154 mL vs 400 ± 150 mL）。

【結論】

本研究の結果から、THA や TKA 患者において、SpHb を指標にした術後輸血管理は、貧血の持続時間を減少させ、不適切輸血の頻度を減少させた。

貧血の是正のためには輸血が必要だが、輸血開始の判断は、臨床症状と Hb 値が指標として用いられている。実測 Hb 値の代用として SpHb 値を用いた場合、測定値の正確さが重要であるが、その測定精度は比較的広い範囲で一致しており、最近の多施設共同研究においても、実測 Hb 値と SpHb 値の差の標準偏差は 0.24 g／dL であったことが報告されており、その測定精度は非常に高い。さらに校正により、SpHb の測定精度はさらに改善することも報告されている。遅滞なく適切な輸血を行うためには、SpHb の時間経過を把握することも有用であり、侵襲的な実測 Hb 測定施行に関する有効な判断材料となる。

本研究結果から、SpHb 測定は医療スタッフが気づかない貧血を検出し、術後貧血の総時間と重症度を減らすことが示された。この点は、整形外科手術後の貧血による合併症予防に有効であり、特に高齢患者にとっては利点である。股関節骨折の高齢患者において、術後せん妄の予防に SpHb 測定が有用であったことも報告されている。

本研究にはいくつかの限界がある。我々は SpHb センサーの初期バージョン（Rev L）を使用したが、SpHb のセンサーや測定アルゴリズムはさらに開発が続けられており、新しいバージョンのセンサーを使用すれば、より精度の高い結果が得られた可能性がある。また、今回の研究プロトコールでは、SpHb 測定を POD1 まで継続したが、研究期間が短く不十分であった可能性がある。POD2 に最低ヘモグロビン値が観測された患者もおり、研究期間を長くすれば、異なる結果が得られた可能性もある。

THA や TKA を受ける患者において、SpHb を指標にした術後輸血管理は、貧血の持続時間を減少させ、不適切輸血の割合を減少させる。

審査の結果の要旨

手術患者における貧血の持続や不必要な輸血は、患者の予後を悪化させることがこれまでの研究で明らかになっている。本研究の目的は股関節全置換術（total hip arthroplasty: THA）および人工膝関節全置換術（total knee arthroplasty: TKA）術後患者を対象として、手術後に特殊なパルス CO オキシメトリを使用し、非侵襲的に総ヘモ

グロビン値（SpHb）を測定した際、採血により測定する従来法の Hb 濃度測定と比較して、SpHb が予期せぬ術後の貧血を検出し、不適切な輸血を減らし、外科手術後の合併症の予防と予後改善につながるか否かを検討した。

今回の検討結果次第で、今後 SpHb 測定が周術期の不必要な採血の減少や輸血適正化、さらには医療費削減にもつながる可能性があり、さらなる研究の発展が期待される極めて興味深い論文である。

本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、主な質疑応答は以下のとおりである。

1. 斬新さ

SpHb の臨床的有用性については様々な議論があり、外科手術後の有用性については明らかでない。本論文は、整形外科領域で頻度の高い手術である THA および TKA 術後の SpHb 測定が従来法による Hb 測定よりも予期せぬ術後の貧血を検出し、不適切な同種血輸血の発生率を減少させることを明らかにした。整形外科領域において SpHb の有用性を証明した初めての報告であり、斬新な内容と言える。

2. 重要性

高齢化に伴い関節症罹患患者は増加している。THA および TKA は、術中・術後に多量の出血を伴うことがあるが、術後の SpHb 測定は従来法による Hb 測定と比較して貧血の早期発見と不必要な輸血の回避につながる可能性があり、本検討の重要性は高いと判断できる。加えて、従来法による Hb 値測定は侵襲的であると共に、不必要な出血や医療従事者の感染の危険性を伴うため可能な限り避けるべきである。SpHb は既に通常測定による Hb 値と高い相関性を有することが証明されており、非侵襲的、即時的かつ簡便に血中 Hb 値が測定できる。

3. 研究方法の正確性

本論文の研究デザインや手法については福岡大学の倫理審査委員会で承認を得ており、十分な正確性が担保されている。更に定評のある学術誌である Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation（IF 1.87）に掲載されており、研究方法の正確性に関して国際的認知が得られているものと判断できる。

4. 表現の明確さ

研究の目的、方法、対象、結果、考察ともに十分検討され、明確な英語表記で記載されている。更に、定評のある学術誌である Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation に原著論文として掲載されていることより、 本論文の表現の明瞭性は保証されたものと判断できる。

5.　主な質疑応答

学位申請論文の内容の発表の後、審査員から申請者に対し以下の質疑応答が行われた。

Q：Hb13 g/dL を除外した理由は何か。
A：貧血は Hb13 g/dL 以下と定義されている。術前に貧血を認めない患者は、周術期の同種血輸血の可能性が低いと判断した。

Q：術前に輸血された患者を除外した理由は何か。
A：輸血により Hb 値が上昇し、術中術後の Hb 値や輸血量に影響すると判断した。

Q：自己血は術中・術後、いつ投与されているのか。
A：出血量により様々で、術中に投与が必要な患者や、術後に投与される患者もいる。

Q:術後数日後に貧血が出現しているが、なぜ術後 1 日目でモニタリングを終了したのか。今後同様の研究をするのであれば、術後何日目までモニタリングする予定か。
A：本研究の結果では、術後 2 日目に Hb 値が最低となっていた。最低でも 2 日間はモニタリングすべきと考えている。

Q：術後の採血のタイミングは決めていたか。
A：術後 1 日目の朝のみ採血することを決めていた。それ以降の採血は主治医の判断で施行された。

Q：SpHb はどのような原理で測定されるのか。
A：酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビン、メトヘモグロビン、一酸化炭素ヘモグロビンの測定原理はわかっているが、そこから SpHb 値をどのように算出しているかは企業秘密で公表されていない。

Q：酸素の取り込み不良な患者では、SpHb の測定値が変動しないのか。
A：CO_2 の影響を受ける論文はあるが、酸素濃度によって SpHb 値が影響をうけるか検討された論文は今まで発表されていない。

Q：実測 Hb 値を計測していても、不適切輸血であった患者がいたのか。
A：輸血時には必ずしも実測 Hb 測定は行っていない。SpHb 群は SpHb の値を基準に輸血されている。

Q：今後、SpHb 値のみで輸血開始の判断ができるのか。
A：SpHb の精度は証明されており、更に実測値で補正を行えば、更に精度は上昇する。SpHb

値は輸血の判断に有用だと考える。

Q：何を基準に術後の輸血開始の判断が行われているのか。
A：一般的に、主治医の主観や経験に基づいて輸血開始の判断が行われている。本研究の結果から、これらは非常に曖昧で不適切輸血につながることが示された。

Q：対象患者の年齢層はどうか。
A：約 9 割が高齢者（60 歳以上が 86%）である。

Q：術中の出血量や輸液量はどうであったか？
A：本研究では、術中出血量や輸液量に関して検討を行っていない。両郡間で差があった可能性もある。

以上より本論文は整形外科領域において SpHb 測定が、予期せぬ術後の貧血を検出し、不適切な輸血を減らし、外科手術後の合併症の予防と予後改善につながる可能性を示した初めての論文である。内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、および質疑応答の結果を踏まえ、審査員で協議した結果、本論文は学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。