

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15658

研究課題名(和文) 外傷初期凝固線溶系変化の病態生理解明

研究課題名(英文) Pathophysiology of coagulation and fibrinolysis at an early phase of trauma.

研究代表者

丸藤 哲 (Gando, Satoshi)

北海道大学・医学研究院・特任教授

研究者番号：30125306

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：外傷後の凝固線溶動態解明を目的として前向きおよび後ろ向き研究を実施した。外傷自体が引き起こす凝固線溶系変化があることを確認した。重症外傷では、生理的止血・創傷治癒過程が破綻し病的凝固線溶系変化が起こる。この病態は凝固亢進、凝固制御機能不全、線溶抑制であり、播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation, DIC)の病態生理に一致する事を基礎実験で確認した。この成果をこれまでの教室の研究内容と合わせて数本の英文総説および英文原著として公表した。これらの結果を臨床症例で確認するために、前向き多施設共同研究を北海道大学が研究主管校として実施した。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the mechanisms of trauma-induced coagulopathy, prospective and retrospective studies were performed. We demonstrated that trauma itself induces changes in coagulation and fibrinolysis, which consists of activation of coagulation (thrombin generation), insufficient anticoagulation systems (TFPI, antithrombin, protein C and thrombomodulin), and inhibition of fibrinolysis by PAI-1. The conditions are coincided with the pathophysiology of disseminated intravascular coagulation (DIC). These evidences were also confirmed by experimental studies using Noble-Collip Drum rat trauma models. Base on the results, we have published several original studies and review articles including one systematic review. To confirm these phenomenon, we, have conducted prospective multicenter study recruiting 108 institutes in Japan. The study has now completed and is waiting the publication of the obtained results in the English journal.

研究分野：医歯薬学

キーワード：外傷 凝固線溶系 播種性血管内症候群(DIC)

1. 研究開始当初の背景

外傷後の凝固線溶系変化は生理的止血・創傷治癒過程と病的変化を区別して論ずるべきであり、病的変化はこれまで本邦のみならず世界的に外傷自体が引き起こす DIC が主体であり、これをショック・組織低灌流による一次線溶亢進と希釈・低体温・アシドーシスが修飾すると考えられてきた。しかし、欧米の一部外傷外科医は、外傷自体は凝固障害の原因となりえず二次性に引き起こされる希釈性凝固障害が外傷性凝固障害の本態と理解していた。2000 年代初頭に外傷自体起因する凝固障害が再確認され、DIC の病態を否定する一派が希釈性凝固障害に代わる理論として acute coagulopathy trauma-shock (ACOTS) の概念を新しく提案するに至った。研究代表者は、数年に渡り DIC と ACOTS の相違を考察し後者の矛盾を指摘してきたが、新たな前向き臨床研究と基礎的研究により外傷初期凝固線溶系変化の病態生理を確認した上で、大規模多施設共同研究を行い DIC 説の妥当性を確立する事を着想した。

2. 研究の目的

外傷後の凝固線溶系変化は生理的止血・創傷治癒過程と病的変化を区別して論じられる。病的変化の主体は線溶亢進型播種性血管内凝固症候群 (DIC) であるとする説と、急性外傷性凝固障害 (ACOTS) であるとする説が存在する。本研究の目的は、1) 単施設前向き臨床研究と基礎的研究により外傷初期凝固線溶系変化の病態生理を解明し ACOTS 説の矛盾を明らかにすること、および 2) 本研究の結果を学会主導型多施設共同前向き研究実施のための理論的基礎として前向き多施設共同研究で証明することである。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究 (単一施設): Injury Severity Score (ISS) ≥ 16 の重症外傷患者を対象として、

凝固活性、凝固制御、線溶活性・抑制の分子マーカを測定し、Thrombinoscope でトロンビン生成状態を確認する。

(2) 基礎研究: Noble-Collip Drum および軟部組織外傷・脱血性ショックラットモデルを使用する。臨床研究諸指標測定に加えて、循環血液中マイクロパーティクル発現および標的臓器を血管内皮、肺、肝、腎として組織因子他の標的分子蛋白および mRNA 発現、臓器・組織局在を確認する。

(3) 多施設共同研究: 多施設前向き共同研究を行い、上記 1) 2) の研究結果を臨床的に前向き検討を行うことにより検証し証明する。

4. 研究成果

(1) 臨床研究 (単一施設)

外傷後の凝固線溶動態解明を目的とした研究を前向きおよび後ろ向きに実施した。希釈・低体温・アシドーシスが外傷後凝固線溶系変化の本態と考えられていたが、これらの原因以外に外傷自体が引き起こす凝固線溶系変化があることを確認した。重症外傷では、生理的止血・創傷治癒過程が破綻し病的凝固線溶系変化が起こる。この病態は凝固亢進、凝固制御機能不全、線溶抑制であり、播種性血管内凝固症候群 (DIC) の病態生理に一致する事が確認できた。これらの内容は、免疫血栓 (immunothrombosis) および外傷後の重篤な出血性合併症と関連させて総説として公表することができた。

(2) 基礎研究

Noble-Collip Drum shock rat model を使用した基礎研究を実施した。外傷直後からトロンビン産制指標である soluble fibrin 上昇を認め、この上昇は血小板数、凝固関連因子、アンチトロンビンの減少で確認される消費

性凝固障害、可溶性トロンボモジュリン上昇で確認される血管内皮細胞傷害を伴っていた。Thrombinogram では外傷直後に tissue factor 刺激なしで thrombin burst を認め、これは全身性にトロンビン産生の亢進と捉えることができる。これらの変化は t-PA 活性上昇を伴い、この上昇によりフィブリン/フィブリノゲン分解が亢進した。活性化プロテインCには有意の変化を認めなかった。これらの結果は外傷性凝固障害の本態は ACOTS ではなく DIC であることを証明かつ支持するものである。

(3) 前向き多施設協同研究

前向き多施設共同研究を北海道大学救急医学教室(研究代表者所属)が研究主管校として実施した。日本救急医学会学会主導研究として承認され、2016年4月から症例登録に参加108施設で開始した。研究は2年間実施され、2017年11月に484症例を収集して終了した。2018年4月現在収集データクレンジング中であり、4月末日のデータセット固定後に解析を開始し、日本救急医学会学会、海外関連学会発表し、その後に英文原著論文として世界に公表予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計13件)

全て査読あり

Gando S, Mayumi T, Ukai T, Activated protein C plays no major roles in the inhibition of coagulation or increased fibrinolysis in acute coagulopathy of trauma-shock: a systematic review. Thrombosis Journal, 2018, in press

Kushimoto S, Gando S, Ogura H, Umemura Y, Saitoh D, Mayumi T, Fujishima S, Abe T, Shiraishi A, Ikeda H, Kotani J, Miki Y,

Shiraishi SI, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N

Complementary Role of Hypothermia Identification to the Quick Sequential Organ Failure Assessment Score in Predicting Patients With Sepsis at High Risk of Mortality: A Retrospective Analysis From a Multicenter, Observational Study. Journal of Intensive Care Medicine, 2018, 1:885066618761637 DOI: 10.1177/0885066618761637

Tarui T, Yamaguchi Y, Suzuki K, Tsuruta R, Ikeda H, Ogura H, Kushimoto S, Kotani J, Shiraishi SI, Suzuki Y, Takuma K, Takeyama N, Fujishima S, Mayumi T, Miki Y, Yamashita N, Aikawa N, Gando S Early evaluation of severity in patients with severe sepsis: a comparison with "septic shock"- subgroup analysis of the Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry (JAAM-SR). Acute Med Surg, 2017, 426-431 DOI: 10.1002/ams2.299

Iba T, Hagiwara A, Saitoh D, Anan H, Ueki Y, Sato K, Gando S Effects of combination therapy using antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. Ann Intensive Care, 2017, 110 DOI: 10.1186/s13613-017-0332-z

Wada T, Gando S, Maekawa K, Katabami K, Sageshima H, Hayakawa M, Sawamura A Disseminated intravascular coagulation with increased fibrinolysis during the early phase of isolated traumatic brain injury. Crit Care, 2017, 219 DOI: 10.1186/s13054-017-1808-9

Hayakawa M, Kushimoto S, Watanabe E, Goto K, Suzuki Y, Kotani T, Kiguchi T, Yatabe T, Tagawa J, Komatsu F, Gando S
Pharmacokinetics of recombinant human soluble thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation patients with acute renal dysfunction.

Thromb Haemost, 2017, 851-859

DOI: 10.1160/TH16-07-0547

Ono Y, Hayakawa M, Maekawa K, Kodate A, Sadamoto Y, Tominaga N, Murakami H, Yoshida T, Katabami K, Wada T, Sageshima H, Sawamura A, Gando S

Fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) at hospital admission predict neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients. Resuscitation, 2017, 62-67

DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.11.017

Iba T, Gando S, Saitoh D, Wada H, Di Nisio M, Thachil J.

Antithrombin supplementation and risk of bleeding in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation.

Thrombosis Research, 2016, 46-50

DOI: 10.1016/j.thromres.2016.07.016

Fujishima S, Gando S, Daizoh S, Kushimoto S, Ogura H, Mayumi T, Takuma K, Kotani J, Yamashita N, Tsuruta R, Takeyama N, Shiraishi S, Araki T, Suzuki K, Ikeda H, Miki Y, Suzuki Y, Yamaguchi Y, Aikawa N.
Infection site is predictive of outcome in acute lung injury associated with severe sepsis and septic shock.

Respirology, 2016, 898-904

DOI: 10.1111/resp.12769

Jesmin S, Gando S, Wada T, Hayakawa M, Sawamura A.

Activated protein C does not increase in the early phase of trauma with disseminated intravascular coagulation: comparison with acute coagulopathy of trauma-shock. Journal of Intensive Care, 2016, 1

DOI: 10.1186/s40560-015-0123-2

Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A, Ieko M.

Noble-Collip drum Trauma induces disseminated intravascular coagulation but not acute coagulopathy of trauma-shock. Shock, 2015, 261-267

DOI: 10.1097/SHK.0000000000000281

Gando S, Otomo Y.

Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. Critical Care, 2015, 72

DOI: 10.1186/s13054-015-0735-x

Gando S

Hemostasis and thrombosis in trauma patients.

Seminars in Thrombosis and Haemostasis 2015, 26-34

DOI: 10.1055/s-0034-1398378

[学会発表](計13件)

Gando S, Trauma-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. The 26th International Society on Thrombosis and Hemostasis 2017 Congress (招待講演) 2017年

Katabami K, Itagaki Y, Tsuchida T, Tomita A, Honma Y, Mizugaki A, Murakami H, Yoshida T, Oyasu T, Saito T, Wada T, Maekawa K, Sageshima H, Hayakawa M, Sawamura A, Gando S

Disseminated intravascular coagulation during the early stage of isolated traumatic brain injury.

30th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine, 2017

Katabami K, Itagaki Y, Tsuchida T, Tomita A, Honma Y, Mizugaki A, Murakami H, Yoshida T, Oyasu T, Saito T, Wada T, Maekawa K, Sageshima H, Hayakawa M, Sawamura A, Gando S

Effects of fibrinolysis and lactate on outcome in isolated traumatic brain injury with disseminated intravascular coagulation.

WFSICCM World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine 13th World Congress, 2017

Kenichi K, Itagaki Y, Tsuchida T, Tomita A, Honma Y, Mizugaki A, Murakami H, Yoshida T, Oyasu T, Saito T, Wada T, Maekawa K, Sageshima H, Hayakawa M, Sawamura A, Gando S

Disseminated intravascular coagulation during the early stage of isolated traumatic brain injury.

WFSICCM World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine 13th World Congress, 2017

Kenichi K, Itagaki Y, Tsuchida T, Tomita A, Honma Y, Mizugaki A, Murakami H, Yoshida T, Oyasu T, Saito T, Wada T, Maekawa K, Sageshima H, Hayakawa M, Sawamura A, Gando S

Low-perfusion pressure-induced tissue hypoperfusion does not contribute to hyperfibrinolysis in disseminated intravascular coagulation associated with isolated traumatic brain injury.

WFSICCM World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine 13th World Congress, November 2017, Rio de Janeiro

Gando S, Trauma, Shock, and

disseminated intravascular coagulation.

XXIIIrd International Congress on Fibrinolysis and XVIth International Workshop on Molecular and Cellular Biology of Plasminogen Activation (招待講演) 2016

Gando S, Wada T, Ono Y, Maekawa K, Katabami K, Hayakawa M, Sawamura A. DIC and fibrinolysis in patients with trauma and out-of-hospital cardiac arrest.

The 9th Congress of Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (招待講演) 2016

Kodate A, Katabami K, Wada T, Ono Y, Maekawa K, Hayakawa M, Sawamura A, Gando S Disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype predicts the outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest.

29th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine, 2016

Sadamoto Y, Katabami K, Wada T, Ono Y, Maekawa K, Hayakawa M, Sawamura A, Gando S. Disseminated intravascular coagulation during early phase of out-of-hospital cardiac arrest and resuscitation belongs to the fibrinolytic phenotype.

29th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine, 2016

Gando S, Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation.

3rd World Trauma Congress (招待講演) 2016

Gando S, Role of activated protein C and soluble fibrin in the early phase of trauma with disseminated intravascular coagulation: Comparison with acute coagulopathy of trauma-shock.

XXV Congress of the International Society

on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting 2015

Gando S, DIC in trauma.

XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting, (招待講演), 2015

Gando S,

Anticoagulation mechanisms are impaired in the early phase of trauma with DIC.

18th International Meeting of the Danubian League Against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders, 2015

Gando S,

Impaired coagulation mechanisms in trauma patients with disseminated intravascular coagulation and acute coagulopathy trauma-shock.

16th Annual NATA Symposium on Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis, 2015

〔図書〕(計1件)

Gando S, Springer international publishing, Disseminated Intravascular Coagulation. Trauma Induced Coagulopathy Gonzalez E, Moore H, Moore E, Eds. In book: Trauma Induced Coagulopathy pp.195-217, 2016

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸藤 哲 (GANDO, Satoshi)

北海道大学・大学院医学研究院・名誉教授
研究者番号: 30125306

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

澤村 淳 (SAWAMURA, Atsushi)

北海道大学・大学院医学研究院・
特任准教授
研究者番号: 00241448

早川 峰司 (HAYAKAWA, Mineji)

北海道大学・大学院医学研究院・講師
研究者番号: 10374282

柳田 雄一郎 (YANAGIDA, Yuichiro)

福岡市民病院・救急科・医員
研究者番号: 20455645

和田 剛志 (WADA, Takeshi)

北海道大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号: 30455646

宮本 大輔 (MIYAMOTO, Daisuke)

洞爺協会病院・内科・内科部長
研究者番号: 90750696