

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04361

研究課題名（和文）自然免疫炎症反応・凝固線溶反応の心停止蘇生後臓器不全への関与

研究課題名（英文）Participation of innate-immune inflammation and coagulofibrinolytic responses to the organ dysfunction in post cardiac arrest syndrome

研究代表者

丸藤 哲（Gando, Satoshi）

北海道大学・医学研究院・名誉教授

研究者番号：30125306

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：自然免疫炎症反応と凝固線溶反応がどのように心停止蘇生後に発症する臓器不全へ関与しているかを検討した。

DAMPs (damage-associated molecular patterns)の主要構成要素であるヒストンによる自然免疫炎症反応と病的凝固線溶反応である播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC)が相乗的に心停止後臓器不全発症に関与し、症例の予後を不良としている事を証明し、二つの研究と総説として公表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心停止蘇生後には中枢神経を主体とした多臓器不全が発症し（心停止後症候群、post cardiac arrest syndrome, PCAS）、蘇生したにも関わらず遷延性意識障害等で症例の予後が不良となる事が多い。従来論じられて来た心停止・蘇生時間（虚血・低酸素持続時間）に加えて、病的自然免疫（DAMPs/ヒストン）・凝固線溶反応（DIC）が蘇生後臓器不全発症に深く関わり、症例の予後を規定する事を解明した事に本研究の学術的意義があり、ヒストンおよびDICを標的とした治療方法の開発は大きな社会的利益をもたらすであろう。

研究成果の概要（英文）：Participation of innate-immune inflammation and coagulofibrinolytic responses to the organ dysfunction in post cardiac arrest syndrome has been studied.

We showed that innate-immune inflammation due to histones and disseminated intravascular coagulation (DIC) are deeply involved in the development of organ dysfunction in post cardiac arrest syndrome, leading to poor prognosis of the patients. The results of the studies were published as two original and one review articles.

研究分野：医学

キーワード：心停止 蘇生 臓器不全 予後 自然免疫炎症反応 凝固 線溶

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心停止蘇生は全身性虚血再灌流障害であり、虚血再灌流による傷害細胞から自然免疫炎症反応を惹起するヒストンを主体としたdamage-associated molecular patterns (DAMPs)が放出される。DAMPsは、炎症性サイトカイン発現、好中球活性化・NETs (neutrophil extracellular traps) 形成、凝固亢進、凝固制御機能不全、線溶抑制、そして血管内皮細胞傷害を引き起こす。また、心停止蘇生に伴う凝固線溶系変化が臓器不全発症に関与している事が知られている。これらを勘案すると、心停止後症候群(post cardiac arrest syndrome)として知られる心停止・蘇生後の多臓器不全発症に、過剰な自然免疫炎症反応(ヒストンを主体とするDAMPs)と病的に変化した凝固線溶反応、即ち播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation, DIC)が関与して症例の予後を規定している可能性がある。

2. 研究の目的

心停止・蘇生(全身性虚血・再灌流)により傷害された細胞が放出するDAMPs(ヒストン、自然免疫炎症反応)が、トロンビン産生と血管内皮細胞傷害を伴う全身性微小循環血栓症を引き起こして(凝固線溶反応、DIC)多臓器不全(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)を発症し、心停止後症候群(post cardiac arrest syndrome)の予後を不良にする、と言う仮説の証明を研究目的とした。

3. 研究の方法

(1) 方法

院外心停止・蘇生後にICUに入室した35症例を対象として、DAMPs(ヒストン)およびDICが臓器不全発症(MODS)に与える影響を前向きに調査した。院外心停止蘇生直後(0時間, 0h)、蘇生後3時間(3h)、24時間(24h)に、血小板・凝固線溶系諸指標に加えて、histone H3, soluble fibrin (SF), plasmin antiplasmin complex (PAC), tissue-type plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), soluble thrombomodulin (sTM)を測定した。MODSをsequential organ failure assessment (SOFA)スコア>12と定義した。症例をMODS発症の有無で群分けし(MODS n=15, non-MODS n=20)、その発症に関与する要因の検討を行った。

(2) 成果

結果

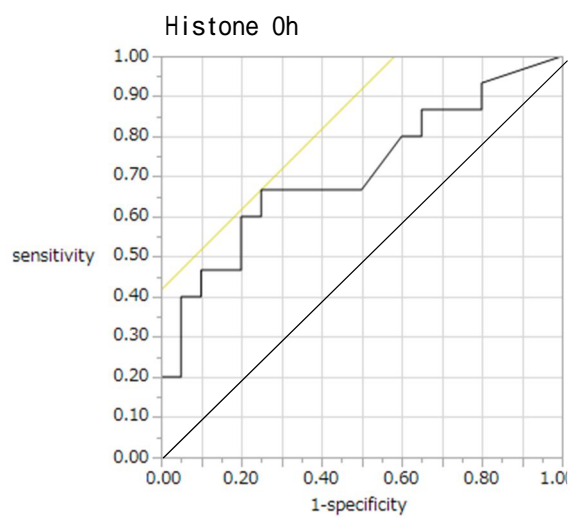
MODSはnon-MODSと比較して、DIC発症率とDICスコア、histone H3, SF, PAC, t-PA, sTMが有意に高く、病院死亡率が悪化していた(77 vs 20%, p=0.0132)。0hのSF(トロンビン産生指標)はhistone H3値と有意に相関し($r=0.3671$, p=0.0301)、特にMODSで顕著であった($r=0.6810$, p=0.0052)。さらに、24hのsTM(血管内皮細胞傷害指標)はHistone H3値と相関を認めた($r=0.4168$, p=0.0197)。Histone H3のMODS発症予測特性を受診者動作特性曲線下面積(Area under receiver operating characteristic curve, AUROC)で検討するとより良い予測能力が証明された(0h, 0.710,

p=0.011; 3h, 0.709, p=0.004)。

表 1 症例の背景因子とヒストン値

MODS (SOFA \geq 12)	No (n=20)	Yes (n=15)	p値
Age (year, median)	74.5	78	p=0.5479
Male sex (n, %)	12 (60%)	7 (46.67%)	p=0.4333
Cardiac cause	15 (75%)	5 (33.33%)	p=0.0192
Shockable rhythm	10 (50%)	4 (26.67%)	p=0.2958
Witness arrest (n, %)	15 (75%)	10 (66.67%)	p=0.7118
Bystander CPR (n, %)	10 (50%)	9 (60%)	p=0.5567
Shock by EMT (n, %)	10 (50%)	5 (33.33%)	p=0.4916
DIC Score day0	2.5 (1-3.75)	3 (3-4)	p=0.8211
DIC Score day1	1 (0-3)	4 (3-5)	p=0.0124
DIC Score day3	1 (0.25-2.75)	2 (0.5-3.5)	p=0.5227
Outcomes survive (n, %)	16 (80%)	5 (33.33%)	p=0.0132
APACHE II Score	32.5 (27-37)	36 (33-41)	p=0.0299
Histone post ROSC	2.25 (0.42-4.52)	5.6 (1.7-10.9)	p=0.0369
Histone 3hrs ROSC	3.6 (1.1-6.3)	12.6 (1.55-20.0)	p=0.0449
Histone 24hrs ROSC	0.6 (0-2.6)	0.3 (0-8.25)	p=0.7236

図 1 Histone H3 の MODS 発症予測 ROC curve



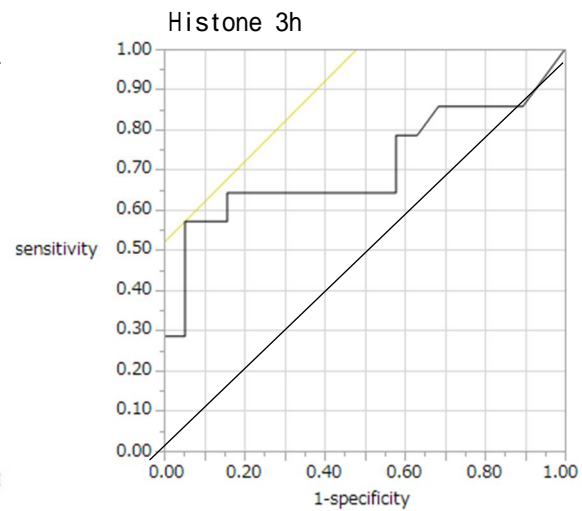
AUC 0.7100

optimal cutoff 4.600ng/ml

Sensitivity 0.6667

Specificity 0.7500

p=0.0107



AUC 0.70865

optimal cutoff 10.5ng/ml

Sensitivity 0.5714

Specificity 0.9474

P=0.0039

結論

心停止蘇生後 MODS 発症にトロンビン産生と血管内皮細胞傷害を伴う DIC が関与し、症例の予後を不良とする可能性が示唆された。心停止蘇生中・直後のヒストン値は良い MOD 発症予測指標である。

4. 研究成果

(1) 方法

Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO)は心停止蘇生後の呼吸循環補助装置として有用であるが、その応用が凝固障害を引き起こし MODS 発症から逆説的に症例の予後を不良にする可能性を後方視的に検討した。発症目撃のある院外心停止蘇生後の 151 症例を対象として、血小板・凝固線溶系指標を測定した。Propensity score matching を使用して交絡因子を調整し、VA-ECMO と DIC を含めた凝固障害および予後との関連を検討した。予後（病院死亡）と血小板および凝固線溶系指標の関連検討にはロジスティック回帰分析を使用した。

(2) 成果

結果

VA-ECMO(n=26)症例は non-VA-ECMO (n=26)と比較して、血小板数、プロトロンビン時間（比）、フィブリノゲン、FDP、アンチトロンビン値が有意に悪化していた（全て $p < 0.001$ ）。その結果 DIC スコアが有意に高く（7.0 vs. 3.5, $p < 0.001$ ）、SOFA スコアも有意に高値であった（13.0 vs. 7.0, $p < 0.001$ ）。プロトロンビン時間比（Odds 1,714, 95%CI 1.15-2.56, $p = 0.009$ ；AUROC 0.861, $p = 0.000$ ）およびアンチトロンビン活性値（0.961, 0.91-1.00, $p = 0.094$ ；AUROC 0.751, $p = 0.001$ ）が病院死亡と関連し、病院死亡の良い予測特性を呈した。

表 3, 4 Propensity score matching 後の背景因子および血小板・凝固線溶系指標の比較

TABLE 3 | Baseline characteristics of witnessed out-of-hospital cardiac arrest after propensity score matching.

	VA-ECMO – (n = 26)	VA-ECMO + (n = 26)	p-Value
Age, yr	62.5 (55.3–76.0)	66.5 (58.5–72.8)	0.905
Gender; male, n (%)	21 (80.1)	22 (84.6)	0.500
Time interval (min)			
1	34.5 (27.3–39.3)	30.0 (27.0–38.3)	0.436
2	34.0 (21.0–44.0)	42.0 (29.0–53.0)	0.245
CPR by witness, n (%)	15 (57.7)	16 (61.5)	0.500
Shockable rhythm, n (%)	21 (80.8)	19 (73.1)	0.372
Adrenalin dosage (mg)	0.0 (0.0–1.6)	2.0 (1.3–3.8)	<0.001
APACHE II score	34 (29.5–36.0)	37 (33.0–39.8)	0.060
JAAM DIC score max	3.5 (2.0–5.0)	7.0 (6.0–8.0)	<0.001
JAAM DIC score min	1.0 (1.0–1.0)	5.0 (3.3–6.0)	<0.001
ISTH DIC score max	3.0 (2.0–4.0)	5.5 (5.0–6.0)	<0.001
ISTH DIC score min	0.0 (0.0–1.8)	3.5 (1.3–4.0)	<0.001
SOFA score max	7.0 (5.3–8.0)	13.0 (11.3–14.8)	<0.001
SOFA score min	3.0 (2.0–4.8)	10.0 (6.0–12.0)	<0.001
Hospital stay	16.5 (8.5–28.8)	11.0 (4.3–24.8)	0.216
Unfavorable neurological outcome (n, %)	18 (69.2)	22 (84.6)	0.066
Hospital mortality (n, %)	5 (19.2)	11 (42.3)	0.143

TABLE 4 | Results of coagulation and fibrinolysis markers and lactate levels in propensity score matched patients.

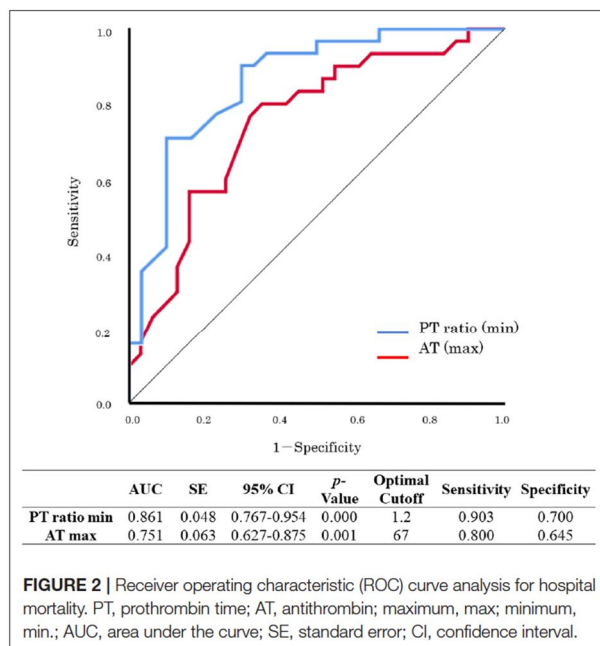
	VA-ECMO – (n = 26)	VA-ECMO + (n = 26)	p-Value
Platelet counts on day 0 ($10^9/L$)	169 (132–216)	75 (57–103)	<0.001
Platelet counts max ($10^9/L$)	169 (132–216)	88 (71–106)	<0.001
Platelet counts min ($10^9/L$)	12.5 (9.4–14.8)	5.5 (4.7–7.7)	<0.001
PT ratio on day 0	1.1 (1.0–1.3)	1.7 (1.4–2.2)	<0.001
PT ratio max	1.2 (1.1–1.4)	1.8 (1.4–2.3)	<0.001
PT ratio min	1.0 (1.0–1.1)	1.1 (1.0–1.3)	0.056
FDP on day 0 (mg/L)	23.4 (11.2–48.4)	205.0 (82.1–412.0)	<0.001
FDP max (mg/L)	24.5 (11.7–48.4)	205.0 (86.3–412.0)	<0.001
FDP min (mg/L)	5.9 (3.8–9.1)	16.8 (8.7–47.6)	<0.001
Fibrinogen on day 0 (g/L)	2.58 (2.12–3.01)	2.13 (1.50–2.47)	<0.001
Fibrinogen max (g/L)	4.87 (4.11–5.64)	3.97 (3.01–4.49)	0.001
Fibrinogen min (g/L)	2.45 (2.12–3.01)	2.08 (1.48–2.40)	0.004
AT on day 0 (%)	70.5 (61.0–85.3)	49.0 (42.0–63.8)	<0.001
AT max (%)	82.0 (69.0–90.5)	64.0 (53.0–70.8)	0.001
AT min (%)	68.0 (56.8–79.0)	44.0 (40.0–53.0)	<0.001
Lactate on day 0 (mmol/L)	10.0 (7.2–12.8)	15.0 (12.9–17.8)	<0.001
Lactate max (mmol/L)	10.0 (7.2–12.8)	15.0 (12.9–17.8)	<0.001
Lactate min (mmol/L)	1.0 (0.8–1.6)	1.7 (1.2–3.2)	0.001

表 5 MODS 発症予測の単変量および多変量ロジスティック回帰分析

TABLE 7 | The results of the univariate and multivariate logistic regression analysis for prediction of hospital mortality in patients receiving VA-ECMO.

Variables	Univariate			Multivariate		
	Odds ratio	95% CI	p-Value	Odds ratio	95% CI	p-Value
Age	1.009	0.971-1.049	0.644			
Gender	1.038	0.235-4.593	0.960			
Platelet counts max	0.998	0.864-1.131	0.865			
Platelet counts min	1.098	0.926-1.303	0.282			
PT ratio max	1.025	0.975-1.076	0.333			
PT ratio min	1.892	1.267-2.826	0.002	1.714	1.147-2.562	0.009
FDP max	0.998	0.996-1.001	0.168			
FDP min	1.013	0.997-1.030	0.121			
Fibrinogen max	0.996	0.992-0.999	0.025			
Fibrinogen min	0.996	0.998-1.005	0.393			
AT max	0.940	0.902-0.979	0.003	0.961	0.916-1.007	0.094
AT min	0.265	0.945-1.016	0.265			
Lactate max	1.111	0.966-1.278	0.139			
Lactate min	2.072	1.132-3.793	0.018			

図 2 プロトロンビン時間比とアンチトロンビンの MODS 予測 ROC curve



結論

心停止蘇生に加えて VA-ECMO 自体が DIC を含めた凝固線溶異常を引き起こし MODS 発症の要因となる可能性が示唆された。プロトロンビン時間比およびアンチトロンビン値は MODS 発症の予後不良予測指標として使用可能である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計41件（うち査読付論文 41件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 41件）

1. 著者名 Shiino Yasukazu, Tarui Takehiko, Hifumi Toru, Otomo Yasuhiro, Okamoto Kohji, Umemura Yutaka, Kotani Joji, Sakamoto Yuichiro, Sasaki Junichi, Shiraishi Shin-ichiro, Tsuruta Ryosuke, Hagiwara Akiyoshi, Yamakawa Kazuma, Masuno Tomohiko, Takeyama Naoshi, Yamashita Norio, Ikeda Hiroto, Ueyama Masashi, Gando Satoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-019-2644-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hagiwara Akiyoshi, Yamakawa Kazuma, Takeyama Naoshi, Gando Satoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 In-hospital mortality associated with the misdiagnosis or unidentified site of infection at admission	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-019-2475-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okamoto Kohji, Umemura Yutaka, Kotani Joji, Sakamoto Yuichiro, Sasaki Junichi, Shiraishi Shin-ichiro, Takuma Kiyotsugu, Tsuruta Ryosuke, Hagiwara Akiyoshi, Yamakawa Kazuma, Masuno Tomohiko, Takeyama Naoshi, Yamashita Norio, Ikeda Hiroto, Ueyama Masashi, Fujimi Satoshi, Gando Satoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Intensive Care	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-019-0383-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fujishima Seitaro, Gando Satoshi, Takeyama Naoshi, Yamashita Norio, Shiraishi Shin-ichiro, Ikeda Hiroto, Shiino Yasukazu, Tarui Takehiko, Nakada Taka-aki, Hifumi Toru, Otomo Yasuhiro, Okamoto Kohji, Sakamoto Yuichiro, Hagiwara Akiyoshi, Masuno Tomohiko, Ueyama Masashi, Fujimi Satoshi, Yamakawa Kazuma, Umemura Yutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Demographics, Treatments, and Outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 SHOCK	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001416	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujishima Seitaro, Gando Satoshi, Nakada Taka aki, Hifumi Toru, Otomo Yasuhiro, Okamoto Kohji, Sakamoto Yuichiro, Hagiwara Akiyoshi, Masuno Tomohiko, Ueyama Masashi, Fujimi Satoshi, Yamakawa Kazuma, Umemura Yutaka	4. 巻 6
2. 論文標題 Trends in sepsis care in Japan: comparison of two sepsis cohort studies conducted by the Japanese Association for Acute Medicine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 425 ~ 427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gando Satoshi, Wada Takeshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Disseminated intravascular coagulation in cardiac arrest and resuscitation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 1205 ~ 1216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14480	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Norio, Ikeda Hiroto, Mizushima Yasuaki, Gando Satoshi	4. 巻 178
2. 論文標題 Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 182 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.04.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gando Satoshi, Otomo Yasuhiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Trauma induced coagulopathy: The past, present, and future: A comment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 1567 ~ 1569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14520	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gando Satoshi, Sakamoto Yuichiro, Tsuruta Ryosuke, Hagiwara Akiyoshi, Mizushima Yasuaki, JAAM FORECAST group	4. 巻 20
2. 論文標題 Clinical features of patients with candidemia in sepsis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of General and Family Medicine	6. 最初と最後の頁 161 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgf2.250	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hagiwara Akiyoshi, Yamakawa Kazuma, Masuno Tomohiko, Takeyama Naoshi, Yamashita Norio, Ikeda Hiroto, Ueyama Masashi, Fujimi Satoshi, Gando Satoshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Impact of Body Temperature Abnormalities on the Implementation of Sepsis Bundles and Outcomes in Patients With Severe Sepsis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 691 ~ 699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CCM.00000000000003688	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Tsunehiro, Yamakawa Kazuma, Umemura Yutaka, Gando Satoshi, Ogura Hiroshi, Shiraishi Atsushi, Kushimoto Shigeki, Abe Toshikazu, Tarui Takehiko, Hagiwara Akiyoshi, Otomo Yasuhiro, Fujimi Satoshi	4. 巻 181
2. 論文標題 Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: A multicenter cohort study using a cubic spline model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 17 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.07.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masuno Tomohiko, Takeyama Naoshi, Yamashita Norio, Ikeda Hiroto, Ueyama Masashi, Fujimi Satoshi, Gando Satoshi	4. 巻 52
2. 論文標題 Nighttime and non-business days are not associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: The JAAM FORECAST study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Critical Care	6. 最初と最後の頁 97 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcrrc.2019.04.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gando Satoshi, Otomo Yasuhiro, Okamoto Kohji, Kotani Joji, Sakamoto Yuichiro, Sasaki Junichi, Shiraishi Shin-ichiro, Takuma Kiyotsugu, Tsuruta Ryosuke, Hagiwara Akiyoshi, Masuno Tomohiko, Takeyama Naoshi, Yamashita Norio, Ikeda Hiroto, Ueyama Masashi, Yamakawa Kazuma	4. 巻 25
2. 論文標題 Prognostic Accuracy of Quick SOFA is different according to the severity of illness in infectious patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 943 ~ 949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.05.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gando Satoshi, Gorelick Kenneth J., Opal Steven M., Russell James A., Saito Hidehiko, for the SCARLET Trial Group	4. 巻 321
2. 論文標題 Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA	6. 最初と最後の頁 1993 ~ 2002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jama.2019.5358	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gando Satoshi, Tarui Takehiko, Ikeda Hiroto, Ueyama Masashi, Fujimi Satoshi, on behalf of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis Trauma (FORECAST) Study Group	4. 巻 119
2. 論文標題 Identifying Sepsis Populations Benefitting from Anticoagulant Therapy: A Prospective Cohort Study Incorporating a Restricted Cubic Spline Regression Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 1740 ~ 1751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1693740	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 丸藤 哲	4. 巻 36
2. 論文標題 【呼吸療法における終末期医療の問題点】人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスを考える	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 人工呼吸	6. 最初と最後の頁 130 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 丸藤 哲	4. 巻 9
2. 論文標題 線溶亢進型DIC(第1回) 線溶亢進型DICとはなにか	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis	6. 最初と最後の頁 235 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 澤村 匡史, 則末 泰博, 美馬 裕之, 植田 育也, 立野 淳子, 橋本 圭司, 吉里 孝子, 木下 浩作, 藤野 裕士, 丸藤 哲, 氏家 良人	4. 巻 26
2. 論文標題 方針決定が困難な症例にどのように対応していくか?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本集中治療医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 205 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 本間 慶憲, 吉田 知由, 本間 多恵子, 柳田 雄一郎, 上垣 慎二, 早川 峰司, 澤村 淳, 丸藤 哲	4. 巻 26
2. 論文標題 肺炎球菌性肺炎に化膿性心外膜炎および膿胸を併発した一例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本集中治療医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 189 ~ 190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wada Takeshi, Gando Satoshi, Maekaw Kunihiko, Katabami Kenichi, Sageshima Hisako, Hayakawa Mineji, Sawamura Atsushi	4. 巻 21
2. 論文標題 Disseminated intravascular coagulation with increased fibrinolysis during the early phase of isolated traumatic brain injury	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-017-1808-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Thachil Jecko, Tang Ning, Gando Satoshi, Falanga Anna, Cattaneo Marco, Levi Marcel, Clark Cary, Iba Toshiaki	4. 巻 18
2. 論文標題 ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID 19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 1023 ~ 1026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14810	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Thachil Jecko, Tang Ning, Gando Satoshi, Falanga Anna, Levi Marcel, Clark Cary, Iba Toshiaki, Cattaneo Marco	4. 巻 18
2. 論文標題 Type and dose of heparin in Covid 19: Reply	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 2063 ~ 2064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14870	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Thachil Jecko, Tang Ning, Gando Satoshi, Falanga Anna, Levi Marcel, Clark Cary, Iba Toshiaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Laboratory haemostasis monitoring in COVID 19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 2058 ~ 2060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14866	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Thachil Jecko, Tang Ning, Gando Satoshi, Falanga Anna, Cattaneo Marco, Levi Marcel, Clark Cary, Iba Toshiaki	4. 巻 18
2. 論文標題 DOACs and "newer" hemophilia therapies in COVID 19: Reply	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 1795 ~ 1796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Moore Hunter B., Gando Satoshi, Iba Toshiaki, Kim Paul Y., Yeh Calvin H., Brohi Karim, Hunt Beverley J., Levy Jerrold H., Draxler Dominik F., Stanworth Simon, G?rlinger Klaus, Neal Matthew D., Schreiber Martin A., Barrett Christopher D., Medcalf Robert L., Moore Ernest E., Mutch Nicola J., Thachil Jecko,	4. 巻 18
2. 論文標題 Defining trauma induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: Communication from the SSC of the ISTH	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 740 ~ 747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14690	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shimazui Takashi, Nakada Taka-aki, Walley Keith R., Okamoto Kohji, Umemura Yutaka, Kotani Joji, Sakamoto Yuichiro, Sasaki Junichi, Shiraishi Shin-ichiro, Takuma Kiyotsugu, Gando Satoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Significance of body temperature in elderly patients with sepsis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 387-387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-020-02976-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Gando Satoshi, The Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Sepsis Prognostication in Intensive Care Unit and Emergency Room (SPICE) (JAAM SPICE) Study Group, Shiraishi Atsushi, Abe Toshikazu, Kushimoto Shigeki	4. 巻 10
2. 論文標題 The SIRS criteria have better performance for predicting infection than qSOFA scores in the emergency department	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8095-8095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64314-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Komori Akira, JAAM FORECAST group, Abe Toshikazu, Kushimoto Shigeki, Ogura Hiroshi, Shiraishi Atsushi, Saitoh Daizoh, Fujishima Seitaro, Mayumi Toshihiko, Naito Toshio, Hifumi Toru, Shiino Yasukazu, Gando Satoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Characteristics and outcomes of bacteremia among ICU-admitted patients with severe sepsis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2983-2983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59830-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gando Satoshi, Shiraishi Atsushi, Wada Takeshi, Yamakawa Kazuma, Fujishima Seitaro, Saitoh Daizoh, Kushimoto Shigeki, Ogura Hiroshi, Abe Toshikazu, Otomo Yasuhiro	4. 巻 18
2. 論文標題 A multicenter prospective validation study on disseminated intravascular coagulation in trauma induced coagulopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 2232 ~ 2244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14931	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iriyama Hiroki, on behalf of JAAM FORECAST group, Abe Toshikazu, Kushimoto Shigeki, Fujishima Seitaro, Ogura Hiroshi, Shiraishi Atsushi, Saitoh Daizoh, Mayumi Toshihiko, Naito Toshio, Komori Akira, Hifumi Toru, Shiino Yasukazu, Nakada Taka-aki, Tarui Takehiko, Otomo Yasuhiro, Okamoto Kohji, Gando Satoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Risk modifiers of acute respiratory distress syndrome in patients with non-pulmonary sepsis: a retrospective analysis of the FORECAST study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Intensive Care	6. 最初と最後の頁 7-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-020-0426-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Umemura Yutaka, Ogura Hiroshi, Takuma Kiyotsugu, Fujishima Seitaro, Abe Toshikazu, Kushimoto Shigeki, Hifumi Toru, Hagiwara Akiyoshi, Shiraishi Atsushi, Gando Satoshi	4. 巻 103
2. 論文標題 Current spectrum of causative pathogens in sepsis: A prospective nationwide cohort study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 343 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2020.11.168	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe Toshikazu, Suzuki Tomoharu, Kushimoto Shigeki, Fujishima Seitaro, Sugiyama Takehiro, Iwagami Masao, Ogura Hiroshi, Shiraishi Atsushi, Saitoh Daizoh, Mayumi Toshihiko, Iriyama Hiroki, Gando Satoshi	4. 巻 99
2. 論文標題 History of diabetes may delay antibiotic administration in patients with severe sepsis presenting to emergency departments	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e19446 ~ e19446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000019446	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gando Satoshi, Fujishima Seitaro, Saitoh Daizoh, Shiraishi Atsushi, Yamakawa Kazuma, Kushimoto Shigeki, Ogura Hiroshi	4. 巻 191
2. 論文標題 The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 15 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2020.03.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Squizzato Alessandro, Gallo Andrea, Levi Marcel, Iba Toshiaki, Levy Jerrold H., Erez Offer, ten Cate Hugo, Solh Ziad, Gando Satoshi, Vicente Vicente, Di Nisio Marcello	4. 巻 18
2. 論文標題 Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation: Communication from the ISTH SSC Subcommittees on Disseminated Intravascular Coagulation and Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 2400 ~ 2407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14946	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakata Hidekazu, Yamakawa Kazuma, Kabata Daijiro, Umemura Yutaka, Ogura Hiroshi, Gando Satoshi, Shintani Ayumi, Shiraishi Atsushi, Saitoh Daizoh, Fujishima Seitaro	4. 巻 54
2. 論文標題 Identifying Septic Shock Populations Benefitting From Polymyxin B Hemoperfusion: A Prospective Cohort Study Incorporating a Restricted Cubic Spline Regression Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 667 ~ 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001533	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hifumi Toru, Fujishima Seitaro, Ubukata Kimiko, Hagiwara Akiyoshi, Abe Toshikazu, Ogura Hiroshi, Shiraishi Atsushi, Kushimoto Shigeki, Saitoh Daizoh, Mayumi Toshihiko, Ikeda Hiroto, Ueyama Masashi, Otomo Yasuhiro, Okamoto Kohji, Umemura Yutaka, Gando Satoshi, the JAAM FORECAST group	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinical characteristics of patients with severe sepsis and septic shock in relation to bacterial virulence of beta hemolytic Streptococcus and Streptococcus pneumoniae	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 e513~e513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.513	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujishima Seitaro, Gando Satoshi, Saitoh Daizoh, Kushimoto Shigeki, Ogura Hiroshi, Abe Toshikazu, Shiraishi Atsushi, Mayumi Toshihiko, Sasaki Junichi	4. 巻 53
2. 論文標題 Demographics, Treatments, and Outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome: the Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis, and Trauma (FORECAST) Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 544 ~ 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001416	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Komori Akira, for the JAAM SPICE Study Group, Abe Toshikazu, Yamakawa Kazuma, Ogura Hiroshi, Gando Satoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Characteristics and outcomes of frail patients with suspected infection in intensive care units: a descriptive analysis from a multicenter cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Geriatrics	6. 最初と最後の頁 485-485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-020-01893-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe Toshikazu, for the JAAM SPICE Study Group, Yamakawa Kazuma, Ogura Hiroshi, Kushimoto Shigeki, Saitoh Daizoh, Fujishima Seitaro, Otomo Yasuhiro, Kotani Joji, Gando Satoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Epidemiology of sepsis and septic shock in intensive care units between sepsis-2 and sepsis-3 populations: sepsis prognostication in intensive care unit and emergency room (SPICE-ICU)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Intensive Care	6. 最初と最後の頁 44-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-020-00465-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 丸藤 哲	4. 巻 10
2. 論文標題 COVID-19と凝固線溶系異常(第1回) 新型コロナウイルス感染症と凝固線溶系	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Medicine	6. 最初と最後の頁 314-319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 増井 伸高, 丸藤 哲, 松田 知倫, 神野 敦, 佐藤 洋祐	4. 巻 31
2. 論文標題 外国人救急医療の集約化には中国語通訳の準備と整形外科と消化器科のバックアップ体制が必要である	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本救急医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 2168-2168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件(うち招待講演 6件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 中橋 奨, 丸藤 哲, 和田 剛志, 今井 寛
2. 発表標題 集中治療領域における理学療法の効果の検証
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 智一, 久志本 成樹, 徳田 安春, 杉山 雄大, 小倉 裕司, 藤島 清太郎, 白石 淳, 斎藤 大蔵, 真弓 俊彦, 小森 大輝, 入山 大希, 戒能 多佳子, 内藤 俊夫, 阪本 雄一郎, 丸藤 哲
2. 発表標題 「臨床研究」0-004日本における重症敗血症および敗血症性ショック患者に対する積極的な抗生物質投与の現状
3. 学会等名 第19回日本病院総合診療医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入山 大希, 阿部 智一, 内藤 俊夫, 小倉 裕司, 白石 淳, 久志本 成樹, 斎藤 大蔵, 藤島 清太郎, 真弓 俊彦, 小森 大輝, 戒能 多佳子, 阪本 雄一郎, 丸藤 哲
2. 発表標題 「症例報告【血液】」0-015非呼吸器感染症による敗血症性ARDSのrisk modifierの検討
3. 学会等名 第19回日本病院総合診療医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小森 大輝、阿部 智一、入山 大希、戒能 多佳子、内藤 俊夫、小倉 裕司、白石 淳、久志本 成樹、斎藤 大蔵、藤島 清太郎、真弓 俊彦、阪本 雄一郎、丸藤 哲
2. 発表標題 「臨床研修」0-090重症敗血症および敗血症性ショック患者における菌血症の有無による臨床的特徴と予後の比較
3. 学会等名 第19回日本病院総合診療医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gando S
2. 発表標題 Trauma-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation.
3. 学会等名 The 26th International Society on Thrombosis and Hemostasis 2017 Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Gando S
2. 発表標題 Disseminated intravascular coagulation during early phase of isolated traumatic brain injury.
3. 学会等名 The 26th International Society on Thrombosis and Hemostasis 2017 Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Gando S
2. 発表標題 DIC in Sepsis.
3. 学会等名 Chinese Critical Care Congress 2017, September 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Gando S
2. 発表標題 Trauma induced coagulopathy.
3. 学会等名 Chinese Critical Care Congress 2017, September 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 丸藤 哲
2. 発表標題 教育講演 生体侵襲とDIC-敗血症、外傷、心停止
3. 学会等名 第14回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Gando S
2. 発表標題 A multicenter prospective validation study and disseminated intravascular coagulation in trauma-induced coagulopathy
3. 学会等名 ISTH 2020 Virtual Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Gando S
2. 発表標題 Invited speaker, Activation of the coagulation system during COVID-19 - insight in the pathophysiology
3. 学会等名 Euroanesthesia 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Gando S, Wada T	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer International Publishing	5. 総ページ数 802
3. 書名 Trauma Induced Coagulopathy	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	澤村 淳 (Sawamura Atsushi) (00241448)	北海道大学・医学研究科・准教授 (10101)	
連携研究者	早川 峰司 (Hayakawa Mineji) (10374282)	北海道大学・医学研究科・助教 (10101)	
連携研究者	和田 剛志 (Wada Takeshi) (30455646)	北海道大学・医学研究科・助教 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------